



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie

**Mémoire de fin d'études**  
En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV  
Filière : Sciences Biologiques  
Option : Génétique

## Thème

**Étude Rétrospective de la Maladie Bêta-Thalassémie au CHU de  
Blida**

*Présenté par :*

*Soutenu le : 18/09/2023*

**BOULMICHA Hadjer  
KECHOUANE Roumaissa**

**Devant le jury :**

Nom	Grade/Lieu	Qualité
Mme GUESSAIBIA.N	MCA /USDB1	Présidente
Mme BENAOU.M.N	MAA/USDB1	Examinatrice
Mme AMOKRANE.A	MCB/USDB1	Promotrice
Mme KHALOUI.H	DOCTORANTE/USDB1	Co-promotrice

**Année universitaire : 2022/2023**

## Remerciements

En terme de ce travail et le parcours de nos études, nous tenons en premier lieu à remercier le Dieu le tout puissant, de nous avoir donné la santé, la volonté, et surtout la patience durant nos années d'études universitaires et pendant notre stage.

Nous remercions Mme AMOKRANE A de nous avoir enseigné et d'avoir accepté de diriger notre mémoire et également pour les efforts qu'elle a fourni tout au long de la période de notre stage avec amour et compassion.

Nous remercions vivement les membres du jury :

Mme GUESSAIBIA N qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.

Mme BENAOUUM N qui a bien voulu aimablement examiner ce modeste mémoire de fin d'études

Nous tenons à remercier grandement Mr MOHAMED SAID, chef d'option, pour le soutien et les efforts constants pour nous prodiguer la meilleure formation possible en génétique.

Nous remercions également Mme KHALOUI H et Mme BENHALIMA KH d'avoir bien voulu nous accepter dans le laboratoire et de nous avoir aidés à réaliser le travail de fin d'études adéquatement à notre spécialité.

# Dédicace

*À ma chère mère*

*À la mémoire de mon cher père et de mon grand-père Que Dieu ait leurs âmes*

*À mes sœurs*

*À mes chers amis (Yasmine - Ahlem - Mounira - Amira - Hadjer)*

*À tous les enfants thalassémiques du monde*

*Roumaïssa*

# Dédicace

*À ma chère mère*

*À mon cher père*

*À ma grand-mère*

*À mes frères et sœurs*

*À mes chers amis (Ikram - Nadia - Meroua - Aya - Mayssa)*

*À mon cousin Souhaib, qui souffre de bêta-thalassémie*

*Hadjer*

## Résumé

En Algérie, la thalassémie est fréquente parmi les troubles sanguins. Elle présente de nombreux symptômes, son traitement varie d'une personne à l'autre selon le type et la gravité de la maladie.

Ce travail présente les résultats obtenus à partir d'une étude rétrospective menée au CHU de Blida sur la bêta-thalassémie. L'étude s'appuie sur les données récoltées de 100 dossiers des patients atteints de cette maladie, incluant des résultats de numération-formule sanguine (NFS), du frottis sanguin et d'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine.

Les résultats de l'analyse des profils de nos patients présentaient une diminution très significative du taux d'hémoglobine Hb A et une augmentation d'Hb A2 chez les individus atteints de bêta-thalassémie par rapport aux individus sains. Nous avons également remarqué que les valeurs des : globules rouges, Hématocrite et taux d'hémoglobine totale sont très faibles, tandis que les valeurs des plaquettes et des globules blancs sont élevées.

La B thalassémie est plus répandue dans la wilaya d'Ain Defla, atteignant 35% en raison des mariages consanguins, tandis que la wilaya de Djelfa présente le taux le plus bas à 1% en raison de la présence d'un centre d'hématologie à l'hôpital de Djelfa.

Dans l'arbre généalogique, la bêta-thalassémie homozygote est le résultat d'un mariage consanguin après que les parents ont été diagnostiqués comme porteurs hétérozygotes de la bêta-thalassémie, et cette condition se manifeste chez un individu de la quatrième génération, soulignant ainsi son caractère héréditaire.

**Mots clefs :** bêta-thalassémie, hémoglobine, Hématologie, prévalence.

## Abstract

In Algeria, thalassemia is common among blood disorders. It presents many symptoms, its treatment varies from one person to another depending on the type and severity of the disease.

This work presents the results obtained from a retrospective study carried out at the Blida University Hospital on beta-thalassemia. The study is based on data collected from the 100 records of patients with this disease, including results of a blood count (NFS), blood smear and capillary electrophoresis of hemoglobin.

The results of the analysis of the profiles of our patients showed a very significant decrease in the hemoglobin HbA level and an increase in Hb A2 in individuals with beta-thalassemia compared to healthy individuals. We also noticed that the values of: red blood cells, Hematocrit and total hemoglobin levels are very low, while the values of platelets and white blood cells are high.

B-thalassemia is more prevalent in the wilaya of AinDefla, reaching 35% due to consanguineous marriages, while the wilaya of Djelfa has the lowest rate at 1% due to the presence of a hematology center at Djelfa hospital.

In the family tree, homozygous beta thalassemia is the result of consanguineous marriage after the parents were diagnosed as heterozygous carriers of beta thalassemia, and this condition manifests in an individual in the fourth generation, thus highlighting its hereditary character.

**Key words:** beta-thalassemia, hemoglobin, Hematology , prevalence.

## ملخص

في الجزائر، ينتشر مرض الثلاسيميا بين أمراض الدم. وله أعراض عديدة، ويختلف علاجه من شخص إلى آخر حسب نوع المرض وشدته.

يعرض هذا العمل النتائج التي تم الحصول عليها من دراسة استرجاعية أجريت في المستشفى الجامعي البلدية على الثلاسيميا بيتا. وتعتمد الدراسة على البيانات التي تم جمعها من ملفات المرضى الذين يعانون من هذا المرض، بما في ذلك نتائج تعداد الدم، ومسحة الدم، والرحلان الكهربائي الشعري للهيموجلوبين.

أظهرت نتائج تحليل ملفات مرضانا انخفاضًا كبيرًا جدًا في مستوى الهيموجلوبين (أ) وزيادة في (أ2) لدى الأفراد المصابين بـثلاسيميا بيتا مقارنة بالأفراد الأصحاء. كما لاحظنا أن قيم: خلايا الدم الحمراء والهيماتوكريت والهيموجلوبين الكلي منخفضة جدًا، بينما تكون قيم الصفائح الدموية وخلايا الدم البيضاء مرتفعة.

أما مرض الثلاسيميا ب فهو أكثر انتشارا في ولاية عين الدفلى حيث تصل نسبته إلى 35% بسبب زواج الأقارب، في حين أن ولاية الجلفة لديها أدنى نسبة بنسبة 1% بسبب وجود مركز لأمراض الدم بمستشفى الجلفة.

في شجرة العائلة، تكون ثلاسيميا بيتا متماثلة الزوجات نتيجة زواج الأقارب بعد أن تم تشخيص الوالدين على أنهما حاملان. متغاير الزوجات لمرض بيتا ثلاسيميا، وتظهر هذه الحالة لدى الفرد في الجيل الرابع، مما يبرز طابعه الوراثي.

**الكلمات المفتاحية:** بيتا ثلاسيميا، الهيموجلوبين، أمراض الدم، الانتشار.

# Sommaire

**Résumé**

**Liste des Figures**

**Liste des Tableaux**

**Glossaire**

**Liste des Abréviations**

**Introduction ..... 1**

**Chapitre I:Partie bibliographique**

I. Le sang ..... 2

II.L'érythropoïèse ..... 2

    II.1.Les cellules souches hématopoïétiques ..... 2

    II.2. La Régulation de l'érythropoïèse ..... 3

III.L'hémoglobine ..... 3

    III.1. Structure d'hémoglobine ..... 3

        III.1.1. La globine ..... 4

        III.1.2. L'hème ..... 6

    III.2. Biosynthèse et dégradation des hémoglobines ..... 6

IV.Thalassémie ..... 7

    IV.1. Bêta Thalassémie ..... 7

        IV.1.1. Les type de bêta thalassémie ..... 8

            IV.1.1.1. La bêta-thalassémie majeur ..... 8

            IV.1.1.2. La bêta-thalassémie intermédiaire ..... 9

            IV.1.1.3. La bêta-Thalassémie Mineure ..... 10

        IV.1.2.Transmission ..... 10

        IV.1.3. Les mutations ..... 11

        V.1.4. Diagnostic de bêta thalassémie ..... 11

IV.1.5. Traitement .....	12
<b>Chapitre II :Matériel et Méthodes</b>	
I- Bilan systématique réalisé chez les patients atteints de la bêta thalassémie.....	14
I-1-Prélèvement sanguin .....	15
I-2-Frottis sanguin .....	15
I-3-La numération-formule sanguine ou l'hémogramme .....	16
I-4-L'électrophorèse capillaire .....	17
II-Etablissement de l'arbre généalogique .....	20
III-Etude statistique .....	20
<b>Chapitre III: Résultats et discussion</b>	
I-Analyse des paramètres déterminant la bêta thalassémie .....	22
I-1-Le frottis sanguin .....	22
I-2-La numération-formule sanguine ou l'hémogramme .....	22
I-3-L'électrophorèse capillaire .....	25
II- Détermination de la fréquence de la bêta thalassémie au CHU par répartition selon	
II-1-la wilaya d'origine .....	27
II-2- le sexe .....	29
II-3- l'âge .....	30
II-4-le groupe sanguin .....	31
II-5-Selon le type de bêta thalassémie .....	32
II-6-Par génotype .....	32
IV. Modèle d'un d'arbre généalogique .....	35
<b>Conclusion.....</b>	<b>37</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>39</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>47</b>

## Liste des Figures

Figure 1 : L'érythropoïèse.....	2
Figure 2: Structure de la molécule d'hémoglobine et l'hème.....	4
Figure 3: Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et beta-globine (chromosome 11).....	4
Figure 4 : Structure de la molécule d'hème. ....	6
Figure 5: Répartition géographique des bêta-thalassémies. ....	8
Figure 6: Tableau clinique typique de BTM non transfusée.....	9
Figure 7: Masses para vertébrales d'érythropoïèse extra médullaire chez un patient thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant.....	10
Figure 8 :Formule sanguine périphérique d'un frottis sanguin de bêta thalassémie .....	<b>Error!</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
Figure 9: Profil de personne saine.....	25
Figure 10: Profil des personnes atteintes de la maladie: bêta thalassémie hétérozygotes.....	26
Figure 11: Répartition de la population atteinte de B-thalassémie par la wilaya d'origine. ....	28
Figure 12: Description de la population selon la tranche d'âge. ....	31
Figure 13: Description de la population Selon le type de bêta thalassémie. ....	32
Figure 14: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par type de génotype. ...	33

## Liste des Tableaux

Tableau I: Valeurs normales des différentes hémoglobines à la naissance et à l'âge adulte. ....	6
Tableau II: Résultats des valeurs de FNS des patients étudiés : .....	23
Tableau III: Résultats des valeurs d'électrophorèse d'hémoglobine : .....	26
Tableau IV: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine : .....	27
Tableau V: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine selon le sexe. ....	29
Tableau VI: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine selon l'âge. ....	30
Tableau VII: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par type de génotype.	32
Tableau VIII: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par type de génotype selon le sexe. ....	33
Tableau IX: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par génotypes selon l'âge. ....	34

## Glossaire

Cellules souches hématopoïétiques : cellules indifférenciées capables de générer l'ensemble des lignées sanguines et d'autorenouveaulement (Laurenti etGöttgens, 2018).

Anisocytose : est un terme médical utilisé pour décrire une affection dans laquelle la taille des globules rouges d'un patient varie, certains étant plus grands ou plus petits que la taille typique des globules rouges. Cela peut être un indicateur de divers problèmes de santé sous-jacents, tels que l'anémie ou certains troubles sanguins (Dulińska, 2006).

Lentiviral ; est un type de rétrovirus du genre lentivirus. Ils ont la capacité d'intégrer leur matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte, ce qui en fait des outils utiles en génie génétique et en thérapie génique(Milone et al., 2018).

Poïkilocytose : est un terme utilisé en hématologie pour décrire la présence de globules rouges de forme anormale dans un échantillon de sang (André et al., 1965).

Microcytose : est un terme médical utilisé pour décrire une condition caractérisée par des globules rouges plus petits que la normale dans le sang(Dulińska, 2006).

## Liste des Abréviations

**µm** : Micromètre

**ARNm** : Acide Ribo-Nucléique messenger

**BT** : Bêta-thalassémie

**BTI** : Bêta-thalassémie intermédiaire

**BTM** : Bêta-thalassémie majeur

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**Da** : daltons

**EDTA** : Ethyle Diamine Tri Acétate

**EKLF** : Erythroïdkruppel-like Factor

**EPO** : Erythropoïétine

**FNS** : Formule de Numération Sanguine

**GB** : Globules blancs

**GR** : Globules rouges

**HB** : Hémoglobine

**HbA** : Hémoglobine Adulte (prédominante)

**HbA2** : Hémoglobine Adulte secondaire

**HbF** : Hémoglobine Fœtale

**Hte** : Hématocrite

**HU** : Hydroxyurée

**LCR** : Locus Control Région

**Plaq** : Plaquettes

**Ret** : Réticulocyte

**TGMH** : Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

# *Introduction*

# Introduction

Les hémoglobinopathies sont un ensemble de maladies causées par des anomalies génétiques de l'hémoglobine, elles sont largement répandues à travers le monde. On estime qu'un variant cliniquement significatif de ces maladies affecte environ 5,2 % de la population (Modell, 2008). Cette anomalie se présente généralement en deux types :

Les anomalies qualitatives sont caractérisées par des altérations de la structure de l'hémoglobine, conduisant ainsi à une forme anormale de cette dernière. Parmi les anomalies qualitatives les plus courantes, on trouve la drépanocytose, également connue sous le nom d'hémoglobine S, ainsi que l'hémoglobine C.

Les anomalies quantitatives se manifestent principalement sous la forme de thalassémies. Les thalassémies sont caractérisées par une diminution ou une absence des chaînes d'hémoglobine spécifiques. Les deux types de thalassémies les plus fréquents sont la bêta-thalassémie, qui se caractérise par une diminution ou une absence de la chaîne bêta, et l'alpha-thalassémie, qui se caractérise par une diminution ou une absence de la chaîne alpha (Baudin, 2016).

La bêta-thalassémie est une maladie génétique héréditaire qui altère la production de l'hémoglobine, une protéine essentielle présente dans les globules rouges et responsable du transport de l'oxygène dans tout le corps. Cette affection résulte de mutations génétiques spécifiques qui entraînent une production anormale ou insuffisante d'hémoglobine bêta (Gentilini, 2012). Le diagnostic précis de la maladie, ainsi que la détermination de son type et de sa gravité, peuvent être établis grâce à des analyses sanguines approfondies et à l'étude de l'historique familial de la maladie (Baudin, 2016).

Dans le cadre de cette étude scientifique, nous nous pencherons sur plusieurs aspects afin d'approfondir notre compréhension de la thalassémie. Le choix de ce thème est motivé par la prévalence élevée de la bêta-thalassémie au sein de la population, ainsi que par l'intérêt croissant suscité par cette maladie génétique chronique qui affecte le sang. Nos objectifs principaux consisteront à examiner la fréquence de la maladie au sein de la population étudiée, effectuer une analyse statistique des paramètres étudiés, et enfin à étudier les cas individuels en examinant les arbres généalogiques. En abordant ces aspects, nous espérons apporter de nouvelles connaissances importantes pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la bêta-thalassémie.

# *Partie Bibliographique*

## Généralité

### I. Le sang :

Le sang est un liquide fonctionnel circulant à travers les vaisseaux sanguins de l'organisme, remplissant des fonctions vitales pour maintenir la vie. Il se compose de diverses cellules sanguines telles que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes (Basu et Kulkarn, 2014), ainsi que de sérum sanguin contenant des protéines, des nutriments, des hormones et des d'autres composés importants pour le corps (Travis et al., 1976).

### II. L'érythropoïèse :

L'érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes qui permet la production de GR (érythrocyte). Les érythrocytes sont fabriqués aux environs de 200 milliards par jour (Binet, 2009).

L'érythropoïèse s'adapte au besoin de l'organisme : lors d'une perte de sang, la production est augmenter à l'inverse dans le cas des transfusions sanguines elle diminue (Tubiana, 1959).

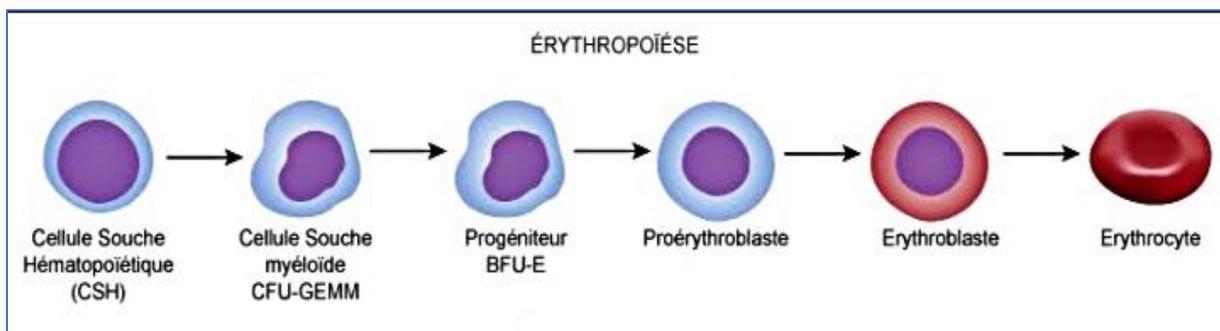


Figure 1 : L'érythropoïèse (Binet, 2009).

#### II.1. Les cellules souches hématopoïétiques :

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules souches multipotentes capables de donner naissance à toutes les cellules sanguines, y compris les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Ces cellules sont essentielles pour le renouvellement constant des cellules sanguines dans le corps et pour la régénération après une perte de sang ou une blessure (Laurenti et Göttgens, 2018). Il existe trois types de cellule souche :

- Cellule souche embryonnaire
- Cellule germinale embryonnaire
- Cellule souche adulte (Orkin et Zon, 2008)

## II.2. La Régulation de l'érythropoïèse :

Différents facteurs interviennent dans la régulation de ce processus :

- L'érythropoïétine(EPO) : est un facteur de croissance synthétisé par le rein, codé par un gène unique localisé sur le bras long du chromosome 7, et est le régulateur principale de l'érythropoïèse. Lorsque les reins sont privés d'oxygène (hypoxie rénale), cela stimule la libération de l'EPO. Une fois que l'EPO se lie à ses récepteurs, cela déclenche une série de signaux qui finalement entraînent la multiplication des érythroblastes. Les cellules qui présentent le plus de récepteurs à l'EPO sont les progénitures de la lignée érythroblastique, notamment les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles.
- Des cytokines activatrices (IL 3, IL9, IL11, SCF) ou inhibitrices (TNF-alpha ou TNF-gamma) butent les proliférations de certaines cellules progénitrices ou précurseurs.
- Les protéines et les hormones (androgènes et thyroïde) assurent en permanence la production de globules rouges dans des conditions physiologiques normales.
- Au niveau génétique, la différenciation des érythroblastes est régulée par des facteurs de transcription (GATA-1et EKLF).
- Les éléments qui limitent la production de globules rouges sont : le Fer, les vitamines B12 et B9 (Fouquet, 2019).

## III.L'hémoglobine :

Est une protéine qui participe essentiellement dans la composition des érythrocytes (un globule rouge normal de 7µm contient environ 280 millions de molécules d'Hb) (Steiger, 2015), elle présente 65% du fer dans l'organisme humain, et est responsable de donner au sang sa couleur rouge, aussi elle permet de fixer l'oxygène et le gaz carbonique alternativement et de les transporter vers les organes (Gibson et Fermi, 1998 ;Wajcman et Kiger, 2002).

### III.1. Structure d'hémoglobine :

L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes peptidiques qui s'apparient en deux paires pour former un tétramère pesant 64500 Da. Deux de ces chaînes sont appelées alpha-globine et sont constituées chacune de 141 acides aminés, tandis que les deux autres sont appelées bêta-globine et sont composées chacune de 146 acides aminés. Chaque chaîne forme une poche contenant une molécule d'hème (Perutz et al., 1960).

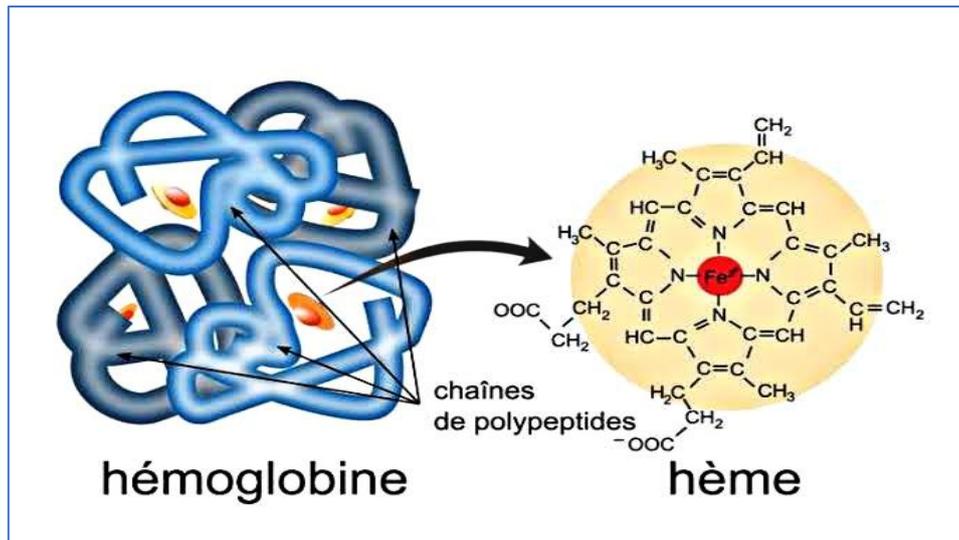


Figure 2: Structure de la molécule d'hémoglobine et l'hème (El Kamah et al., 2015)

### III.1.1. La globine :

La globine est constituée d'une seule chaîne polypeptidique. Neuf différents gènes codent pour ces chaînes polypeptidiques. Ainsi, le tétramère peut se retrouver en raison de la diversité des chaînes polypeptidiques de la globine, il existe sous de nombreuses formes (Baber jee, 1962).

#### Les gènes de globine :

Les 9 gènes responsables de la globine sont situés sur 2 chromosomes différents :

- 4 gènes du « cluster  $\alpha$  » se présentent sur le chromosome 16 :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\zeta 1$ ,  $\zeta 2$ .
- 5 gènes du « cluster  $\beta$  » sont présents sur le chromosome 11 :  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  (Les gènes  $\gamma$  et  $\alpha\gamma$  sont semblable à l'exception du codon 136 dont l'un code pour la glycine et l'autre pour l'alanine). Les gènes de la globine, comme ceux de tous les gènes eucaryotes, sont régulés à trois niveaux : la transcription, la post-transcription et la traduction (Feingold, 2000).

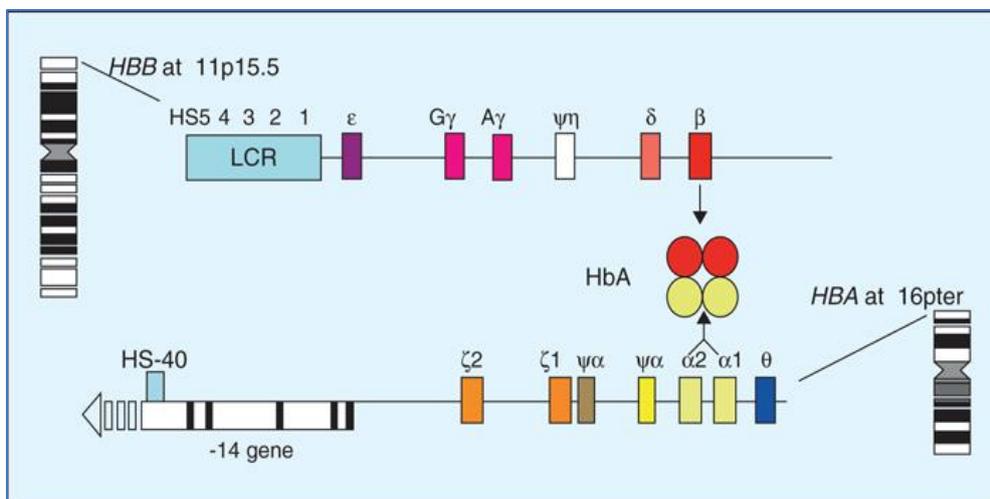


Figure 3: Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et beta-globine (chromosome 11) (Joly et al., 2014).

### **A. La régulation transcriptionnelle :**

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la régulation transcriptionnelle de la globine.

- Il existe des séquences régulatrices en cis qui assurent le positionnement du complexe d'initiation de la transcription au niveau du promoteur du gène bêta : Séquence ATA de boîte TATA (-31) ; boîte CCAAT (-76) ; boîte CACCC dupliquée (-91) (Bradai, 2010).
- Les facteurs de transcription en trans, parmi lesquels les plus connus sont :
  1. EKLF (Erythroid Kruppel-Like Factor) est le facteur régulateur de l'expression du gène b- globine, il agit en se liant aux séquences CACCC pour déplacer l'interaction compétitive du LCR (région de contrôle du locus) vers le promoteur du gène B-globine. Ce processus conduit à une augmentation de l'efficacité transcriptionnelle (Zaidi, 2002).
  2. NF-E2 (Nuclear Factor Erythroid Specific2) qui est un facteur retrouvé à proximité de tous les éléments cis régulateurs et du locus control région (LCR) et dont le mécanisme d'action n'est pas encore bien élucidé (Bouraib, 2004).
  3. La protéine GATA1 est dotée d'un domaine en doigt de zinc qui lui permet de reconnaître le motif régulateur (AT) GATA contenant les nucléotides G ou A (Zaidi, 2002).

Le LCR est une région située en amont des gènes de globine, régule leur expression en ouvrant le domaine chromatinien qui les contient (environ 100 Kb), favorisant ainsi la transcription des gènes de globine au moment opportun. Cela se produit lorsque le LCR interagit directement avec le gène de globine, formant ainsi une boucle d'ADN qui permet l'ouverture de la chromatine et l'accessibilité des facteurs de transcription (Zandecki, 2006).

### **B. La régulation post- transcriptionnelle :**

La régulation post-transcriptionnelle des gènes de globine peut s'effectuer en contrôlant la stabilité des ARNm ou en modifiant leur mécanisme d'épissage. Une instabilité des ARNm des gènes embryonnaires et fœtaux peut entraîner l'extinction des chaînes correspondantes à l'âge adulte, tandis qu'un épissage incorrect peut immédiatement induire leur dégradation (Huret, 2008).

### **C. La régulation traductionnelle :**

La synthèse protéique de la chaîne B est plus fréquente que la synthèse protéique de la chaîne A. De plus, l'Hb est traditionnellement régulée par la molécule de l'hème, qui fait partie intégrante de la structure de l'Hb humaine (Zandecki, 2006).

### III.1.2. L'hème :

Est un complexe tétramère Composé d'un ion coordonné à une porphyrine. Deux valences de l'atome de fer restent libre, La première afin de fixer l'oxygène et la deuxième pour ancre l'hème à la globine par une histidine (Grunenwald, 2022).

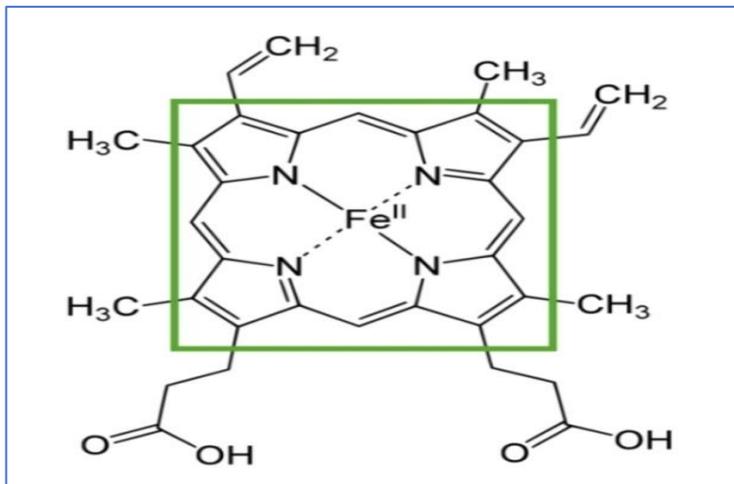


Figure 4 : Structure de la molécule d'hème (Oiseth et al., 2022).

### III.2. Biosynthèse et dégradation des hémoglobines :

Les chaînes de globine sont synthétisées dans les érythroblastes à partir de cellules souches hématopoïétiques. Les gènes structuraux pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont situés à une extrémité télomérique du chromosome 16 et du chromosome 11 respectivement.

L'Hb fœtale (HbF) est présente pendant la grossesse et est remplacée après la naissance. L'HbF est formée de deux chaînes  $\alpha$  et de deux chaînes  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ). L'HbF a une plus grande affinité pour l'oxygène que l'HbA, ce qui permet une bonne oxygénation du fœtus. À la naissance, l'enfant a plus d'HbF que d'HbA. Les hémoglobines subissent des modifications post-traductionnelles, y compris la glycation et la carbamylation. Les hémoglobines sont catabolisées dans le système réticulo-histiocytaire et le fer libéré peut être réutilisé pour la synthèse de nouvelles protéines (Baudin, 2016).

**Tableau I:** Valeurs normales des différentes hémoglobines à la naissance et à l'âge adulte (baudin, 2016).

Hémoglobines	Nouveau-né	Adulte
HbA ( $\alpha_2\beta_2$ )	20-40 %	> 97
HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ )	< 0,5	2-3 %
HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ )	60-80 %	< 1%

Les anomalies de synthèse comprennent les thalassémies (anomalies quantitatives) et les hémoglobinoses (anomalies qualitatives) :

Les anomalies quantitatives représentées principalement par les thalassémies dont les plus fréquentes :

-Beta thalassémie (diminution ou absence de chaîne beta).

-Alpha thalassémie (diminution ou absence de chaîne alpha) (Baudin, 2016).

Les anomalies qualitatives : anomalie de la structure de l'Hb causée par des mutations ponctuelles et la drépanocytose, les plus fréquentes :

-Drépanocytose HbS

-Hémoglobinoïde C

#### **IV. Thalassémie :**

Un ensemble hétérogène des maladies héréditaires du sang, causées par une perturbation de la fabrication des 4 chaînes des acides aminés de l'hémoglobine, résultant d'une mutation codant et non codant dans les gènes de globine au niveau du 11<sup>ème</sup> chromosome qui conduisent à la synthèse d'un hémoglobine anormal. Donc l'anomalie de la synthèse de chaîne alpha donne la thalassémie alpha et l'anomalie de la synthèse de chaîne bêta donne la Thalassémie bêta (Lapie et Vaulont, 2008).

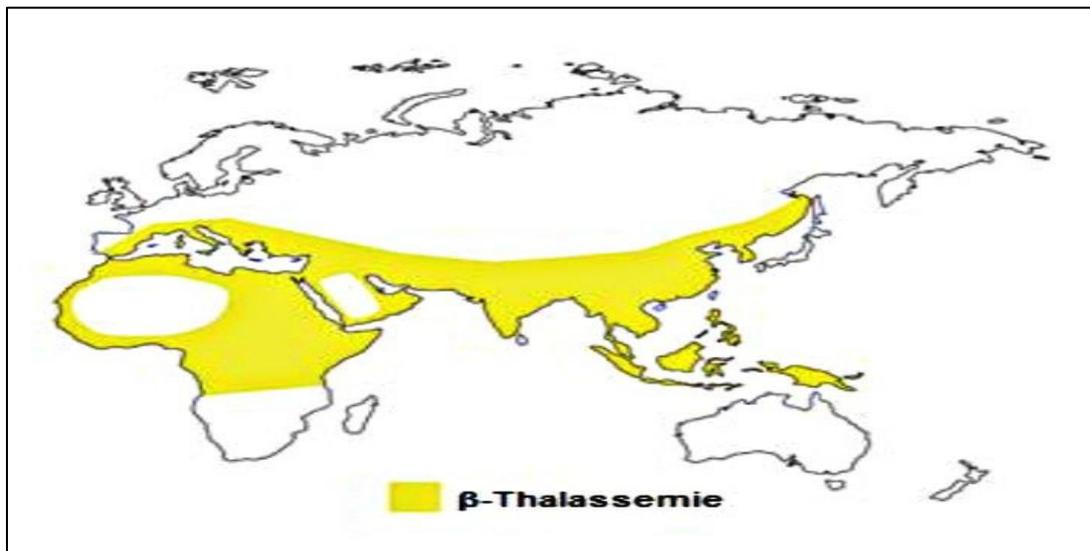
##### **IV.1. Bêta Thalassémie :**

La bêta-thalassémie est une forme d'anémie héréditaire caractérisée par un défaut de synthèse d'une ou des deux chaînes bêta de l'hémoglobine (Marengo-Rowe, 2007). Elle est également connue sous les noms d'anémie méditerranéenne et leptocytose héréditaire. Cette maladie est transmise de manière autosomique récessive, ce qui signifie qu'elle est généralement héritée sous forme de traits récessifs. Ce type est considéré comme le plus courant et le plus grave, qui peut être mineure, intermédiaire ou majeure selon le nombre de gènes affectés (Galanello et Origa, 2010).

##### **➤ Epidémiologie :**

À l'origine, la bêta-thalassémie (BT) avait été décrite uniquement dans les populations du Bassin Méditerranéen, notamment en Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce et Afrique du Nord. Cependant, il est maintenant établi que cette maladie est également présente 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 taux les plus élevés de porteurs hétérozygotes se trouvent à Chypre et en Sardaigne, où ils atteignent respectivement 14 % et 12 % de la population. Avec les

migrations des populations touchées par les thalassémies vers l'Amérique et l'Europe de l'Ouest, ces maladies sont aujourd'hui présentes dans la plupart des régions du monde (Cao et Galanello, 2010).



**Figure 5: Répartition géographique des bêta-thalassémies (Chevet, 2015).**

#### **IV.1.1. Les type de bêta thalassémie :**

##### **IV.1.1.1. La bêta-thalassémie majeur :**

La forme majeure est très grave et se caractérise par une anémie de Cooley homozygote de génotype  $B^{\circ}/B^{\circ}$ , parfois accompagnée de la combinaison allélique  $B^{+}/B^{\circ}$ , elle est transmise de manière autosomique par les deux parents, qui doivent tous deux être porteurs d'un gène de la bêta-thalassémie (Galanello et Origa, 2010).

##### **A. Les signes cliniques :**

La maladie commence pendant la petite enfance, généralement entre 6 et 24 mois, et se caractérise par une anémie sévère, des difficultés d'alimentation, une pâleur progressive, ainsi que d'autres symptômes tels que la diarrhée et la fièvre. Dans de rares cas, une complication appelée spléno-hépatomégalie peut entraîner un élargissement de l'abdomen, mais cela peut être évité grâce à des transfusions régulières. Les patients non traités peuvent présenter un retard de croissance, un ictère, une faible musculature, des déformations osseuses et des anomalies cranio-faciales caractéristiques. Chez les patients qui reçoivent des transfusions sanguines, la croissance et le développement semblent normaux, mais il peut y avoir des complications à long terme liées à une surcharge en fer, telles que des problèmes cardiaques, hépatiques, endocriniens et osseux (Galanello et Origa, 2010).



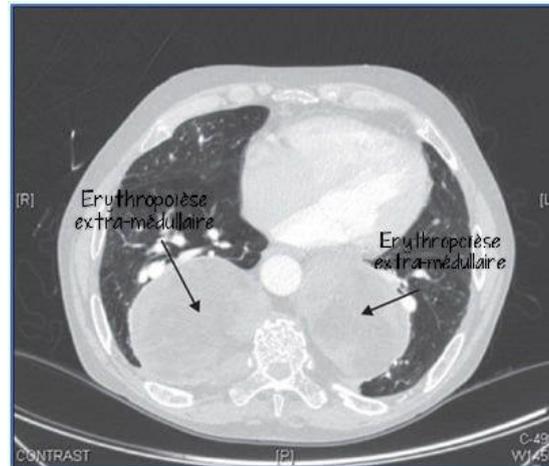
**Figure 6: Tableau clinique typique de BTM non transfusée (Joly et al., 2014)**

#### **IV.1.1.2. La bêta-thalassémie intermédiaire :**

Environ 10 à 20% des cas de  $\beta$ -thalassémies sévères sont observés chez des personnes atteintes, qui sont presque toujours homozygotes. Ces individus présentent une réduction significative de la synthèse des chaînes  $\beta$  globine en raison de l'altération des deux gènes. Ils peuvent avoir un génotype  $\beta^+\beta^+$  ou  $\beta^0\beta^+$ . Contrairement à la  $\beta$ -thalassémie majeure, cette forme d'anémie apparaît généralement plus tardivement et ne nécessite souvent pas de régime transfusionnel strict (Galanello et Origa, 2010).

##### **A. Les signes cliniques :**

Cette forme présente une anémie moins grave que la thalassémie majeure et nécessite rarement des transfusions sanguines. Elle peut entraîner un retard de croissance et de développement, des déformations osseuses et faciales, ainsi que des complications liées à l'anémie chronique comme des fractures osseuses et des masses érythropoïétiques. Les patients atteints de thalassémie intermédiaire sont plus sujets aux ulcères de jambe et à la thrombose, en particulier après une ablation de la rate. Les problèmes hormonaux et cardiaques sont moins fréquents dans cette forme (Galanello et Origa, 2010).



**Figure 7: Masses para vertébrales d'érythropoïèse extra médullaire chez un patient thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant (Joly et al., 2014)**

#### **IV.1.1.3. La bêta-Thalassémie Mineur :**

La forme la plus courante et bien tolérée des  $\beta$ -thalassémies de génotype  $\beta^{+}\beta^{-}$  ou  $\beta^{-}\beta^{-}$  est observée chez le patient qui est hétérozygote. Cette condition se manifeste par une altération d'un des gènes responsables de la production de la chaîne  $\beta$ -globine, mais n'a aucun effet néfaste sur la santé du patient (Galanello et Origa, 2010).

#### **A. Les signes cliniques :**

En général, les individus atteints de thalassémie mineure ne présentent pas de symptômes cliniques, bien qu'ils puissent parfois souffrir d'une légère anémie. Lorsque les deux parents sont porteurs, chaque grossesse présente un risque de 25 % d'avoir des enfants atteints de thalassémie homozygote (Galanello et Origa, 2010).

#### **IV.1.2. Transmission :**

La bêta-thalassémie est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Cette caractéristique signifie que pour que la maladie s'exprime, les deux copies du gène doivent être touchées (état homozygote), tandis que dans l'état hétérozygote, une seule copie du gène est altérée. Lorsque des parents sont hétérozygotes, chaque enfant a 25% de chances d'être atteint, 25% de chances d'être en bonne santé et non porteur, et 50% de chances d'être porteur asymptomatique. Cependant, le défi avec une maladie autosomique récessive est que les hétérozygotes ne présentent pas de symptômes, et leur statut de porteur sain n'est souvent pas connu. Par conséquent, il arrive parfois que la présence d'une mutation chez les parents ne soit détectée qu'à la naissance d'un enfant atteint de la maladie (Thein, 2013).

### IV.1.3. Les mutations :

#### A. B<sup>0</sup>-thalassémique :

Elle concerne Les mutations qui touchent les 2 premières ou dernières bases d'un intron des sites d'épissage ou le codon d'initiation.

Dans le cas d'épissage, l'absence des séquences d'épissage GT en début ou AG en fin d'intron cause l'annihilation de l'épissage du pré-ARNm bêta-globine. Dans le deuxième cas, la transcription sera annulée. Les allèles bêta thalassémiques sont données par un décalage du cadre de lecture causé par les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes mais seulement au niveau des deux premiers exons du gène en conséquence, la machinerie cellulaire dégrade l'ARN<sub>m</sub> bêta prématurément avant l'étape de traduction pour éviter la synthèse d'une chaîne de globine instable (Weatherall, 2010).

#### B.B<sup>+</sup>-thalassémiques :

Il s'agit souvent de mutations au niveau des séquences promotrices du gène HBB qui ont pour conséquence une fixation moindre des facteurs de transcription. Les zones concernées sont principalement les boîtes TATA, CAAT et la boîte CACCC qui est dupliquée et peuvent également appartenir à cette catégorie des mutations introniques (hors des sites d'épissage) qui créent des sites alternatifs d'épissage et diminuent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'abolir totalement.

On observe des délétions B-thalassémiques de grande ampleur : ces délétions entraînent la perte du gène HBB seul (B<sup>0</sup>-thalassémie), ou bien elles entraînent la perte des gènes HBD et HBB (( $\delta\beta$ )<sup>0</sup>-thalassémie), voire la perte totale du cluster B-globine (( $\epsilon\gamma\delta\beta$ )<sup>0</sup>-thalassémie). Les effets hématologiques à l'âge adulte sont similaires à ceux des allèles B-thalassémiques, à l'exception du fait que le taux d'HbA2 n'augmente pas dans les deux derniers cas.

Certaines suppressions qui concernent les gènes HBB et HBD provoquent une persistance de l'HbF à l'âge adulte. Cela atténue le phénotype de la delta-bêta-thalassémie (où il y a une absence simultanée d'HbA et d'HbA2 en raison de la suppression des gènes  $\beta$  et  $\delta$  respectivement). Cette persistance bloque le passage normal de la commutation de l'HbF vers l'HbA, qui se produit habituellement entre 3 mois et 2 ans (Thein, 2013).

### V.1.4. Diagnostic de bêta thalassémie :

#### A. Diagnostic clinique :

En termes cliniques, la BTM (bêta thalassémie majeur) est la seule variante pouvant être diagnostiquée (CNEPGM et Jeanpierre, 2004), et parfois même la BTI (bêta thalassémie intermédiaire) peut être identifiée cliniquement (Andeux et Siguret, 2006).

### **B. Diagnostic biologique :**

Le diagnostic hématologique de la bêta-thalassémie comprend plusieurs tests tels que la numération formule sanguine (NFS), le frottis sanguin (FS), l'électrophorèse de l'hémoglobine (EP) et l'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) de l'hémoglobine, ainsi qu'une enquête familiale (Vinatier, 2006). Pour la forme hétérozygote, le diagnostic repose sur des résultats biologiques qui indiquent la présence d'une anémie modérée et de globules rouges anormaux. En revanche, pour la forme homozygote, la NFS révèle une anémie profonde (Berthou, 2006), tandis que l'EP de l'Hb confirme le diagnostic en démontrant un taux élevé d'Hb F et la présence de l'hétérozygotie chez les parents (Barro, 2005).

### **C. Diagnostic génétique :**

- La PCR (The Polymerase Chain Reaction): technique d'amplification de l'AND 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 (Taq polymérase) (Zaidi, 2002).
- Séquençage: méthode qui permet la détermination de la séquence en acides nucléiques des fragments d'AND à séquencer. Cette application met en évidence la nature d'une mutation ponctuelle. (Boulouis et al., 2001).

### **D. Diagnostic prénatal (DPN) :**

Depuis les années 1970, les premiers dépistages prénataux permettant d'identifier les fœtus présentant une bêta-thalassémie sont réalisables. Ces tests permettent également d'identifier les fœtus pouvant être donneurs de moelle (Lancet, 2003). Deux méthodes de prélèvement génétique sont utilisées : l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales. Les résultats sont obtenus en une ou deux semaines. En cas de détection d'une bêta-thalassémie majeure, une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être formulé (HAS, 2008 ; AFT et al., 2008)

## **IV.1.5. Traitement :**

### **A. Transfusion et prise en charge de la surcharge en fer secondaire :**

Le traitement conventionnel de la thalassémie consiste en des transfusions régulières pour combattre l'anémie, ainsi que des traitements chélateurs du fer pour prévenir la surcharge en fer et ses complications. L'observance du traitement est cruciale car la surcharge en fer

progressive lentement et peut entraîner des problèmes cardiaques graves. Dans les formes intermédiaires, le traitement est adapté à la gravité de l'anémie et vise également à éviter la surcharge en fer. Le suivi régulier des taux de ferritine est important pour ajuster le traitement chélateur. Différentes molécules de chélation du fer sont disponibles, administrées par voie sous-cutanée ou orale. La survie sans complications dépend de la prise continue du traitement chélateur (Baudin, 2016).

### **B. Greffe de cellules souches hématopoïétiques :**

La greffe de cellules souches est un traitement curatif pour les patients atteints de thalassémie majeure, mais présente des complications graves. Idéalement, elle doit être proposée précocement dans l'enfance, offrant de bons résultats avec une probabilité de survie sans maladie de 49 à 94% chez les enfants (Baudin, 2016).

### **C. Traitements inducteurs de l'hémoglobine fœtale (HbF) :**

Certains médicaments permettent à l'HbF de remplacer l'hémoglobine adulte et de réduire l'anémie.

- des agents cytotoxiques et/ou hypométhylants tels que l'hydroxyurée (HU), la décitabine et la 5-azacytidine.
- Les dérivés des acides gras à chaîne courte tels que le phénylbutyrate de sodium, le butyrate d'arginine et l'isobutyrate ont un effet inhibiteur sur les histones desacétylases (HDAC).
- L'érythropoïétine recombinante est utilisée pour traiter la thalassémie, en particulier les formes intermédiaires. Seul le médicament HU (Siklos®) est actuellement approuvé, montrant une efficacité d'environ 50% chez les patients. Il est également prescrit pour l'anémie sévère et les tumeurs hématopoïétiques hors de la moelle osseuse (Baudin, 2016).

### **D. Thérapie génique**

En 2007, la première thérapie génique réussie pour la bêta-thalassémie a été réalisée sur un patient dépendant des transfusions. Ses cellules souches CD34+ ont été modifiées avec un vecteur lentiviral contenant une version fonctionnelle du gène de la  $\beta$ -globine. En quelques mois, le patient est devenu indépendant des transfusions et n'a présenté aucun signe de leucémie. Depuis, d'autres patients ont été greffés et sont évalués (Baudin, 2016).



# *Matériel et Méthodes*

Notre étude a été menée du 23 avril au 25 juin 2023, au service d'hématologie au centre anti cancer (CAC) de l'hôpital Frantz Fanon de Blida, ainsi qu'au laboratoire d'analyses, situé dans le même établissement. Dans ce travail, nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur l'exploration de 100 dossiers appartenant à des patients atteints de bêta thalassémie au sein du service d'hématologie. Nous nous sommes intéressés à la technique d'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine réalisée à niveau du laboratoire CAC. Ce laboratoire est composé de plusieurs sections, notamment le service d'hématologie et de biochimie.

La réalisation de cette étude rétrospective a nécessité la consultation de :

- dossiers médicaux des patients sous format papier.
- fiches de suivi des patients pendant leur hospitalisation.
- données collectées ont été saisies et analysées informatiquement à l'aide du logiciel Excel.

Nous avons pu collecter diverses informations et paramètres telles que :

- La wilaya d'origine
- L'âge
- Le sexe
- Le groupe sanguin
- Le génotype (homozygote ou hétérozygote)
- Le type de bêta thalassémie (intermédiaire, majeure et mineure)
- La formule de la numérisation sanguine
- L'électrophorèse capillaire d'hémoglobine (HbA, Hb A2 et Hb F)

### **Techniques utilisées :**

#### **I- Bilan systématique réalisé chez les patients atteints de la bêta thalassémie**

Chaque individu souffrant d'une maladie de bêta thalassémie a besoin d'un régime spécifique de transfusion sanguine adapté à son état de santé. Les patients atteints de bêta thalassémie majeure doivent recevoir une transfusion sanguine régulière, hebdomadaire, bihebdomadaire ou mensuelle en fonction de leurs besoins. En revanche, pour les personnes atteintes de bêta thalassémie intermédiaire, une transfusion sanguine régulière peut ne pas être nécessaire, pouvant varier de quelques fois par an à tous les trois ans, voire jusqu'à dix ans dans certains cas. Pour les individus atteints de bêta thalassémie mineure, aucune transfusion sanguine n'est jamais requise.

Avant la première transfusion, il est nécessaire d'effectuer une analyse de :

- divers paramètres hématologiques tels que : le taux d'hémoglobine, le nombre de globules rouges par mm<sup>3</sup>, le volume globulaire moyen
- frottis sanguin pour évaluer la morphologie des GR et compter les réticulocytes.
- groupe sanguin.
- hémoglobine par électrophorèse capillaire.

### **I-1-Prélèvement sanguin :**

Chaque patient a été soumis à une ponction veineuse au niveau du pli du coude. Le sang a été collecté dans des tubes EDTA (Ethyle Diamine Tri Acétate), puis centrifugé 2500 tours/minute pendant 10 minutes. Une fois étiquetés, l'identité de chaque patient a été enregistrée.

### **I-2-Frottis sanguin :**

Est une procédure de diagnostic largement employée en médecine pour examiner la morphologie des érythrocytes. Cette analyse est souvent utile pour orienter le diagnostic des affections constitutionnelles des globules rouges (GR), ainsi que des anomalies touchant l'hémoglobine, la membrane ou le contenu enzymatique des GR (Fenneteau et Maier-Redelsperger, 2000).

#### **➤ Réalisation d'un frottis sanguin :**

Après avoir étalé correctement une goutte de sang frais (prélevée sur tube EDTA) sur une lame propre, le frottis obtenu est coloré avec la méthode de May-GrünwaldGiemsa (MGG). Les GR normaux apparaissent de couleur rose, avec un diamètre compris entre 6 et 8,5 µm. La coloration est plus intense en périphérie qu'au centre, en raison de la forme biconcave des globules rouges. La zone de lecture, où la morphologie des GR peut être correctement évaluée, se trouve juste après l'extrémité du frottis où les forces de tension sont très importantes. Dans cette zone, les GR sont bien séparés les uns des autres et apparaissent circulaires avec un centre plus clair.

La morphologie des GR est définie par leur taille, leur couleur, leur forme et la présence éventuelle d'inclusions différentes. En cas d'anomalie suspecte, un deuxième frottis est réalisé et examiné pour obtenir une confirmation nette (Fenneteau et Maier-Redelsperger, 2000).

➤ **Préparation de la coloration de May-GrünwaldGiemsa (MGG) :**

- Aligner devant soi, dans l'ordre, les trois flacons :

Flacon 1 = fixateur (couleur violette), flacon 2 = colorant rouge, flacon 3 = colorant bleu.

- Placer la lame sur une boîte de Pétri.
- Recouvrir le frottis de quelques gouttes de fixateur (flacon 1) et attendre 5 secondes, en veillant à ce que les gouttes s'égouttent verticalement au contact du papier absorbant.
- Procéder de la même manière à l'étape 3 pour le colorant (flacon 2 puis flacon 3).
- Rincer la lame en l'arrosant délicatement avec la pissette d'eau distillée
- Égoutter la lame sur du papier absorbant, puis la sécher
- Observer au microscope sans lamelle, en veillant à bien repérer la face F où se trouve le sang.

**I-3-La numération-formule sanguine ou l'hémogramme :**

Est un examen médical qui permet de mesurer la quantité et la qualité de trois types de cellules sanguines : les GR ou hématies, les GB ou leucocytes, et les plaq. Cela permet notamment de détecter la présence d'une inflammation ou d'une infection (Berthélémy, 2014).

- La numération de la lignée érythrocytaire fournit des informations sur la capacité de l'organisme à transmettre de l'oxygène aux cellules :
  - L'hématocrite représente la proportion de volume occupé par les GR par rapport au volume total de sang.
  - Le volume globulaire moyen (VGM) fait référence à la taille moyenne des hématies.
  - La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) indique la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans chaque hématie.
  - La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) correspond à la quantité moyenne d'Hb présente dans un litre d'hématies.
- Dans la lignée leucocytaire sont retrouvés :
  - les polynucléaires ou granulocytes, qui jouent un rôle important dans l'immunité et la défense de l'organisme contre des agents pathogènes
  - les lymphocytes B qui sont responsables de la production d'anticorps et les lymphocytes T

-les monocytes qui permettent la présentation de l'antigène et interviennent dans la phagocytose.

- La lignée plaquettaire intervient essentiellement dans la coagulation sanguine (Berthélémy, 2014).

➤ **Réalisation de La numération-formule sanguine ou l'hémogramme :**

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen, mais il est recommandé d'éviter de consommer des aliments gras tels que le beurre ou le lait au petit-déjeuner avant l'examen. Ces aliments pourraient provoquer un déséquilibre dans le sérum sanguin et altérer les résultats. Par conséquent, il est préférable de prendre ces précautions (Berthélémy, 2014).

**I-4-L'électrophorèse capillaire :**

Est une technique de séparation des molécules utilisant un micro-capillaire soumis à un champ électrique. Ses principaux atouts résident dans la consommation réduite d'échantillons et de solvants, son efficacité, sa rapidité d'analyse et sa capacité d'automatisation (Houzé et Labat, 2021).

**Principe général de séparation en électrophorèse capillaire :**

Les capillaires de silice vierge possèdent des groupements silanol en surface qui peuvent être chargés négativement lorsque le pH est supérieur à 5. Ces charges de surface attirent les molécules cationiques de l'électrolyte, ce qui peut entraîner un mouvement de celui-ci (flux électro-osmotique) lorsqu'une tension électrique est appliquée, pouvant aller jusqu'à 30 kV. Traditionnellement, l'utilisation d'un électrolyte basique et d'une tension positive provoque un écoulement électro-osmotique cathodique dirigé de l'anode vers la cathode (Houzé et Labat, 2021).

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) a été spécialement développé pour permettre la séparation des différentes hémoglobines normales (A, A2 et F) présentes dans les échantillons de sang humain. De plus, il permet la détection des principales variantes d'HB (S, C, E et D) en utilisant la technique de l'électrophorèse capillaire dans un tampon alcalin (pH 9,4) avec l'instrument SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING.

➤ **Principe CAPILLARYS 2 :**

CAPILLARYS 2 est un automate d'électrophorèse capillaire automatisé multitâche équipé de 8 capillaires, permettant d'effectuer simultanément plusieurs séparations

électrophorétiques sans manipulation et à une cadence élevée. Le système CAPILLARYS 2 assure automatiquement l'exécution complète des étapes de l'électrophorèse, allant du prélèvement dans le tube jusqu'à l'obtention du profil électrophorétique : identification des échantillons, dilution, lavage des capillaires, injection des échantillons dans les capillaires, migration, détection, traitement informatique des résultats obtenus.

Les kits CAPILLARY'S HEMOGLOBIN(E) sont constitués de plusieurs éléments, dont deux flacons contenant un tampon basique, une solution de lavage, une solution hémolysante pour diluer et lyser les hématies, des barrettes de dilution à usage unique (au nombre de 90) pour diluer les échantillons de sérum avec l'automate, ainsi que des filtres à usage unique pour filtrer le tampon, la solution de lavage, ainsi que l'eau distillée ou déminéralisée.

➤ **Préparation de la solution de lavage :**

Pour préparer une solution de lavage, nous commençons par verser 75 mL de la solution concentrée de lavage dans un bécher, puis nous ajoutons de l'eau distillée jusqu'à ce que le volume de la solution atteigne 750 mL.

➤ **Échantillons analysés :**

Pour effectuer l'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine avec Capillarys, un culot globulaire est nécessaire, obtenu à partir de sang frais prélevé sur un anticoagulant EDTA. Le culot est préparé en centrifugeant le sang total à 5000 tr/min pendant 5 minutes, en éliminant le plasma, en lavant les GR avec de l'eau physiologique et en éliminant l'excès d'eau. Ce système permet l'analyse en utilisant du sang total.

➤ **Technique analytique :**

Section 1 : Préparation des tubes et mise en place des portoirs

- Placer les tubes primaires contenant les culots globulaires sur les portoirs avec des barrettes de dilution.
- Déboucher les tubes et orienter les codes-barres vers la fenêtre de lecture.
- Placer le tube témoin sur le portoir N°0 en position 1.

Section 2 : Introduction des portoirs dans le système Capillarys

- Insérer le portoir N°0 portant le tube témoin dans l'appareil.
- Insérer les portoirs des tubes à échantillons.
- Orienter le code-barres du portoir vers le Capillarys et la barrette de dilution vers l'opérateur.

- Vérifier le panneau lumineux LED pour savoir si le système est prêt à accepter un portoir.

### Section 3 : Préparation des échantillons et injection dans les capillaires

- Lire les codes-barres des portoirs et des tubes primaires.
- Hémolyser et diluer les échantillons avec la solution hémolysante, en rinçant l'aiguille de prélèvement entre chaque dilution.
- Laver les capillaires.
- Injecter les échantillons hémolysés dans les capillaires à l'anode (+) par aspiration.

### Section 4 : Migration et détection des différentes fractions d'hémoglobine

- Faire migrer les fractions d'hémoglobine dans les capillaires en milieu alcalin (pH 9.4) avec séparation et détection à la cathode.
- Appliquer un voltage constant élevé et maintenir une température régulée.
- Lire les pics d'hémoglobine à 415 nm, correspondant à la longueur d'onde d'absorption maximale de l'hémoglobine.

### Section 5 : Interprétation des profils électrophorétiques

- Afficher les profils électrophorétiques sur le logiciel Phoresis Rel. 8.6.2.
- Interpréter visuellement les profils à la recherche d'éventuelles anomalies.
- Quantifier automatiquement les différentes fractions d'hémoglobine de manière relative.
- Positionner le pic d'Hb A au centre de la fenêtre de reprise pour faciliter l'interprétation.
- Identifier automatiquement les pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C.
- Repérer les positions des autres variant de l'hémoglobine à l'écran dans les zones de ZI à Z15.
- Afficher une liste des variant connus potentiellement présents dans chaque zone en plaçant le curseur sur la zone correspondante en haut de l'écran.

#### ➤ **Nettoyage de capillaires :**

Après avoir utilisé l'électrophorèse d'hémoglobine, il est nécessaire de nettoyer les capillaires en utilisant une solution appelée Capiclean. Pour préparer cette solution, mélangez 200 mL de Capiclean concentré avec 200 mL d'eau distillée dans un tube sec. La quantité de solution concentrée est toujours équivalente à la quantité d'eau distillée.

## II-Etablissement de l'arbre généalogique :

Afin d'obtenir un arbre généalogique, nous avons étudié les dossiers des patients et sélectionné la famille comptant le plus grand nombre d'individus atteints de bêta-thalassémie. Nous avons pris contact avec une personne atteinte de bêta-thalassémie hétérozygote et avons pu obtenir un arbre généalogique.

## III-Etude statistique :

Pour chaque paramètre sanguin dosé, nous avons calculé la moyenne arithmétique et l'erreur standard à la moyenne. Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  ESM. Les figures et les histogrammes sont confectionnés grâce au logiciel Excel 2010 et le traitement du texte avec Word 2010.

### ➤ Moyenne arithmétique ( $\bar{X}$ ) des valeurs individuelles

$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$        $\sum x_i$  : Somme des valeurs individuelles  
n : nombre des valeurs

### ➤ Erreur Standard a la moyenne (ESM)

L'erreur standard à la moyenne (ESM) :  $ESM = \frac{\delta}{\sqrt{n}}$

Avec  $\delta = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

$\delta$  : Ecart type

$x_i$ : Valeurs individuelles comparées

$\bar{x}$  : moyenne des valeurs individuelles comparées

### ➤ Variance

La variance d'une série des valeurs du caractère est une valeur moyenne des carrées de ces valeurs par rapport à leur moyenne arithmétique. Elle est donnée par la formule suivante :

$$V = \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{N}$$

### ➤ Ecart type

C'est un paramètre de dispositif, qui correspond à la racine de la variance :  $\delta = \sqrt{V}$

La formule du calcul du pourcentage de variation :  $\bar{X}_2 - \bar{X}_1 * 100$

M1

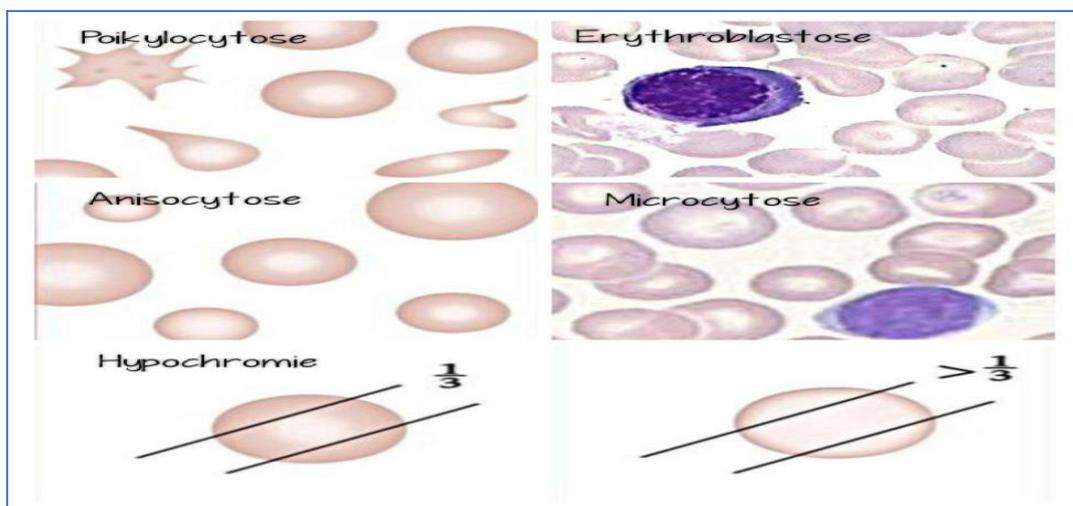
Pour évaluer la disparité entre les fréquences observées et les fréquences théoriques, nous avons employé le test du  $\chi^2$  (khi-deux) par le logiciel SPSS, en appliquant un seuil de signification de  $p < 0,05$  pour les différences significatives et  $p > 0,05$  pour les non-significatives.

## *Résultats et discussion*

## I-Analyse des paramètres déterminant la bêta thalassémie

### I-1-Le frottis sanguin :

Lorsqu'on examine les frottis sanguins de patients atteints de bêta-thalassémie au microscope optique, on observe une diminution de la coloration des globules rouges (hypochromie), une réduction de leur taille (microcytose), une variation de leur forme (anisocytose), une présence de globules rouges déformés (poikilocytose) et la présence de cellules souches des globules rouges dans la circulation (érythroblastes circulants) (Origa,2000).



**Figure 8 : Formule sanguine périphérique d'un frottis sanguin de bêta thalassémie (Laviollette, 2018).**

### I-2-La numération-formule sanguine ou l'hémogramme :

Les résultats des FNS sont obtenus et récupérés immédiatement après l'aspiration de l'échantillon sanguin. Huit paramètres essentiels sont retenus :

Le nombre des GR, hématocrite (Hte), taux d'HB totale, VGM, CCMH, Réticulocyte (Ret), le nombre des GB et les Plaq.

Un code est attribué à chaque individu pour le représenter, par exemple X1-F, qui indique le numéro et le genre du patient (F pour féminin et M pour masculin).

**Tableau II: Résultats des valeurs de FNS des patients étudiés :**

Code des patients	GR Normes : H : 4,2-5,7 10 <sup>12</sup> /L F : 4,0-5,3 10 <sup>12</sup> /L	Hte Normes : H : 40-52 % F : 37-46 %	Hb Normes : H : 13-18g/mL F : 12-16g/mL	VGM Normes : H/F : 80-95 fl ou µ3	CCMH Normes : H/F : 32-36 %	Ret Normes : H/F : 250-1000 10 <sup>3</sup> /uL	GB Normes : H/F : 4000-10000mm <sup>2</sup>	PlaQ Normes : H/F : 150000-400000mm <sup>2</sup>
X1-F	1,95	17	5,7	84	31	665	3726	715000
X2-M	3,46	28,1	9,7	80,21	34,51	60000	59000	701000
X3-M	3,45	26,3	7,8	76,2	33,1	19	46330	780000
X4-F	5,71	31,3	10,5	54,8	31,2	67300	5950	184000
X5-F	3,41	28,8	8,8	80,6	32	0,54	2250	182000
X6-F	2,72	21,61	6,7	79,4	31	38	5620	99000
X7-F	4,14	27,5	9,1	66,4	33,1	35	10700	229000
X8-F	1,99	18,2	6,1	91,4	33,6	100	8440	341000
X9-F	3,68	22,5	7,6	61,7	33,8	56	13840	471000
X10-F	4,28	28,5	9,8	66,6	34,4	30	7000	252000
X11-M	2,84	26,8	8,5	94,4	31,7	9	44900	655000
X12-F	3,1	20,8	7	67,1	33,7	185	12160	465000
X13-M	2,72	22,2	7	81,6	31,5	135	90780	733000
X14-F	3,68	24,6	8	66,8	32,5	20	4810	153000
X15-M	2,05	16,3	5,1	79,5	31,3	1030000	4070	239000
X16-M	2,88	23,4	7,5	81,3	32,1	602000	25380	611000
X17-M	1,99	17,1	5	85,9	29,2	34270000	64460	819000
X18-M	4,99	31,8	10,5	63,7	33	41	14460	244000
X19-M	3,99	32,2	11,1	83,2	34	655	24490	253000
X20-M	3,6	21,6	7,6	60	33,3	21,9	6700	158000
X21-F	4,2	30,9	10,3	73,6	33	42	19910	518000
X22-F	3,06	23,4	7,4	76,5	31,6	500	16260	846000
X23-M	4,82	29,7	10,2	61,6	34,3	74200	16780	466000
X24-M	4,03	28,6	9,7	71	31,4	236000	17190	534000
X25-M	4,37	27,4	8,5	81,3	31	10300	6950	218000
X26-F	3,9	24,9	8	62,6	32,1	550000	17490	444000
X27-F	3,18	20,5	6,2	64,5	80,2	646200	45900	1152000
X28-M	2,56	19,9	6,8	77,7	34,2	26	4890	188000
X29-F	3,1	23	7,4	74,2	31,2	76	3040	115000
X30-F	0,88	0,19	7	75,1	33,4	17	6700	279000
moyenne ±ESM	3,36±0,8	23,84±4,6	8,02±1,3	74,1±8,2	34,08±3,14	1251622,38±201225	20339,2±15901	434800±225866

Le tableau présente les résultats des valeurs de la FNS ou de l'hémogramme pour les 30 patients réparties sur 12 familles atteints de bêta-thalassémie :

### **I-2-1-Nombre de globules rouges, Hématocrite et taux d'hémoglobine totale :**

La majorité des patients montrent des valeurs ( $3,36 \pm 0,810^{12} /L$ ) de GR inférieures à la normale, tandis que tous les patients présentent des valeurs inférieures à la normale pour les hématocrites ( $23,84 \pm 4,6$  %) et le taux d'Hb totale ( $8,02 \pm 1,3$  g/mL).

L'analyse des résultats des patients révèle des schémas similaires de faible taux GR, Hte et Hb, indiquant la présence d'une anémie (Ramé,2007). La bêta-thalassémie se caractérise par une production réduite ou absente de globine bêta, composante de l'hémoglobine.

### **I-2-2-Volume globulaire moyen :**

On remarque que la majorité des patients ont des valeurs ( $74,1 \pm 8,2\mu$ ) inférieures à la normale.

Une diminution du VGM est associée à une diminution de Hte, de Hb et des GR. Cela est généralement indicatif d'une anémie, et plus particulièrement d'une thalassémie (Desrosiers,2003), ils témoignent également la présence de globules rouges de petite taille, appelés microcyte (Langlois,2008).

### **I-2-3-Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :**

La majorité des patients présentent des valeurs normales ( $34,08 \pm 3,14$  %), le reste des patients montrent des valeurs inférieures aux normes.

### **I-2-4-Réticulocyte :**

La majorité des patients présentent des valeurs ( $1251622,38 \pm 201225$   $10^2/uL$ ) inférieures à la normale.

Le taux de réticulocytes est précieux pour évaluer l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse, tant pour le diagnostic des anémies que pour surveiller la réponse de la moelle osseuse à la thérapie (Piva et al.,2010).

Chez les patients atteints de bêta-thalassémie, un faible pourcentage de cellules réticulaires dans le sang peut indiquer une réduction de la production de globules rouges par la moelle osseuse. La présence de ces cellules est un indicateur de la production de nouveaux globules rouges. Un pourcentage réduit de cellules réticulaires suggère donc que la moelle

osseuse ne parvient pas à compenser de manière adéquate la destruction ou la diminution des globules rouges, ce qui peut aggraver l'anémie chez ces malades (Piva et al.,2010).

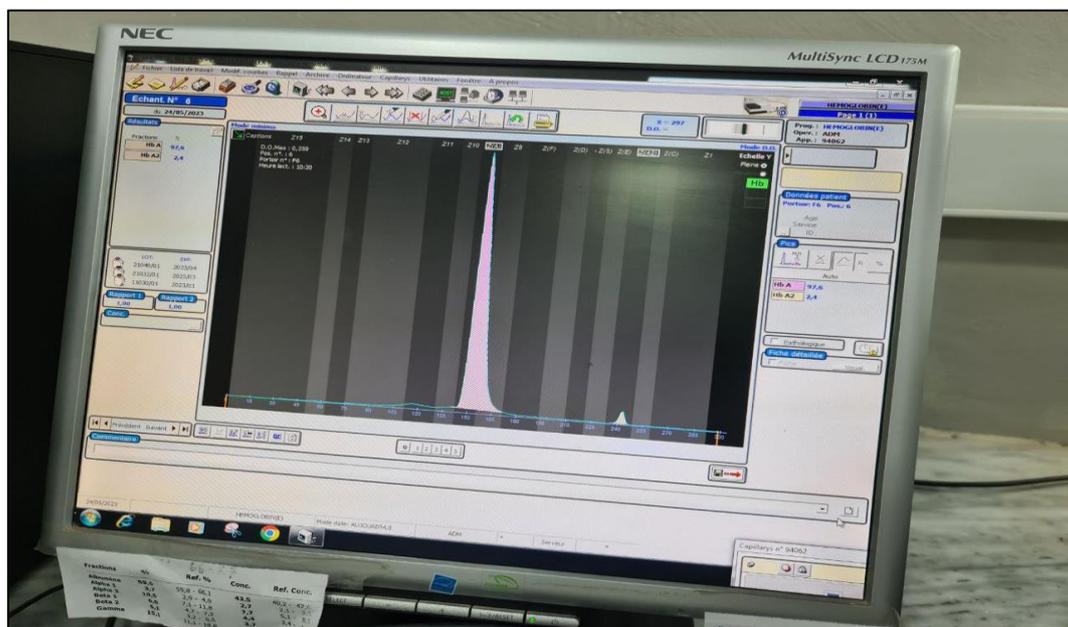
### I-2-5-Nombre de globules blancs et plaquettes :

La moitié des patients atteints de la bêta thalassémie montrent des valeurs élevées en globules blancs ( $20339,2 \pm 15901 \text{ mm}^3$ ) et en plaquettes sanguines ( $434800 \pm 225866 \text{ mm}^3$ ), l'autre moitié des patients présentent des valeurs normales.

En raison de l'anémie chronique associée à la thalassémie, le corps peut réagir en augmentant la production de globules blancs et de plaquettes pour compenser la diminution des globules rouges. Cela peut conduire à des taux élevés de ces cellules sanguines (Taheretal.,2018).

### I-3-L'électrophorèse capillaire :

En utilisant la détection directe sur le capillaire à 415 nm, on peut identifier les concentrations relatives des fractions et repérer les zones de migration des variants. Le système CAPILLARYS HEMOGLOBINE affiche des images électrophorétiques différentes en fonction des anomalies détectées, avec des infobulles indiquant les variants possibles.



**Figure 8: Profil de personne sain**

Hb A=96.8 à 97.8%, Hb F=0 à 49 % et HbA2=1.4 à 3.5%

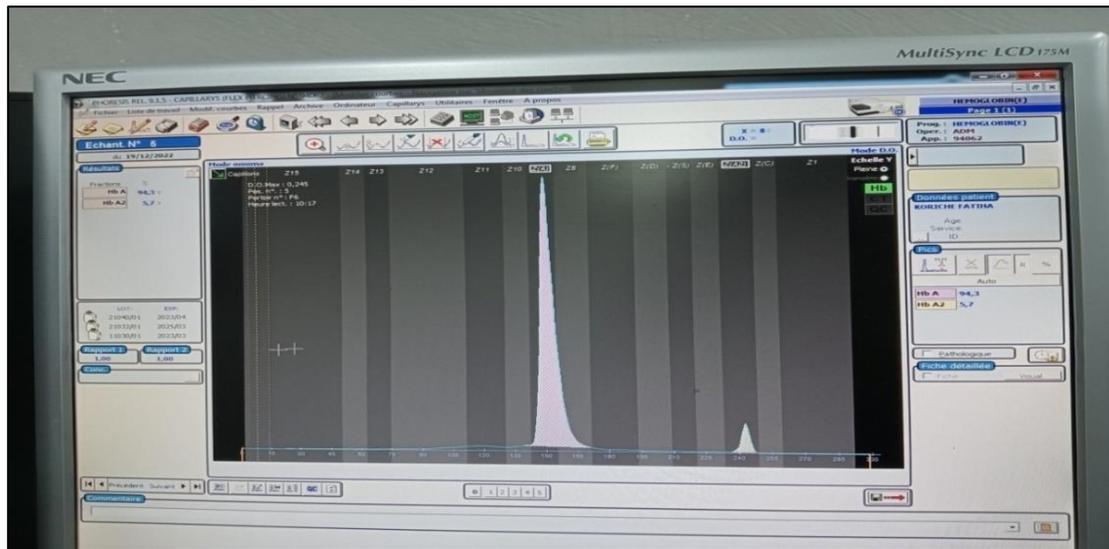


Figure 9: Profil des personnes atteintes de la maladie : bêta thalassémie hétérozygotes

Hb A =94.2 %, Hb F =0 et Hb A2=5.8%

Tableau III: Résultats des valeurs d'électrophorèse d'hémoglobine :

Code des patients	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)
X1-9	57,5	3,5	11,6
X2-7	26	2,5	97,4
X3-15	94,6	5,4	***
X4-19	36,5	1,8	61,7
X5-20	91,1	3,2	7,4
X6-22	10	2,6	8,7
X7-27	58,1	3,6	36,8
X8-28	96	4	***
X9-29	91,1	5,5	29
X10-34	71,6	5,7	22,7
X11-35	95,8	4,2	***
X12-36	95,5	4,3	***
X13-45	83,3	5,9	10,8
X14-48	93,7	5,5	***
X15-51	96,2	3,8	***
X16-77	12,5	2,7	94,8
X17-80	66,3	6,1	27,6
X18-81	96,7	3,3	***
X19-82	94,3	5,7	***
X20-86	96,8	3,3	18
X21-88	96	4	***
X22-91	95,7	4,3	***
X23-92	96,3	3,7	***
X24-96	95,7	4,3	***
X25-97	95,3	4,7	***
X26-14	93,1	6,3	13,7
X27-18	17	4,7	98,3
X28-21	96	4	4,7
X29-90	18,7	2,1	97,5
X30-95	94,2	3,4	96,6

moyenne $\pm$ ESM	75,39 $\pm$ 25,31	4,16 $\pm$ 0,99	43,37 $\pm$ 33,66
-------------------	-------------------	-----------------	-------------------

Le tableau présente les résultats des valeurs de l'électrophorèse capillaire d'hémoglobine : nous notons que toutes les valeurs d'Hb A (75,39 $\pm$ 25,31) chez les patients atteints de bêta thalassémie sont inférieures aux valeurs normales (96,8-97,8 %).

La caractéristique courante de la thalassémie chez les patients est une réduction du taux d'Hb A, qui est le terme utilisé pour désigner l'hémoglobine adulte normale composée de deux chaînes d'hémoglobine alpha et de deux chaînes d'hémoglobine bêta. Dans les formes sévères de thalassémie, la production d'Hb A est diminuée, entraînant ainsi une diminution du taux d'Hb A chez les patients atteints de cette maladie (Boreux et al., 1978).

La plupart des personnes atteintes de la maladie présentent également une hausse des taux d'Hb A2 aux valeurs normales (2,2-3,2 %).

La bêta-thalassémie est principalement causée par des mutations génétiques qui affectent la production de l'hémoglobine bêta. Donc il y a généralement une diminution de la production d'hémoglobine bêta, ce qui peut entraîner une production compensatoire accrue d'autres types d'hémoglobine, y compris l'Hb A2. L'Hb A2 est une variante normale de l'hémoglobine, mais sa concentration peut augmenter chez les individus atteints de bêta-thalassémie (Gerald et Diamond, 1958).

La mesure de l'Hb A2 est souvent utilisée comme un marqueur diagnostique pour la bêta-thalassémie. Une valeur élevée d'Hb A2 peut suggérer la présence de cette maladie (Gerald et Diamond, 1958).

On note différentes valeurs d'hémoglobines chez les malades.

## II- Détermination de la fréquence de la bêta thalassémie au CHU par répartition selon :

### II-1-la wilaya d'origine :

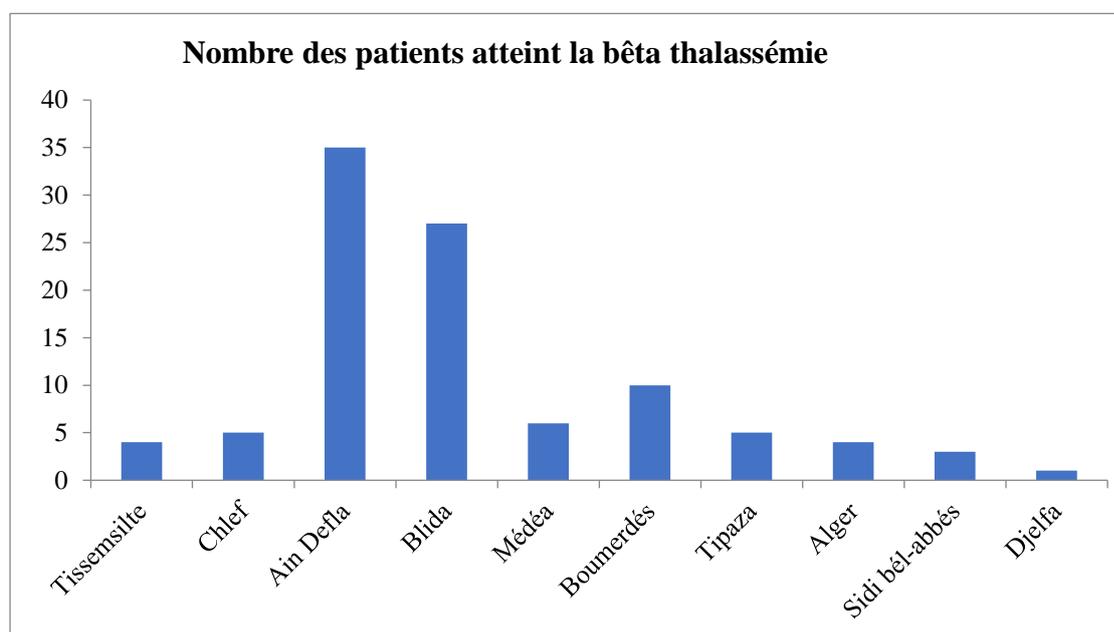
A l'issu des résultats récoltés au niveau du CHU de Blida FRANTZ FANON, nous avons essayé d'établir une prévalence préliminaire des malades atteints de la bêta thalassémie. Les données sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau IV: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine :**

La wilaya d'origine	Effectif	Pourcentage %
Tissemsilt	4 personnes	4%
Chlef	5 personnes	5 %
Ain Defla	35 personnes	35 %

<b>Blida</b>	27 personnes	27 %
<b>Médéa</b>	6 personnes	6 %
<b>Boumerdes</b>	10 personnes	10 %
<b>Tipaza</b>	5 personnes	5 %
<b>Alger</b>	4 personnes	4 %
<b>Sidi bel-abbés</b>	3 personnes	3 %
<b>Djelfa</b>	1 personne	1 %
<b>Total</b>	100 personnes	100 %

On observe une disparité dans le nombre de personnes malades et leur distribution entre les différentes wilayas. Le pourcentage le plus élevé est observé dans la wilaya d'Ain Defla avec 35%, suivi de Blida avec un taux de 27%, puis Boumerdes avec un taux de 10%. Les wilayas de Chlef, Médéa, Tipaza, Alger et Sidi Bel Abbés présentent des taux similaires (respectivement 5%, 6%, 5%, 4% et 3%). Enfin, la wilaya de Djelfa compte une personne, soit 1% du total.



**Figure 10: Répartition de la population atteinte de B-thalassémie par la wilaya d'origine.**

La bêta-thalassémie est plus fréquente dans certaines régions en raison de l'hérédité et de l'histoire génétique locales. Cela est dû à une forte présence du gène responsable de la maladie, en partie liée à des facteurs historiques tels que les mouvements de population, qui ont influencé la répartition des gènes entre les générations (Cao et Galanello, 2010).

## II-2- le sexe :

**Tableau V: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine selon le sexe.**

La wilaya d'origine	Le sexe		Total
	Femmes	Hommes	
Tissemsilt	2	2	4
Chlef	3	2	5
Ain Defla	14	21	35
Blida	20	7	27
Médéa	1	5	6
Boumerdes	4	6	10
Tipaza	5	0	5
Alger	3	1	4
Sidi bel-abbas	1	2	3
Djelfa	1	0	1
<b>Total</b>	54	46	100

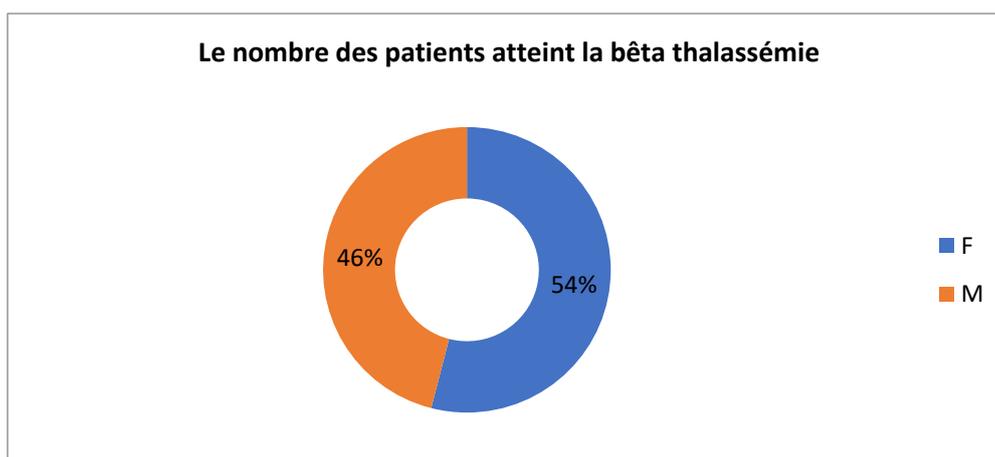
La distribution des personnes atteintes de bêta thalassémie présente une grande disparité entre les hommes et les femmes.

Il convient de souligner que le nombre le plus élevé de personnes atteintes de bêta thalassémie a été enregistré chez les hommes dans la wilaya d'Ain Defla, suivi par la wilaya de Blida chez les femmes.

Le nombre moyen des cas de bêta thalassémie chez les hommes est estimé à 4,6 cas par l'origine de wilaya contre 5,4 chez les femmes.

Dans l'ensemble, la figure 14 représente la répartition des personnes atteintes de bêta thalassémie selon le sexe dans la population d'étude.

Les résultats du test du  $\chi^2$  ont montré que les wilayas d'origine sont en association, statistiquement significative ( $P < 0.05$ ) avec le sexe. Finalement, notre analyse a pu mettre une relation directe entre La wilaya d'origine et le sexe.



**Figure12 : Description de la population selon le sexe.**

Parmi les 100 patients présentant notre échantillon, on note que le pourcentage de femmes (54%) est supérieur à celui des hommes (46%).

### II-3- l'âge :

**Tableau VI: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par la wilaya d'origine selon l'âge.**

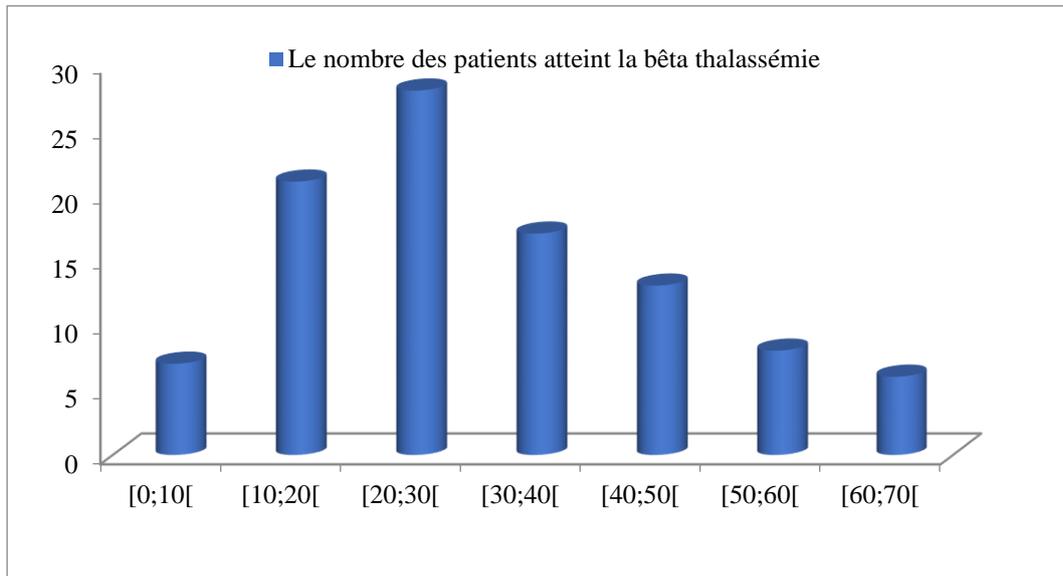
La wilaya d'origine	L'âge/ans							Total
	[0,10[	[10,20[	[20,30[	[30,40[	[40,50[	[50,60[	[60,70[	
Tissemsilte	0	0	2	0	1	1	0	4
Chlef	2	1	1	1	0	0	0	5
Ain Defla	3	11	6	5	5	3	2	35
Blida	2	3	11	5	3	3	0	27
Médéa	0	3	1	1	0	0	1	6
Boumerdes	0	1	3	3	3	0	0	10
Tipaza	0	2	3	0	0	0	0	5
Alger	0	0	0	1	1	0	2	4
Sidi bel-abbas	0	0	0	1	0	1	1	3
Djelfa	0	0	1	0	0	0	0	1
<b>Total</b>	7	21	28	17	13	8	6	100

Les données du tableau présentent les patients de cette étude par tranche d'âge par wilaya d'origine.

On note le nombre le plus élevé (11 cas) de de bêta thalassémiesitué dans la tranche d'âge [10,20[et [20,30[ dans les wilayas de Ain Defla et Blida successivement.

Les résultats du test du k2 ont montré que La wilaya d'origine n'est pas en association, statistiquement significative ( $P > 0.05$ ) avec l'âge. Finalement, notre analyse n'a pas pu mettre une relation directe entre La wilaya d'origine et l'âge, cela pourrait être dû à l'échantillonnage réduit.

La figure 13 représente la répartition des personnes atteintes de bêta thalassémie par tranche d'âge dans l'ensemble de la population d'étude.

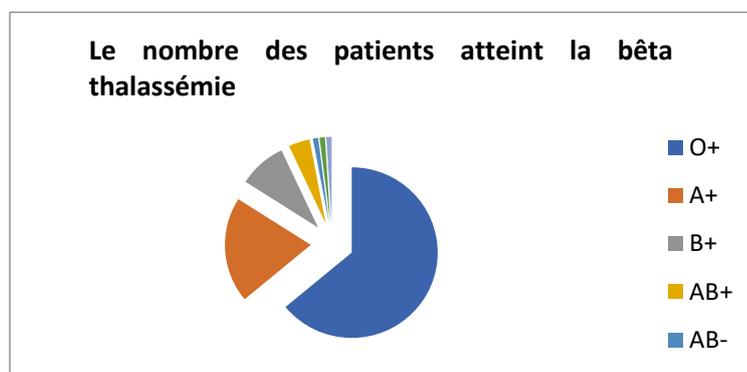


**Figure 11: Description de la population selon la tranche d'âge.**

Parmi les 100 patients présentant notre échantillon, on note que le nombre des patients atteints de bêta thalassémie est plus élevé dans la tranche d'âge entre [20,30] dont l'âge moyen est de  $14,28 \pm 5,14$

**II-4-le groupe sanguin :**

La figure 15 représente la répartition des personnes atteintes de bêta thalassémie selon le groupe sanguin.



**Figure 14 : Description de la population selon le groupe sanguin.**

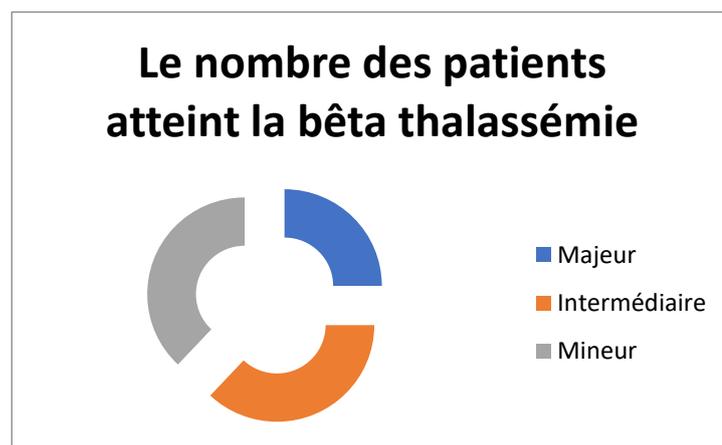
Nous notons que la plupart des personnes atteintes de thalassémie bêta sont porteuses du groupe sanguin O<sup>+</sup> à 64 %, par rapport aux autres groupes.

La bêta-thalassémie est principalement héritée de manière autosomique récessive, et il n'y a généralement pas de lien direct entre le groupe sanguin et cette maladie génétique.

D'autres facteurs génétiques ou environnementaux peuvent influencer sa prévalence, mais ils ne sont pas liés au groupe sanguin (Langlois,2008)

### II-5-Selon le type de bêta thalassémies :

La figure représente la répartition des personnes atteintes de bêta thalassémie selon le type de bêta thalassémie.



**Figure 12: Description de la population Selon le type de bêta thalassémie.**

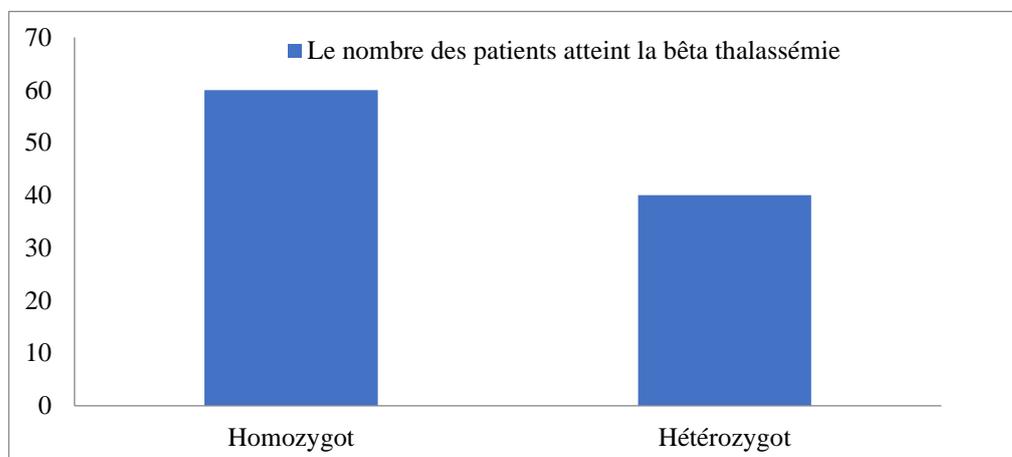
On note que la thalassémie mineur montre le taux le plus important estimé à 38%, suivie de la thalassémie intermédiaire à 37%, puis la thalassémie majeur à 25%.

### II-6-Par génotype :

**Tableau VII: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par type de génotype.**

Type de génotype	Effectif	Pourcentage %
Homozygote	60	60 %
Hétérozygote	40	40 %
<b>Total</b>	100	100 %

Les données présentées dans le tableau montrent la présence de deux types de génotypes au sein de la population étudiée savoir le génotype homozygote avec un taux majoritaire de 60% et le génotype hétérozygote à 40%.



**Figure 13: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par type de génotype.**

#### II-6-1-Selon le sexe :

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

Génotype	Le sexe		Total
	Femmes	Hommes	
<b>Homozygote</b>	32	28	60
<b>Hétérozygote</b>	22	18	40
<b>Total</b>	54	46	100

Selon le tableau VIII, il est bien évident que le nombre de patients atteints de bêta thalassémie homozygote est plus élevé chez les deux sexes.

Les résultats du test du k2 ont montré que les génotypes ne sont pas en association avec le sexe ( $P > 0.05$ ) ce qui pourrait être dû à l'échantillonnage réduit.

La bêta-thalassémie est une maladie génétique autosomique récessive, indépendante du sexe de l'enfant. Elle est causée par des mutations dans les gènes non liés au sexe. Ainsi, que l'enfant soit de sexe masculin ou féminin, il a la même probabilité d'hériter des mutations génétiques responsables de la bêta-thalassémie, à condition que les parents portent les allèles défectueux associés à cette maladie (Chevet, 2015).

#### II-6-2-Selon l'âge :

**Tableau IX: Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par génotypes selon l'âge.**

Génotypes	L'âge :ans							Total
	[0,10[	[10,20[	[20,30[	[30,40[	[40,50[	[50,60[	[60,70[	
<b>Homozygote</b>	6	17	21	10	4	2	0	60
<b>Hétérozygote</b>	1	4	7	7	9	6	6	40
<b>Total</b>	7	21	28	17	13	8	6	100

Les données présentées dans le tableau IX démontrent la présence de deux types des génotypes au sein de la population étudiée selon l'âge.

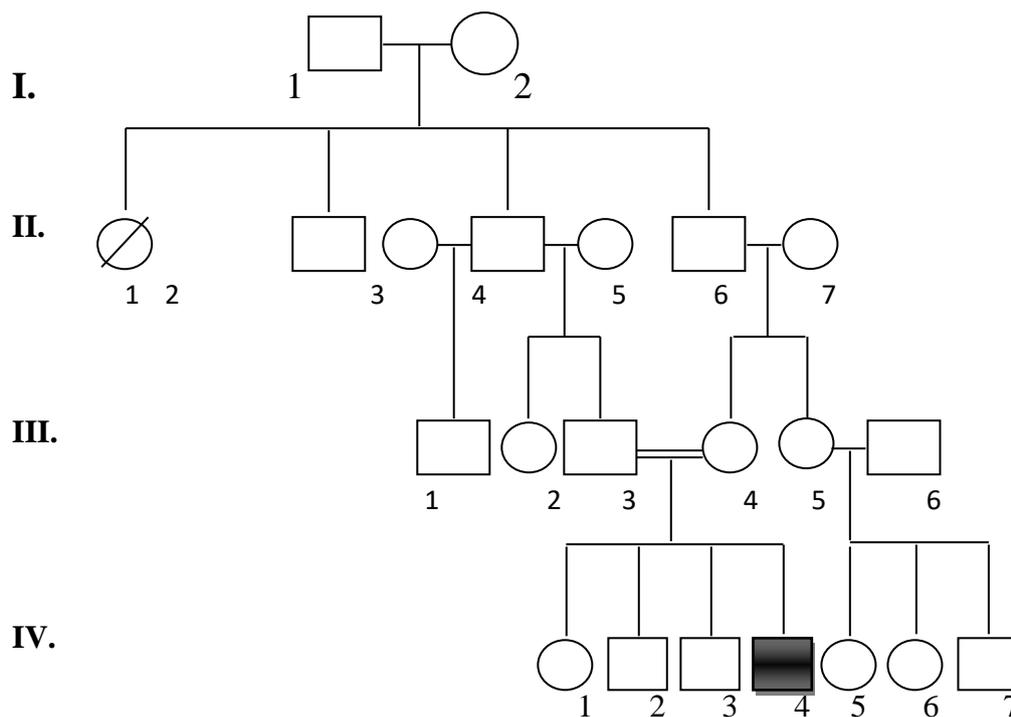
On remarque que le nombre le plus élevé était à l'âge [20,30[chez les homozygotes avec une valeur estimée à 21 et 9 chez hétérozygote à l'âge [40,50[.

Selon les génotypes, le nombre moyen des cas de bêta thalassémie le plus élevé est retrouvé dans la tranche d'âge confinés entre [10,20[. Alors que le nombre moyen des cas de bêta thalassémie le plus faible se trouve dans la tranche d'âge confinés entre [60,70 [est estimé à 3 cas par les génotypes. Les résultats du test du k2 ont montré que les génotypes sont significativement ( $P < 0.05$ ) en association avec l'âge.

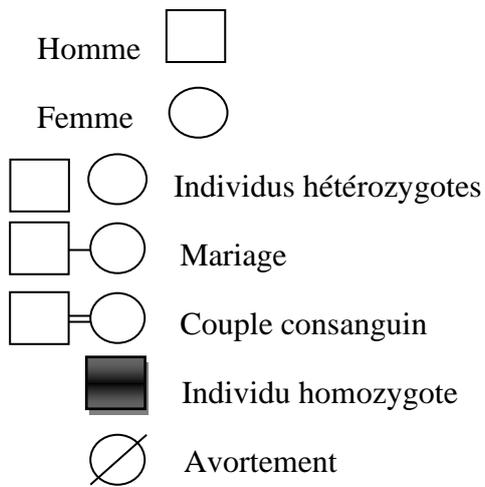
Les génotypes de la bêta-thalassémie, qu'il s'agisse d'être homozygote ou hétérozygote, ont un impact sur l'âge de début et la gravité des symptômes chez les patients. Les homozygotes développent généralement des symptômes sévères dès l'enfance, nécessitant des transfusions sanguines régulières, tandis que les hétérozygotes peuvent être asymptomatiques ou avoir des symptômes plus tard dans la vie, mais moins graves. La sévérité peut varier en fonction de la mutation génétique et d'autres facteurs (Galanello et Origa, 2010).

**IV. Modèle d'un d'arbre généalogique :**

Les résultats affichés par la (Figure 17) concernant la généalogie ascendante ou descendante sur 4 générations, d'une famille originaire d'AinDefla.



## Symboles :



Dans cette famille il y a 9 personnes porteuses de bêta-thalassémie (individus hétérozygotes pour une maladie récessive) et 11 personnes saines.

On trouve un seul mariage consanguin de deux patients porteurs la maladie de bêta-thalassémie hétérozygote, le couple consanguin (**III : 3,4**) ont eu respectivement 4 enfants :

- un garçon âgé de 21 ans (**IV : 4**) atteint de bêta-thalassémie homozygote
- deux garçons âge de 16 ans (**IV : 3**) et 13 ans (**IV : 2**) et une fille âge de 5 ans (**IV : 1**) atteints de bêta thalassémie hétérozygote

En trouve aussi un cas d'avortement (**II : 1**)

*Conclusion*

## *Conclusion*

Les thalassémies sont une cause fréquente d'anémie microcytaire hypochrome qui résulte de la synthèse réduite ou absente de la chaîne de globine de l'hémoglobine. Les thalassémies sont un défaut quantitatif de la synthèse de l'hémoglobine. Cela contraste avec les hémoglobinopathies, telles que la drépanocytose, qui sont des défauts structurels ou qualitatifs de l'hémoglobine. La bêta-thalassémie fait référence à une mutation héréditaire du gène de la bêta-globine, provoquant une réduction de la chaîne bêta-globine de l'hémoglobine (Cao et Galanello, 2010).

La bêta-thalassémie apparaît aujourd'hui comme un problème de santé publique. Malgré le nombre important d'études réalisées pour la recherche des différentes causes de La bêta-thalassémie (génétique et environnementale) cette pathologie reste, cependant, mal connue. Notre étude a été faite sur 100 dossiers de patients maladie de bêta-thalassémie (46 hommes et 54 femmes) âgée de 3 mois à 69 ans.)

Nous avons remarqué à travers les résultats obtenus que les personnes atteintes de thalassémie bêta ont une diminution significative du nombre de GR, Hte, taux d'Hb, VGM, CCMH et Ret. Avec des valeurs élevées pour les GB et les Plaqt. en ce qui concerne l'Hémoglobine, il existe des valeurs élevées pour l'Hb A2 et des valeurs faibles pour l' Hb A.

Après analyse des résultats statistiques, nous avons constaté que le taux d'infection le plus élevé se situait dans la wilaya d'Ain Defla(35%). En ce qui concerne le type de génotype, nous constatons que le pourcentage le plus élevé était homozygote, en raison de la gravité des symptômes qui lui sont associés, contrairement à l'hétérozygote.

Nous avons observé une prévalence accrue de la bêta thalassémie parmi les individus âgés de [20, 30]. La majorité des individus touchés par cette maladie présentent un groupe sanguin O+ à hauteur de 64 %. Il est à noter que le pourcentage de femmes dépasse celui des hommes. Par ailleurs, la thalassémie mineure affiche le taux le plus élevé, estimé à 38 %, suivi de la thalassémie intermédiaire à 37 %, puis de la thalassémie majeure à 25 %.

Cependant, la fiabilité de nos résultats est limitée, en raison de la taille réduite de l'échantillon, et les multiples obstacles rencontrés au cours de la réalisation de ce projet de fin d'étude.

A la lumière des résultats obtenus et afin de compléter la présente étude et de la parfaire, nous proposons comme perspectives :

- d'augmenter considérablement la taille de l'échantillon.
- mettre en place un diagnostic génétique permettant de détecter la maladie de manière précoce et plus précise.
- favoriser la création d'associations de parents de bêta thalassémie afin d'accroître la sensibilisation et d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes.

## Références Bibliographiques :

- André R, Dreyfus B, Malassenet R, Sultan C. Deux observations d'anémie hémolytique aiguë après prise de phényl-semi-carbazide. Remarques sur la poïkilocytose et revue de la littérature [2 cases of acute hemolytic anemia following intake of phenylsemicarbazide. Remarks on poikilocytosis and review of literature]. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1965 May-Jun;5(3):431-44. French. PMID: 4220815.
- AquaPortail Q. (2022). Hémoglobine. AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/definition-8654-globine.html>
- Barro, C. (2005). Thalassémie (297a). 6 pages. En ligne : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.htm>
- Baudin B. (2016). Hémoglobines Normales et Pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(16\)30126-5](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(16)30126-5)
- Baudin, B. (2016b). Hémoglobines Normales et Pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(481), 27–34. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(16\)30126-5](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(16)30126-5)
- Berthélémy, S. (2014). Hémogramme ou Numération Formule Sanguine. *Actualités Pharmaceutiques*. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.011>
- Berthou, C. (2006). Syndrome Thalassémique (Item 297). 16 pages.
- Binet C. (2009). Érythropoïèse : Cellules Souches, Morphologie, Compartiments, Régulation ; Novembre 2009. <https://docplayer.fr/3567025-Erythropoiese-cellules-souches-morphologie-compartiments-regulation.html>
- Boulouis, H-J., Haddad, N., Maillard, R. (2001). Techniques d'Étude Moléculaire des Isolats : Principes et Fiabilité, *Épidémiologie et Santé Animale*, 9 pages (21-29).
- Bouraib Amel, Diagnostic Hématologique de la Bêta-Thalassémie, Mémoire de l'USTHB, côte : GA/186/ISN, 2004.
- Bradai M. (2010). Bêta-Thalassémie. 1ère édition ; Elwarceme, 116p.
- Cao A et Galanello R. (2010). Bêta-Thalassémie. *Génétique Médicale*, 12(2), 61–76. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181cd68ed>

- Desrosiers Pauline, La Thalassémie Mineure, la Formule Sanguine, Formation Continue, 2003, Le Médecin du Québec, volume 38, numéro 10, 3p (58-60).
- Dulińska I, Targosz M, Strojny W, Lekka M, Czuba P, Balwierz W, Szymoński M. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy. *J BiochemBiophys Methods*. 2006 Mar 31;66(1-3):1-11. doi: 10.1016/j.jbbm.2005.11.003. Epub 2006 Jan 17. PMID: 16443279.
- Dupuy-Maury, F., Soularue, P. (2008). Le Point sur les Puces à ADN. Association Française Contre les Myopathies, 4 pages. En ligne : [www.afim-france.org](http://www.afim-france.org)
- El Kamah G, Amr K, 2015. Thalassemia-From Genotype to Phenotype. *Inherited*
- Fenneteau, O., &Maier-Redelsperger, M. (2000). Contribution de l'Examen du Frottis Sanguin au Diagnostic des Troubles Constitutionnels des Cellules Rouges. *Revue Francophone des Laboratoires*. [https://doi.org/10.1016/s0338-9898\(00\)80310-8](https://doi.org/10.1016/s0338-9898(00)80310-8)
- Galanello R et Origa R. (2010c). Bêta-Thalassémie. *Journal Orphanet des Maladies Rares*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
- Gentilini, M. *Médecine Tropicale* (6e éd). Lavoisier, 2012, 1332 p. ISBN : 2257703960, 9782257703965.
- Tubiana, M., Bernard, C. I., & Lalanne, C. (1959). Modification de l'érythropoïèse après radiothérapie pelvienne. *Acta Radiologica*, (4), 321-335.
- Fouquet, G. (2019). Régulation de l'érythropoïèse: rôle des récepteurs à la transferrine et d'un phytoestrogène (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Banerjee, R. (1962). Étude thermodynamique de l'association heme-globine I. Équilibre de dissociation de la methyoglobine: Données thermodynamiques. *Biochimica et Biophysica Acta*, 64(2), 368-384.
- Feingold, J. (2000). Les gènes modificateurs dans les maladies héréditaires.
- Gerald, P. S., & Diamond, L. K. (1958). Le Diagnostic du Trait de Thalassémie par Électrophorèse sur Bloc d'Amidon de l'Hémoglobine. *Sang*, 13(1), 61–69.
- Gibson QH et Fermi G. (1998). Hémoglobine. *Revue Annuelle de Biochimie*, 67(1), 271-305.
- HAS: Haute Autorité de Santé (2008, juin). Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une Maladie Rare, Syndromes Thalassémiques Majeurs et Intermédiaires : Guide

d'Affection de Longue Durée, HAS/Service des Maladies Chroniques et Dispositifs En ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds\\_thalasseemies\\_final\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf)

- Hessissen L et Harif M. (2010). Nouveaux Développements dans la Thalassémie. AMETHER, 2(1), 11.

- Huret JL, Troussard X. Gènes de la Globine; Drépanocytose Thalassémies. Atlas de Génétique, Cytogénétique et Oncologie Hématologique, 2008

- IAS: Haute Autorité de Santé (2008, juin). Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une Maladie Rare, Syndromes Thalassémiques Majeurs et Intermédiaires : Guide d'Affection de Longue Durée, HAS/Service des Maladies Chroniques et Dispositifs En ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds\\_thalasseemies\\_final\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf)

- Joly P, Pondarré C et Badens C. (2014). Bêta-Thalassémies : Aspects Moléculaires, Épidémiologiques, Diagnostiques et Cliniques. Annales de Biologie Clinique. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.1015>

- Joly, P., Pondarré, C., &Badens, C. (2014). Beta-thalassemy: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects. Annales De Biologie Clinique. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.1015>

- Kaser A et Blumberg RS. (2019). Fonctions des Composants Sanguins. Rhumatologie Clinique et Expérimentale, 37(5 Suppl 120), 35-40.

- Labie, D., Vaulont, S. (2008). « Le Facteur GDF15 est-il Responsable, via l'Inhibition de l'Hépcidine, de la Surcharge en Fer des Patients Thalassémiques ? ». Hématologie, 14(6) : 472-4. DOI : 10.1684/hma.2008.0298.

- Laghmami, R. (2018). La Thalassémie dans les Régions de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc. Thèse Doctorale. 12 mars 2018. pp. 34-35.

- Lancet (2003). Le Diagnostic Prénatal pour Aider au Traitement de la Bêta-Thalassémie, 362 : 41-42 pages.

- Langlois Sylvie, Ford Jason C., Chitayat David, Dépistage des Porteurs de Thalassémie et d'Hémoglobinopathies au Canada, 2008, Directive Clinique Commune SOGC-CCGM, N° 218, 12p (960-971).

- Laurenti E et Göttgens B. (2018). Paysages de différenciation complexes à partir des cellules souches hématopoïétiques. *Nature*. Nov2018;553(7689):418-426.
- Laviolette, R. (2018). La Thalassémie et l'Anesthésie. Dre. Margaret Haig Hôpital Ste Justine. <https://docplayer.fr/amp/74391899-La-thalassemie-et-anesthesie-dre-margaret-haig-hopital-ste-justine.html>
- Libbey J. (2014). Bêta-Thalassémies : Aspects Moléculaires, Épidémiologiques, Diagnostiques et Cliniques. Volume 72, Numéro 6.
- Marengo-Rowe, A. J. (2007). Les Thalassémies et les Troubles Associés. *Comptes Rendus de l'Université Baylor Medical Center*, 20(1), 27–31. <https://doi.org/10.1080/08998280>
- Masson E. (s.d.). Thalassémies en 2016. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1051599/les-thalasseemies-en-2016>
- Mast AE et Blinder MA. (2019). Composition, Régulation et Élimination du Plasma. *Transactions de la Société Biochimique*, 47(2), 511-520.
- Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1529-1541. doi: 10.1038/s41375-018-0106-0. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29654266; PMCID: PMC6035154.
- Modell, B. (2008). Épidémiologie Mondiale des Anomalies de l'Hémoglobine et Indicateurs de Services Dérivés. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, 2008(6), 480–487. <https://doi.org/10.2471/blt.06.036673>
- Oiseth S, Jones L et Maza Guia E. (2022). Métabolisme du Groupe Hème. *Lecturio*. <https://www.lecturio.com/es/concepts/metabolismo-del-grupo-hemo/>
- Origa R. Bêta-Thalassémie. 28 septembre 2000 [mis à jour le 4 février 2021]. Dans : Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA) :Université de Washington, Seattle ; 1993–2023. PMID : 20301599.
- Orkin SH et Zon LI. (2008). Hématopoïèse : Un Paradigme Changeant en Biologie des Cellules Souches. *Cellule*. 2008;132(4):631-644. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.025>
- Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, Muirhead H, Will G et North AC. (1960). Structure de l'Hémoglobine : Une Synthèse Tridimensionnelle par Transformée de Fourier à une

Résolution de 5,5 Å, Obtenue par Analyse aux Rayons X. *Nature*, 185(4711), 416–422.  
<https://doi.org/10.1038/185416a0>

- Piva, Elisa, Brugnara, Carlo, Chiandetti, Lino et Plebani, Mario. "Comptage Réticulocytaire Automatisé : État de l'Art et Applications Cliniques dans l'Évaluation de l'Érythroïde" *Clinique Chimie et Médecine de Laboratoire*, vol. 48, no. 10, 2010, pp. 1369-1380.  
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.292>

- Puybasset, L. *Enjeux Éthiques en Réanimation*, Springer Science & Business Media, 2011, 654 pages, ISBN : 2287990720, 9782287990724.

- Quinkal, I. (2003). Quelques termes-clef de biologie moléculaire et leur définition. INRIA Rhône-Alpes.

- Ramé Alain, Théron Sylvie, *Anatomie et Physiologie*, 2007, Elsevier Masson, ISBN : 2842998340, 9782842998349, 318 p

- Rombi M. (2007). *Drépanocytose et Thalassémies*. Éditions Alpens.a.m, ISBN : 2914923902, 9782914923903, 59 p.

- Rombi Max, *Drépanocytose et Thalassémies*, 2007, Éditions Alpens.a.m, ISBN : 2914923902, 9782914923903, 59 p.

- Steiger A. (2015). *Hémoglobinopathies. Point de Vue en Hématologie*: 1.

- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassémie. *Lancet*. 13 janvier 2018 ; 391(10116):155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6. Epub 31 juillet 2017. PMID : 28774421.

- Thein SL. (2013). La Base Moléculaire de la Bêta-Thalassémie. *Perspectives de Médecine de Cold Spring Harbor*, 3(5), a011700. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011700>

- Vinatier, I. (2006). Recommandations pour la Mise en Œuvre et l'Interprétation de l'Étude de l'Hémoglobine. *Les Cahiers CERBA*, 28 pages.

- Wajcman H et Kiger L. (2002). Hémoglobine : Des Micro-organismes aux Humains - Un Motif Structural Unique avec de Multiples Fonctions. *Comptes Rendus Biologies*, 325(12), 1159–1174. [https://doi.org/10.1016/s1631-0691\(02\)01537-8](https://doi.org/10.1016/s1631-0691(02)01537-8)

- Weatherall DJ. (2010). Les Maladies Héréditaires de l'Hémoglobine : Un Problème de Santé Mondial Émergent. *Sang*, 115(22), 4331–4336. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-251348>

- Zaidi Hiba, Aspect Génétique et Moléculaire de la Bêta-Thalassémie, Thèse de l'USTHB, côte : GA/181/ISN, 2002.

- Zaidi, H. Aspect Génétique et Moléculaire de la Bêta-Thalassémie, Thèse de Doctorat, USTHB, côte: GA/158/ISN, 2002.

- Zandecki Marc, Hématologie Biologique, Faculté de Médecine CHU 49000 Angers France, 2006, 8 pages.

- Zandecki Marc, Hématologie Biologique, Faculté de Médecine CHU 49000 Angers France.

.2007.11928230

-Boreux G, Farquet JJ, Pugin P, Miescher PA, Klein D. Double Hétérozygotie Hémoglobine C/Bêta-Thalassémie chez un Algérien Présentant une Suppression Totale de la Synthèse de l'Hémoglobine A [Hétérozygotie Double Hémoglobino C/Bêta-Thalassémie chez un Patient Algérien Présentant une Suppression Totale de la Synthèse de l'Hémoglobine A (traduction de l'auteur)]. J Genet Hum. 1978 Mar;26(1):1-15. French. PMID : 670935.

Hemoglobin Disorders.AnjanaMunshi. Pp 13-33.

<https://doi.org/10.1182/blood.v13.1.61.61>

-Grunenwald, A. (2022). Ell-free heme-driver or passenger in sickle cell disease and rhabdomyolysis induced acute kidney injury.

-Houzé, P., & Labat, L. (2021). Apport de l'électrophorèse capillaire de zone dans l'exploration étiologique des acidoses métaboliques. Toxicologie Analytique et Clinique, 33(4), 311-326.



*Annexe*

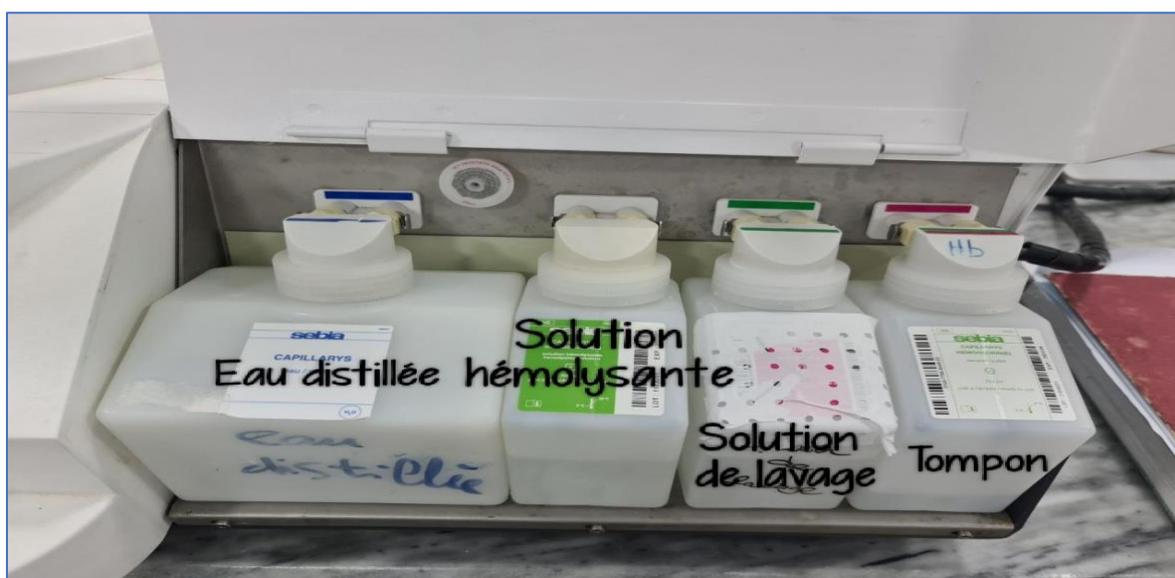
*Annexe 1:*



---

Figure 1 : Photo du capillarys hemoglobin(e)

---



---

Figure 2: Composition des kits CAPILLARY'S HEMOGLOBIN(E) : flacons de réactifs.

---



Figure 3: Tubes des échantillons.

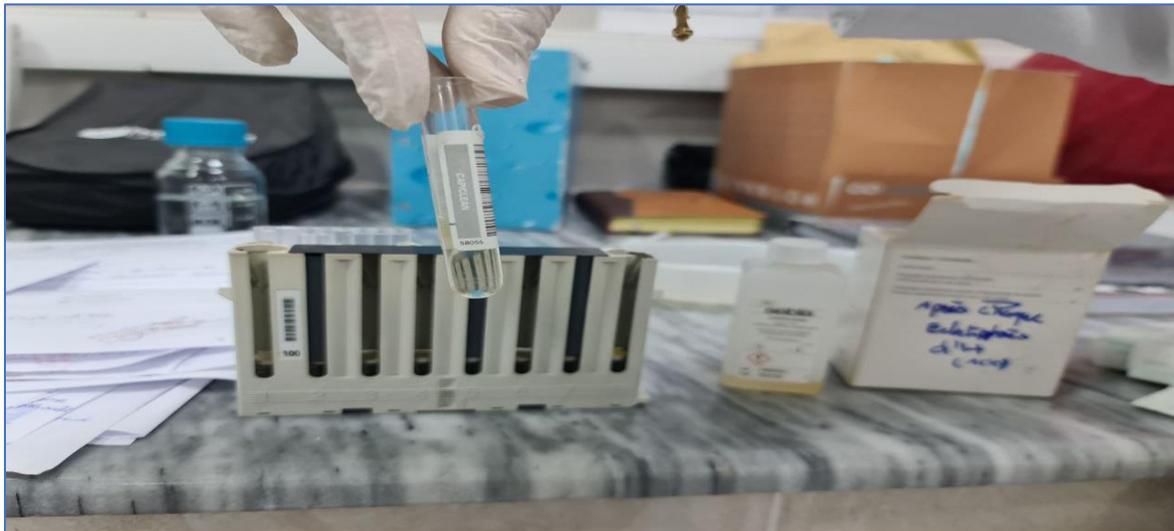


Figure 4: Solution de Capiclean



---

Figure 5 : la référence de l'appareil du capillarys hemoglobin(e)

---



---

Figure 5 : la référence de l'appareil du FNS

---