

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB- BLIDA 1
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention de master dans le domaine des sciences de la nature et de la vie

Filière Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

Etude in silico et comparative dans le bassin méditerranéen de la β -thalassémie avec une approche génétique, biologique de quelque cas pour un éventuel conseil génétique.

soutenu le :

Présenté par : BENBELKACEM Melissa et MAKHLOUF Nour El Imene

Devant le Jury :

| Nom | Grade | Lieu | Qualité |
|--------------------|-------|-------|---------------|
| Mme HAMZI W. | MCA | USDB1 | Présidente |
| Mme ZEROUTI K. | MCA | USDB1 | Examinateuse |
| Mr MOHAMED SAID R. | MCA | USDB1 | Promoteur |
| Mme BENHOUNA I. | MCA | USDB1 | Co-Promotrice |

Promotion 2025

Remerciements :

Nos profonds remerciements à toutes les personnes ayant été d'un grand soutien pour achever non seulement ce travail, mais également l'ensemble de ces années d'études au sein de cette faculté.

Sincères remerciements à Mr. Mohamed Said, notre encadreur et enseignant universitaire tout au long de ces années d'études en option génétique, pour sa persévérance, son soutien et son encadrement durant ce mémoire ainsi que durant toute notre formation et nos remerciement à Mme BENHOUNA notre co-promotrice.

Nos sincères remerciements à Mme HAMZI , présidente du jury, ainsi qu'à Mme ZEROUTI , examinatrice qui ont accepté d'évaluer et d'examiner ce travail.

Nos remerciements vont également à Mme Azzoune Fella et à Mme Linda Hammadi Aouni Dr en hématologie, ainsi qu'à l'ensemble des enseignants qui ont assuré notre formation.

Nous remercions aussi les patientes Imane et Dorsaf, qui nous ont aidées à presenter leur cas et mieux évaluer cette maladie.

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mon père Abdelaziz,

Cette année, tu as mené le combat le plus difficile : celui contre la maladie.

Malgré la douleur, tu as continué à m'encourager, à me sourire, à croire en moi.

Ton courage, ta dignité et ta force silencieuse m'ont portée jusqu'à ce mémoire.

Tu es et resteras mon exemple le plus noble de persévérance.

Ce travail t'est dédié, Papa, avec tout mon amour, ma fierté et ma reconnaissance.

À ma mère Sadia,

Forte de caractère, discrète dans ses gestes d'amour, mais immense dans ses sacrifices.

Tu n'as jamais demandé de mots tendres, seulement que l'on réussisse, pour toi, pour nous.

Ta rigueur, ton exigence et ta force ont forgé mon parcours.

Ce mémoire est une réponse silencieuse à tout ce que tu as donné, sans le dire.

Merci Maman, pour ton amour qui se cache derrière chaque attente, chaque exigence, chaque regard.

À mes sœurs bien-aimées Sabrina et Nina,

Merci pour votre tendresse , votre patience et votre soutien constant.

Votre présence m'a portée dans les instants de doute.

À mes amies très chères Yasmine , Wided , Amira et Dalya,

Merci pour vos sourires et vos énergies positives qui m'ont tant réconfortée.

À mes frères Amine et Rayan,

Merci pour votre soutien, vos encouragements et même vos silences, toujours pleins de fierté.

Vos blagues, vos présences discrètes et vos gestes fraternels m'ont portée plus que vous ne l'imaginez.

À toute ma famille,

Merci d'être toujours là , dans les bons comme dans les mauvais moments , vous êtes mon pilier.

À ma binôme Nour El Imene,

À toi qui portes tant, sans jamais te plaindre.

Malgré les épreuves que tu traverses, et la maladie de ta maman, tu as su garder la tête haute et le cœur ouvert.

Tu as été bien plus qu'un soutien académique. Tu as été une source d'inspiration, de motivation et de lumière.

Merci pour ta force tranquille, ton optimisme contagieux, et ta capacité à toujours nous tirer vers le haut, même quand tu étais épuisée.

Ce mémoire porte aussi ton empreinte, et je suis fière d'avoir partagé ce chemin avec toi.

À notre encadreur M. Mohamed Said R. ,

Pour votre accompagnement bienveillant, vos conseils éclairés et votre rigueur scientifique.

Votre disponibilité, votre exigence et votre confiance ont été essentielles dans la réalisation de ce mémoire.

Merci de nous avoir guidé avec patience et exigence tout au long de ce travail.

BENBELKACEM Melissa

Dédicaces

Avec tout le bonheur du monde, je dédie ce travail à toutes les personnes ayant eu un impact positif tout au long de ces années d'études.

À ma mère

Merci de m'avoir soutenue, encouragée et poussée, même dans les moments où je ne pouvais plus avancer. Malgré la maladie, malgré les jours difficiles, tu as toujours été là pour m'aider et me pousser à aller jusqu'au bout.

À ma famille

À mes tantes Yamna, Malika, Zola et Nouara, merci de m'avoir encouragée et d'avoir été présentes dans ma vie.

À ma tata Kenza

Merci d'avoir été un soutien physique tout au long des années de maladie de ma mère, ainsi qu'à sa sœur Kaouthar : votre aide m'a été d'un grand soutien.

À mes cousines Karima et Wided

Merci pour vos conseils qui m'ont été d'une grande aide, et pour votre présence réconfortante.

À ma binôme Melissa

Merci pour ton travail et ta patience. Malgré toutes les difficultés, tu as été d'une grande force face à l'épreuve cette année, et je te félicite sincèrement.

À mon ami Dr Hadile

Merci pour ton soutien, ta présence et tes mots encourageants qui m'ont énormément aidée.

À notre estimé promoteur, M. Mohamed Said R.

Merci pour votre encadrement, votre patience à notre égard tout au long de ces années, et pour toutes les informations précieuses que vous nous avez transmises.

À l'ensemble des enseignants du département de génétique et de la faculté SNV

Merci pour votre engagement et votre contribution à notre formation.

MAKHLOUF Nour El Imene

Résumé

La β -thalassémie est l'une des hémoglobinopathies les plus répondues dans le monde. Originaire du bassin méditerranéen se trouve aussi dans de vastes régions en Asie. D'origine génétique cette anémie héréditaire est toutefois de statut « autosomique récessive ».

L'objectif de cette étude est d'abord d'isoler une variation de mutations pathogènes induisant cette pathologie, de démontrer l'impact du conseil génétique sur la gestion de cette maladie et enfin procéder à une comparaison génétique entre les pays de l'Europe du sud et ceux de l'Afrique du Nord. Aussi faire ressortir le rôle des analyses biologiques dans le diagnostic clinique de la pathologie .

L'approche *in silico* vise à analyser et montrer l'impact des mutations sur le gène Hbb responsable de la maladie et prédire cet effet mutationnel sur la protéine formant la chaîne β de l'hémoglobine HbA. Une vision génétique sur la variation des mutations entre celle qui touche l'exon et celle qui touche l'intron et les ARNm du gène HBB .

En effet à l'issue de cette étude la similarité de la présence de certaines mutations permet de projeter l'effet de thérapie génique de certains pays (Europe) sur d'autres (Afrique du Nord) pour passer d'un traitement symptomatique à un traitement curatif et d'assurer une meilleure prise en charge de ces patients qui souvent subissent des complications durant les traitements cliniques classiques.

Abstract

β -thalassemia is one of the most widespread hemoglobinopathies in the world. Originally from the Mediterranean basin, it is also found in large regions of Asia. This hereditary anemia is of genetic origin and follows an autosomal recessive inheritance pattern.

The aim of this study is first to isolate a range of pathogenic mutations causing this disease, to demonstrate the impact of genetic counseling on the management of the condition, and finally to carry out a genetic comparison between countries in Southern Europe and those in North Africa. The study also highlights the role of biological analyses in the clinical diagnosis of the disease.

The *in silico* approach aims to analyze and demonstrate the impact of mutations in the HBB gene responsible for the disease and to predict the mutational effect on the protein forming the β -globin chain of hemoglobin HbA.

A genetic perspective on the variation of mutations, distinguishing those affecting exons, introns, and the mRNA of the HBB gene.

Ultimately, this study shows that the similarity in the presence of certain mutations makes it possible to apply gene therapy strategies developed in some countries (Europe) to others (North Africa), moving from symptomatic treatment to curative approaches, and improving patient care, especially for those who often face complications during traditional clinical treatments.

ملخص

تُعدّ الثلاسيميا بيتا (β) من أكثر أمراض الهيموغلوبين شيوعًا في العالم. نشأت في حوض البحر الأبيض المتوسط، وتوجد أيضًا في مناطق واسعة من آسيا. هذا النوع من فقر الدم الوراثي ناتج عن خلل جيني، وينتقل وفق نمط وراثي متاح جسدي. تهدف هذه الدراسة أولاً إلى عزل مجموعة من الطفرات المرضية المسببة لهذا المرض، وتوضيح دور الاستشارة الوراثية في إدارة المرض، وأخيرًا إلى إجراء مقارنة جينية بين دول جنوب أوروبا وشمال إفريقيا. كما تهدف الدراسة إلى إظهار دور التحاليل البيولوجية في التشخيص السريري لهذا المرض.

تهدف المقاربة الافتراضية (in silico) إلى تحليل وإظهار تأثير الطفرات على جين HBB المسؤول عن المرض، وتوقع تأثير هذه الطفرات على البروتين الذي يُكون سلسلة بيتا من الهيموغلوبين HbA. نظرة وراثية توضح تنوع الطفرات بين تلك التي تصيب الإكسونات وتلك التي تصيب الإنترونات والمRNA الخاص بجين HBB.

في نهاية هذه الدراسة، تُظهر تشابه بعض الطفرات بين الدول إمكانية نقل تقنيات العلاج الجيني المطورة في بعض الدول (أوروبا) إلى دول أخرى (شمال إفريقيا)، للتحول من علاج عرضي إلى علاج شافٍ، وضمان رعاية أفضل للمرضى الذين يعانون غالباً من مضاعفات خلال العلاجات السريرية التقليدية.

Sommaire

Chapitre I : Bibliographie

| | |
|--|--------|
| Introduction | p 1 |
| Définition de base de β - thalassémie..... | p1 |
| I-1 Hémoglobine | p2 |
| I-1-1 Synthèse de l'hémoglobine..... | p2 |
| I-1-2 Structure protéique d'hémoglobine..... | p2 |
| I-1-3 Relation structure/fonction de l'hémoglobine et bases moléculaires des hémoglobinopathies..... | p3-5 |
| I-2 - β - thalassémie hémoglobinopathie..... | p6 |
| I-2- 1-Synthèse de la β - globine et régulation du gène HBB..... | p7-8 |
| I-2-2-Mutation du gène HBB | p9 |
| A - Mutations non délétions..... | p 9 |
| B - Mutations délétions | p10 |
| I-2-3 Mode de transmission de la β thalassémie..... | p11 |
| I-2-4 Manifestation, Diagnostique et classification Clinique | p12-17 |

Chapitre II : Matériels et méthodes :

| | |
|--|--------|
| II-1 Matériel biologique | p18 |
| -Séquences ADN | |
| -consultant 1 ; consultant 2 | |
| II-2 Matériel in silico | p18 |
| a) Banque de donner génomique | p18 |
| - Clinvar | p18-19 |
| - iTHANET | p19 |
| b) Outil de traduction | p19 |
| - Expasy translat tool | p19 |
| c) Outil de modélisation protéique..... | p19 |
| - Swiss model traduction tool | p19 |

Chapitre III -Résultats et discussion :

| | |
|--|------------|
| III-1 Isolement des variants pathogènes du gène HBB | p20 |
| III-1-1 -Dans les populations de la méditerranée | p20-21 |
| III-1-2-Alignements et Prédition de l'effet des mutations | p22-39 |
| III-2 Etude de cas homozygote et hétérozygote | p40 |
| III-2-1-Rôle du conseil | p40 |
| III-2-2-Enquête génétique dans la prévention et le recensement des cas β-thalassémique..... | p41-46 |
| III-3 -Traitement et thérapie génique : évolution de la méthode CRISPR CAS9 dans les traitements de L'hémoglobinopathie..... | p47-48 |
| Conclusion | p49 |

Listes des Figures :

| | | |
|--------|---|-------|
| Fig.01 | Graphique de répartition des variants cliniques du gène HBB | p. 5 |
| Fig.02 | Switch Hemoglobine | p. 6 |
| Fig.03 | Rôle de la protéine AHSP dans la stabilisation des chaînes α | p. 9 |
| Fig.04 | Électrophorèse de l'hémoglobine normale | p. 13 |
| Fig.05 | Électrophorèse en faveur d'une β -thalassémie mineure | p. 14 |
| Fig.06 | Électrophorèse en faveur d'une β -thalassémie intermédiaire | p. 15 |
| Fig.07 | Électrophorèse en faveur d'une β -thalassémie majeure | p. 16 |
| Fig.08 | Diagramme : fréquence des mutations du gène HBB | p. 21 |
| Fig.09 | Modélisation HBB Wild Type via Swiss Model | p. 22 |
| Fig.10 | Alignement chaîne A HBB Wild Type vs. référence P68225.1.A | p.23 |
| Fig.11 | Alignement séq ARNm HBB vs. requête BLAST (mut CD39) | p. 25 |
| Fig.12 | Modélisation 3D mutation CD39 | p. 25 |
| Fig.13 | Alignement BLAST mutation -29 (A>G) | p. 27 |
| Fig.14 | Modélisation 3D mutation -29 (A>G) | p. 27 |
| Fig.15 | Résultat BLAST mutation CD8 (-AA) | p. 29 |
| Fig.16 | Modélisation 3D mutation CD8 (-AA) | p. 29 |
| Fig.17 | Alignement BLAST IVS I-110 G>A | p. 31 |
| Fig.18 | Modélisation 3D IVS I-110 G>A | p. 31 |
| Fig.19 | Alignement BLAST IVS I-5 (G>C) | p. 33 |
| Fig.20 | Modélisation 3D IVS I-5 (G>C) | p. 33 |
| Fig.21 | Alignement BLAST IVS I-6 (T>C) | p. 35 |
| Fig.22 | Modélisation 3D IVS I-6 (T>C) | p. 35 |
| Fig.23 | Alignement mutation IVS I-1 G>A | p. 37 |
| Fig.24 | Modélisation 3D IVS I-1 G>A | p. 37 |
| Fig.25 | Alignement IVS I-2 (T>G) | p. 39 |
| Fig.26 | Modélisation 3D IVS I-2 (T>G) | p. 39 |
| Fig.27 | Arbre généalogique – cas homozygote | p.42 |
| Fig.28 | Arbre généalogique – cas hétérozygote | p. 45 |

Listes des abréviations :

Hb : Hémoglobine

HbA : Hémoglobine Adulte ($\alpha_2\beta_2$)

HbF : Hémoglobine Fœtale ($\alpha_2\gamma_2$)

HbA2 : Hémoglobine Adulte 2 ($\alpha_2\delta_2$)

HBB : Hemoglobin Subunit Beta (gène codant la chaîne β Globine la **forme individuelle** de la chaîne polypeptidique β)

AHSP : Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein

CTCF : Cytosine Thymine Cytosine Factor (Sequence ADN liée au Facteur de régulation de la chromatine)

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

FNS / NFS : Formule Numération Sanguine / Numération Formule Sanguine

CRISPR-Cas9 : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-associated protein 9

NHEJ : Non-Homologous End Joining (réparation de l'ADN sans matrice)

InDels : Insertions and Deletions (mutations par insertion ou délétion)

HDR : Homology-Directed Repair (réparation par homologie)

HBG1 / HBG2: Hemoglobin Subunit Gamma 1 / Gamma 2

KLF1 : Krüppel-Like Factor 1 (facteur de transcription)

BCL11A : B-Cell Lymphoma/Leukemia 11A (facteur de régulation de l'expression de l'HbF)

BLAST : Basic Local Alignment Search Tool (outil d'alignement de séquences)

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme d'un seul nucléotide)

ITHANET : Portail bioinformatique spécialisé en hémoglobinopathies

ExPASy : Expert Protein Analysis System

SWISS-MODEL : Serveur de modélisation 3D par homologie de protéines

CD : Codon Designation (ex. CD39 = mutation au 39e codon)

IVS I : Intervening Sequence I = Intron 1 (premier intron du gène HBB)

Chapitre I : Bibliographie

INTRODUCTION

La β - thalassémie est une maladie d'origine génétique due à des mutations (Délétions majoritairement) dans le gène HBB du locus B du Chromosome 11 , provoquant soit une diminution quantitative ou une absence totale de la chaîne beta , deux des quatre chaînes constituant l'hémoglobine des érythrocytes. Cette anémie héréditaire fait partie du groupe thalassémique des hémoglobinopathies.

La Thalassémie aussi appelée anémie de la méditerranée forme un groupe majeur des Hémoglobinopathies(Annexe 01,02,03) qui sont les maladies héréditaire liée à la pathologie touchant d'une manière quantitative la protéine de l'hémoglobine. On retrouve plusieurs sous-groupes de thalassémie ;

La β - thalassémie est l'une des pathologies les plus fréquentes en Algérie avec un taux de prévalence allant de 7 à 9 pour cent de la population. Par ailleurs on note que sa transmission est autosomique récessif et on utilise une classification selon les signes cliniques et biologiques qui sont les formes suivantes : **Mineur / Intermédiaire** avec deux formes plus au moins bénigne (Hétérozygote b+/b0) /**Majeur** la forme plus sévère (Homozygotes b+/b+) .

Définitions de la β -Thalassémie

1. Les β -thalassémies sont des maladies génétiques parmi les plus fréquentes ; elles sont dues à un déficit plus ou moins complet de synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine (Hb). La forme la plus sévère est l'anémie de Cooley (bêta-thalassémie homozygote majeure.[\(Vaulont et Labie, 2011 \)](#)
2. La β -thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le Bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Asie [\(Rapport de l'OMS EB118/5 , mai2006\)](#)

I-1 Hémoglobine :

L'hémoglobine est une protéine de transport de l'oxygène présente dans les érythrocytes. Chaque molécule d'hémoglobine est un tétramère composé de quatre chaînes polypeptidiques (globines). Chaque sous-unité globine contient un groupe hème, constitué d'un anneau de protoporphyrine associé à un ion ferreux (Fe^{2+}). Le fer peut se lier et se dissocier de l'oxygène, assurant ainsi le transport de celui-ci dans l'organisme. Chez l'adulte, le type d'hémoglobine prédominant est l'HbA, composée de deux chaînes alpha-globine et deux chaînes beta-globine ([Farid et al. ,2023](#))

I-1-1 Synthèse de l'hémoglobine :

Les chaînes de globine sont synthétisées dans les érythroblastes, issus de cellules souches hématopoïétiques. Les gènes structuraux sont au nombre de deux pour la chaîne α , situés côte à côte, issus d'une duplication génique, et situés à une extrémité télomérique du chromosome 16, mais un seul pour la chaîne β situé à une extrémité télomérique du chromosome 11 ([Baudin ,2016](#))

I-1-2 Structure protéique d'hémoglobine :

Types d'hémoglobine humaine au cours du développement :

Hémoglobines embryonnaires :

- Hb Gower 1 ($\zeta 2\epsilon 2$) : composée de deux chaines epsilon, instable ; prédominante au stade embryonnaire précoce.
- Hb Gower 2 ($\alpha 2\epsilon 2$) : deux chaines alpha et deux chaines gamma, forme plus stable ; remplaçant progressivement hb Gower1
- Hb Portland 1 ($\zeta 2\gamma 2$) : deux chaines zêta et deux chaines gamma, présente en faible quantité ; transitionnelle. ([Weatherall et Clegg ,2023](#))

Hémoglobines fœtale (HbF) :

- Hb F ($\alpha 2\gamma 2$)

Hémoglobines adultes (HbA/HbA2) :

- Hb A ($\alpha 2\beta 2$) : forme principale chez l'adulte (> 95%)
- Hb A2 ($\alpha 2\delta 2$) : forme mineure chez l'adulte (> 2-3%)

Transition de l'hbF vers l'hbA régulée par les facteurs de transcriptions BCL11A (B-cell CLL/lymphoma 11A) et KLF1 (Krüppel-like factor 1) ([Labie , 2009](#) ; [Weatherall et Clegg , 2023](#)).

I-1-3 Relation structure/fonction de l'hémoglobine et bases moléculaires des hémoglobinopathies :

Les hémoglobinopathies regroupent principalement deux catégories de désordres : d'une part, les anomalies **qualitatives** conduisant à la production d'une Hb anormale, dont la drépanocytose (HbS) qui constitue l'exemple le plus représentatif ; d'autre part, les anomalies **quantitatives** affectant la synthèse des chaînes de globine, caractéristiques des thalassémies. Si ces maladies présentent des mécanismes physiopathologiques distincts, elles partagent néanmoins certaines similitudes génétiques, telles qu'une transmission autosomique récessive ([Labie et Elion, 2005](#)).

Ainsi, l'étude des bases moléculaires des hémoglobinopathies met en lumière l'importance des relations structure-fonction de l'Hb et explique la diversité clinique observée selon le type et la localisation des mutations. ([Fig.01](#))

Variants structurels (Hb anormale) : la mutation la plus connue est celle de l'hémoglobine S (HbS), qui cause la drépanocytose. Il s'agit d'une substitution ponctuelle dans le gène HBB (glutamate polaire à la position 6 synthétisé en valine apolaire). Ce changement permet une structure de l'Hb qui facilite la formation de longs polymères filamenteux sous faible PO₂. Les globules rouges acquièrent une rigidité et une forme de faucille, ce qui bloque les micro-vaisseaux et entraîne des épisodes vaso-occlusifs ainsi que de l'hémolyse. D'autres formes, comme HbC, HbE, HbD..., sont également le résultat de mutations ponctuelles de HBB et peuvent provoquer des symptômes moins sévères ou des anémies hémolytiques légères([Elion ,2020](#)).

Thalassémies (déficit quantitatif) : ces maladies sont associées à une production insuffisante de chaînes globiniques.

α-thalassémie L'alpha-thalassémie (α-thalassémie) est une maladie autosomique récessive due à la réduction ou à l'absence de production des chaînes d'α-globine. Le diagnostic biologique de l'α-thalassémie nécessite une analyse moléculaire pour établir un diagnostic de certitude. Un test de dépistage, comprenant une numération formule sanguine, un frottis sanguin et une quantification de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et électrophorèse capillaire, peut ne pas permettre de détecter toutes les formes de thalassémie ([Vijianet al. , 2020](#))

Cela entraîne une anémie hémolytique chronique accompagnée d'une hépatosplénomégalie.

β-thalassémie : causée par des mutations du gène HBB (plus de 95% de mutations ponctuelles). En fonction de la mutation, on distingue β⁰ (absence complète de β) ou β⁺ (production résiduelle). L'accumulation de chaînes α libres (qui ne peuvent pas se tétramériser par elles-mêmes) provoque une précipitation dans l'érythroblaste, entraînant une destruction des précurseurs à l'intérieur de la moelle et une anémie hypochrome microcytaire. Les thalassémies de forme majeure (avec deux allèles altérés) se révèlent généralement vers l'âge de six mois (fin de la phase fœtale) et requièrent des transfusions

sanguines fréquentes ainsi qu'une thérapie par chélation du fer. Les formes mineures de thalassémie (hétérozygotes) entraînent une anémie bénigne. Lors du diagnostic, une hausse de l'HbA₂ (2α+2δ) atteignant 4 à 8% est un indicateur des porteurs de la β-thalassémie ([Harteveld et al ,2022](#)).

Gènes et variants importants : Excepté HBB (β) et HBA1/HBA2 (α), les gènes restants du regroupement globine (HBG1/2 – γ, HBD – δ, HBE – ε, HBZ – ζ) ont une importance clinique secondaire. Plus de 1600 variantes globiniques sont référencées (IthaNet), dont environ un tiers sont identifiées comme pathogènes. Les variants les plus fréquents comprennent HbS (HBB Glu6Val), HbC (HBB Glu6Lys), HbE (HBB Glu26Lys) ainsi que les délétions α-3.7Kb, souvent observées dans l'α-thal. Il est également possible que des hybrides rares, tels que Hb Lepore δ-β ou HPFH γ-δ-β, se manifestent.

Conséquences fonctionnelles des mutations : Les variants structuraux altèrent les caractéristiques de liaison de l'Hb (affinité, stabilité, polymérisation). Par exemple, l'HbS polymérise en condition d'hypoxie, ce qui provoque une déformation des globules rouges et conduit à une anémie hémolytique ainsi qu'à des occlusions ischémiques([Elion ,2020](#)).

Les anomalies dans la production de chaînes entraînent une anémie persistante : dans le cas de la β-thalassémie, la durée de vie des globules rouges est diminuée (environ 20 jours au lieu de 120).

Ces déséquilibres entraînent des symptômes tels que la fatigue, l'ictère, la splénomégalie, les crises vaso-occlusives, entre autres. Les hétérozygotes, qui sont généralement sans symptômes, peuvent être identifiés grâce à l'électrophorèse en raison de la présence anormale d'Hb.

Contexte évolutif : L'abondance de certains allèles (HbS, β-thal, α-thal) dans les zones tropicales est due à une sélection positive associée au paludisme([Harteveld et al . ,2022](#)). Les individus hétérozygotes pour HbS ou les thalassémies montrent une meilleure résistance à l'infection par Plasmodium falciparum comparativement aux non-hétérozygotes, ce qui a permis la persistance de ces mutations au sein des populations exposées. Par ailleurs, la mondialisation a propagé ces gènes au-delà des régions de départ (Afrique, Moyen-Orient, Asie du Sud-Est).

Graphical view of search results ▾

► GRCh38

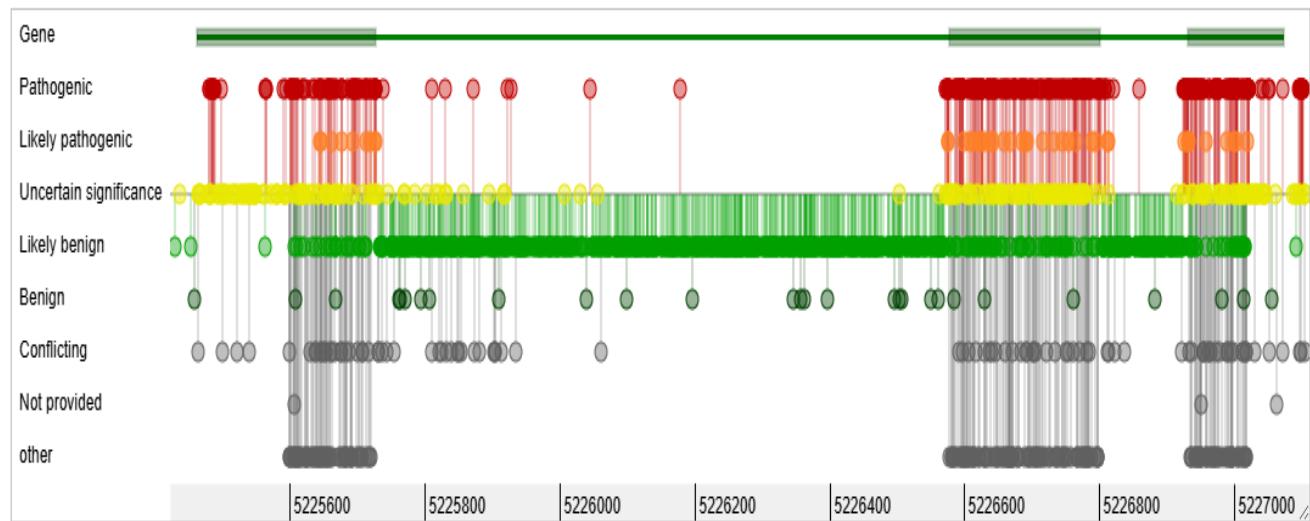


Fig.01 : Graphique de répartition des variants cliniques du gène HBB extrait de la base de données Clinvar (GRCh38)

N.B : Chaque point coloré représente un variant génétique classé selon son impact clinique et pathologique .

I-2 - β - thalassémie hémoglobinopathie :

L'une des hémoglobinopathies les plus répandues dans le monde la β -thalassémie, cette pathologie héréditaire fait partie du groupe de l'anémie thalassémique.

C'est une anémie hémolytique due à un déficit quantitatif ou une absence totale des chaînes de l'hémoglobine plus précisément le HbA qui est présent à 96 % ou à 98% des erythrocytes chez un adulte , contre soit une augmentation de l' HbA2 qui est en temps normal présent entre 2 % et 3% chez un adulte ou parfois une augmentation de l'HbF ,l'augmentation de ces deux hémoglobine sert généralement de compensation a fin d'atténuer l'impact de la diminution et de l'absence des chaînes β dans l'HbA .

*Un processus dit « switch hémoglobine » est responsable du changement de l'hémoglobine fœtale vers l'hémoglobine adulte entre la période de 6 mois après la naissance où l'HbF devrait être aux alentours de 5 % de l'hémoglobine totale jusqu'à arriver à 2 à 4 ans .(Fig.02)

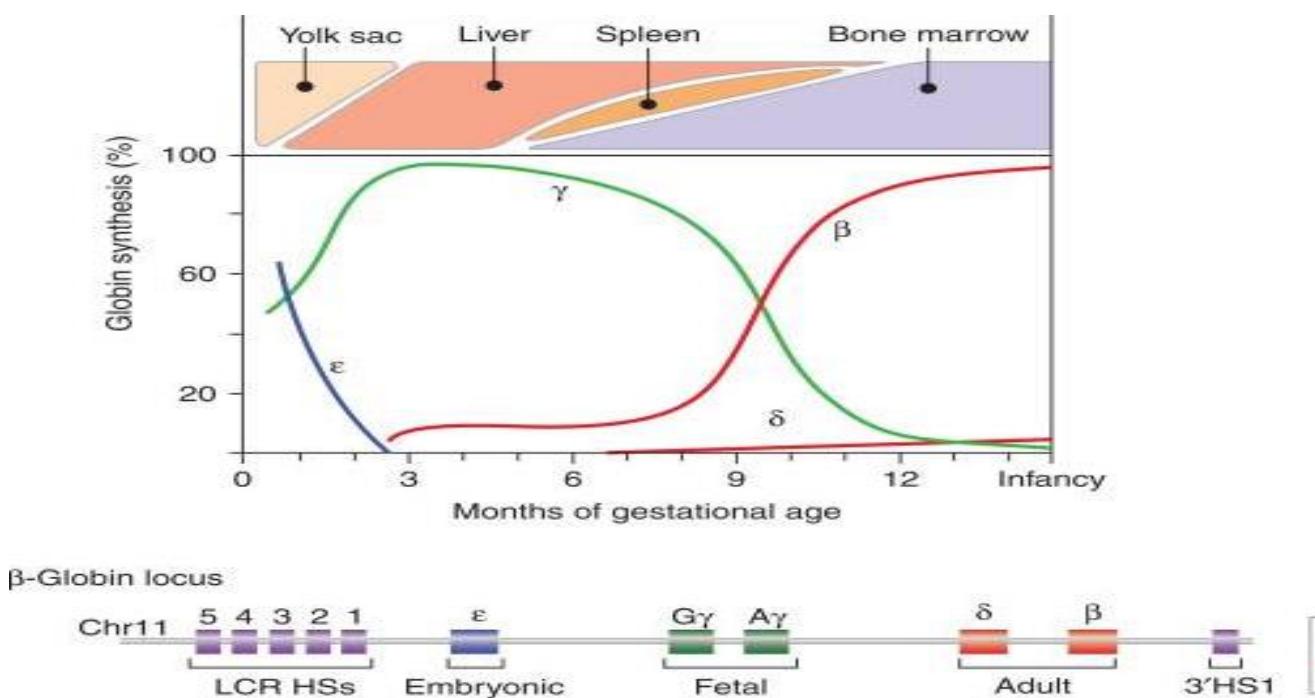


Fig.02 : Illustration du switch d'hémoglobine de l'hémoglobine fœtale vers l'hémoglobine adulte (Sankaran et Orkin ,2013)

I-2- 1 – Synthèse de la chaîne β du HbA et régulation du gène HBB :

Certaines mutations de la β -thalassémie, notamment celles impliquant de petites délétions ou des mutations de la séquence promotrice du gène HBB, sont associées à des niveaux beaucoup plus élevés de production d'HbF que les mutations affectant d'autres régions du gène HBB (voir les délétions causant la β -thalassémie) [3]. Cela pourrait refléter une compétition entre les promoteurs des gènes HBG et HBB pour l'interaction avec la région de contrôle de la β -globine (β -LCR) en amont et des facteurs de transcription limités. Les hétérozygotes pour ce type de mutations de la β -thalassémie présentent des taux d'HbA2 inhabituellement élevés, et bien que les augmentations d'HbF soient variables, la production d'HbF chez les homozygotes est suffisante pour compenser l'absence totale d'HbA.)[Thein,2017](#))

Rôle de la protéine CTCF ou le Facteur de liaison à la séquence- CCCTC dans l'organisation chromatinienne du locus β -globine :

La protéine CTCF (Cytosine Thymine Cytosine Factor) est un facteur architectural clé dans la régulation de l'expression des gènes par la formation de boucles chromatiniennes. Dans le contexte du locus β -globine humain, qui s'étend sur plus de 1 Mbp sur le chromosome 11, CTCF joue un rôle central dans l'organisation tridimensionnelle de la chromatine, conditionnant l'accessibilité transcriptionnelle aux éléments de régulation tels que la Locus Control Region (LCR).

Des études utilisant des modèles de polymères auto-évitants, calibrés sur des données de chromosome conformation capture (3C), ont permis de modéliser la configuration spatiale du locus β -globine dans différents types cellulaires. Chez les cellules érythroïdes K562, actives pour l'expression de γ -globine, les interactions médiées par CTCF provoquent un repliement en globule compact où la LCR et les gènes globines sont positionnés en périphérie, favorisant les contacts transcriptionnellement actifs. En revanche, dans les cellules non érythroïdes 293T, ces interactions sont moins nombreuses et moins intenses, aboutissant à une conformation plus lâche et à un éloignement spatial de la LCR des gènes cibles ([Brackley et al. ,2016](#)).

Selon l'étude Brackley et al, en 2016 le Knock Out (KO) de la CTCF permettant l'arrêt de son fonctionnement par ARNi dans les cellules K562 a permis de voir l'effet moléculaire de la protéine sur les gène de la chaîne β qui a été minimiser .

Ces résultats suggèrent que l'ensemble des boucles CTCF agit comme un filtre topologique, modulant la fréquence des collisions LCR-gène selon la conformation chromatinienne. La présence de ces boucles favorise un échantillonnage spatial efficace dans les cellules exprimant les gènes globines, permettant l'établissement de contacts nécessaires à leur activation. À l'inverse, leur absence ou désorganisation conduit à l'isolement fonctionnel du locus. CTCF apparaît donc comme un acteur

indispensable de l'orchestration spatiale des régulations transcriptionnelles spécifiques au type cellulaire

Autre que les promoteur et la β -LCR, une protéine chaperon a été relevée dans la régulation de la synthèse de la β globine et par ailleurs l'apparition de la b thalassémie qui est la AHSP (Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein) au niveau de la chromatine .

Rôle des protéines chaperonnes AHSP dans la synthèse des chaînes de globine :

La synthèse équilibrée de l'hémoglobine requiert une coordination précise entre les chaînes α et β -globine, chacune codée par des gènes situés sur des chromosomes distincts. Un excès de chaînes α peut conduire à leur précipitation intracellulaire, causant des lésions caractéristiques des thalassémies ([Labie, 2002](#)).

Afin de prévenir ces désordres, la protéine l'AHSP assure la stabilisation spécifique des chaînes α -globine libres, en les maintenant solubles jusqu'à leur incorporation correcte dans la structure tétramérique de l'hémoglobine ([Kihm et al. ,2002](#)) (**Fig.03**).

En complément, les chaperonnes moléculaires générales Hsp70 et Hsp90 participent au repliement correct des globines et à la prévention de leur agrégation, contribuant ainsi à la synthèse efficace de l'hémoglobine fonctionnelle ([Weiss et Orkin,1995 ; Labie, 2002](#)).

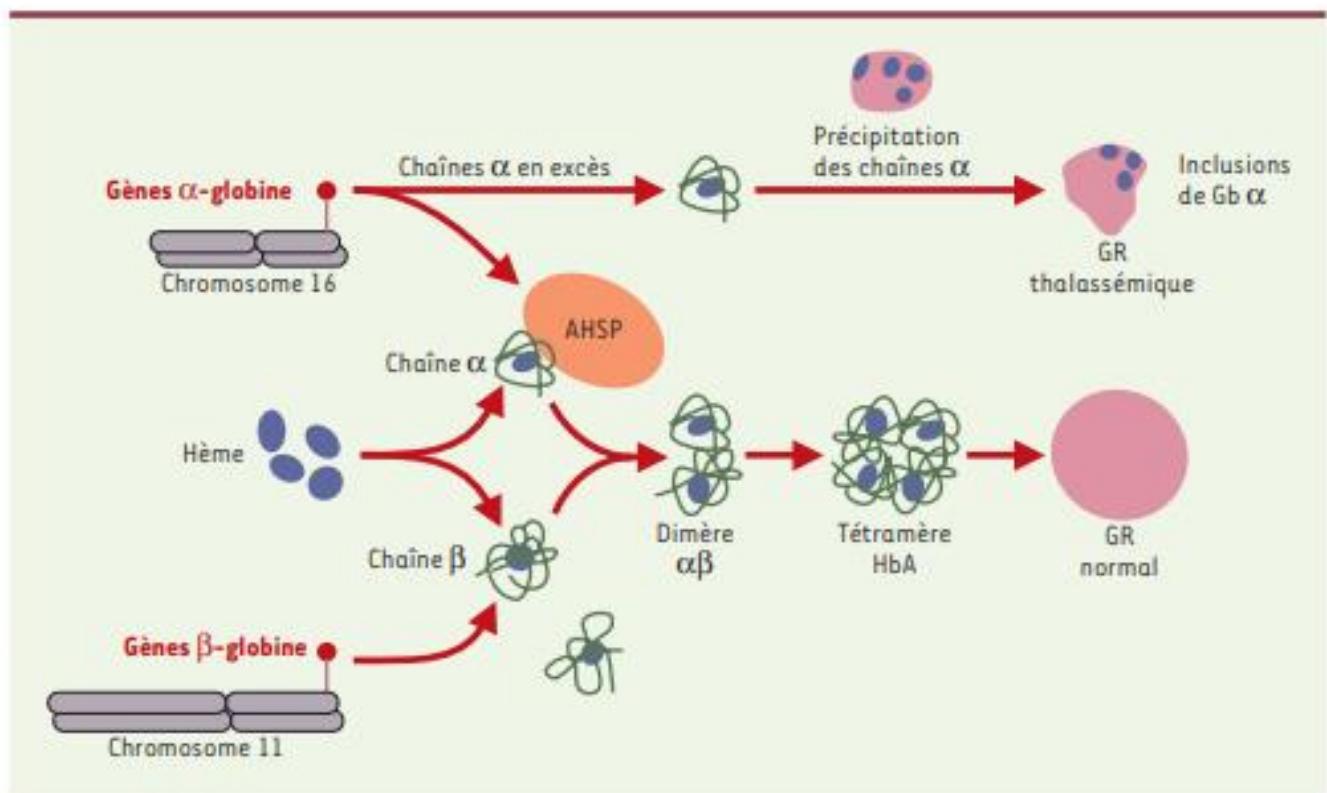


Fig.03 : La protéine AHSP joue un rôle crucial dans la stabilisation des chaînes α de la globine. Les gènes codant pour les chaines α et β de la globine sont situés sur les chromosomes 11 et 13, respectivement (Labie. , 2002).

I-2-2-Mutation du gène HBB :

Les mutations du gène HBB impliquées dans la β -thalassémie se répartissent en deux grandes catégories selon leur mécanisme moléculaire : les mutations non délétions (majoritaires) et les mutations délétions (rares).

A. Mutations non délétions :

Ces mutations représentent environ 95 % des cas de β -thalassémie (Jaing et al. , 2021 ; Rao et al. ,2024) et comprennent :

- ❖ Mutations ponctuelles (substitutions de bases) :

Affectent souvent les sites d'épissage (ex : IVS1-5 (G>C), IVS2-1 (G>A)) entraînant des anomalies d'épissage (Origa et Galanello , 2010 ; Li et al. , 2020).

Certaines substitutions dans les exons génèrent des codons stop précoces (ex : codon 17 (A>T), codon 39 (C>T)) provoquant un arrêt prématûre de la traduction (Li et al. ,2020).

Des mutations au niveau du promoteur (ex : -28 (A>G), -88 (C>T)) altèrent l'initiation de la transcription ([Li et al. ,2020](#) ; [Jaing et al. ,2021](#)).

- ❖ Insertions/délétions courtes (1 à 4 paires de bases) :

Peuvent entraîner un décalage du cadre de lecture (frameshift), générant des protéines tronquées (ex : codon 41/42 (-TTCT), codon 8/9 (+G)) ([Jaing et al. ,2021](#) ; [Saad et al. ,2023](#))

- ❖ Mutations du site de polyadénylation et de la région 3'UTR :

Modifient la stabilité de l'ARNm (ex : mutations du signal AATAAA) ([Origa et Galanello, 2010](#)).

B. Mutations délétions :

Les mutations délétions sont beaucoup plus rares et représentent moins de 5 % des cas ([Jaing et al. ,2021](#)). Elles concernent :

- ❖ Délétions partielles du gène HBB :

Suppression partielle ou totale du gène (généralement > 1 kb), aboutissant à une perte complète de fonction (β^0 -thalassémie) ([Saad et al. ,2023](#)).

- ❖ Délétions englobant le locus HBB et parfois le LCR (Locus Control Region) :

Peuvent donner des formes complexes de β -thalassémie, comme la $\delta\beta$ -thalassémie ou les formes associées à la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (HPFH) ([Origa et Galanello, 2010](#) ; [Saad et al. ,2023](#))

I-2-3 Mode de transmission de la β thalassémie :

La β -thalassémie se transmet de façon autosomique récessive selon les modes suivants :

-Mode de transmission (classique):

Traditionnellement, la β -thalassémie est considérée comme une maladie génétique autosomique récessive. Les cas sévères (thalassémie majeure ou intermédiaire) découlent de la présence de deux allèles HBB altérés. En revanche, les individus hétérozygotes simples (« trait β -thalassémique » ou β -thalassémie mineure) ne présentent généralement pas de symptômes ou montrent uniquement une anémie très légère. Toutefois, ils présentent des particularités biologiques distinctives (microcytose, niveau d'hémoglobine A₂ élevé, etc.), qui témoignent d'une expression partielle du gène mutant([Origa,2017](#)).

-Cas particuliers (modes de transmission alternatifs):

✓ [Formes dominantes rares](#) : hémoglobines ultra-instables : certaines mutations rares de HBB produisent des hémoglobines extrêmement instables, qui se coagulent dans le globule rouge et entraînent une anémie semblable à la thalassémie même en présence d'une seule copie (hétérozygote). Ces β -thalassémies « dominantes » (β -thalassémie intermédiaire dominante, dBTHAL) sont extrêmement rares et se manifestent fréquemment de novo. Elles sont généralement le produit de mutations truncantes ou de cadres de lecture altérés (exon 3 de HBB), entraînant des chaînes β tronquées et instables.([Rizzuto et al. ,2021](#))

✓ [Dominance incomplète \(phénotype du porteur\)](#) : les hétérozygotes, bien qu'ils ne souffrent pas d'une maladie grave, présentent un phénotype secondaire (microcytose et légère anémie) en raison de l'expression partielle du gène muté. Cet exemple démontre une dominance partielle, où l'allèle muté a un impact significatif en hétérozygotie sans provoquer la manifestation majeure de la maladie.([Origa, 2017](#))

✓ [Hétérozygotie composite](#) :

Les formes homozygotes ou hétérozygotes (hétérozygotie composite) impliquant des mutations β -thalassémiques mineures (allèles β^+) constituaient un mécanisme pathogène fréquent chez ces patients. Ainsi, parmi les 59 patients étudiés, 49 présentaient soit un génotype β^+/β^+ (11 cas), soit β^+/β^0 (38 cas)([Yuan et al. ,2010](#)).

I-2-4 Manifestation, Diagnostique et classification Clinique :

La β -thalassémie étant une anémie chronique et héréditaire se manifeste 6 mois après la naissance via l'apparition de quelque signes cliniques notamment après les premiers bilans sanguins.

Diagnostique et manifestation biologique :

Hémogrammes

L'hémogramme, (NFS), est un examen biologique de routine qui permet de connaître les valeurs érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires de l'individu ainsi que les caractéristiques morphologiques de ces cellules. Les données obtenues par cet examen sont interprétées en fonction des repères ou valeurs de référence qui en dépendent ([Ravahatra et al. ,2013](#))

Anomalies dans les hémogrammes (Formule de numération sanguine)

Ce tableau ci-dessus compare les valeurs biologiques normaux et les valaures en faveures d'une β -thalassémie chez un adulte Femme et Homme :

| Paramètres Fns | Normes | En faveur d'une β -thalassémie |
|----------------|--|--------------------------------------|
| Hb | 3. Hommes : 13,5 à 17,5 g/dl 4. Femmes : 12,5 à 15,5 g/dl | 5. < 11 g/dl |
| Vgm | 6. 80 à 100 femto litres (fL) | 7. < 80 fl |
| Ccmh | 8. 32 à 36 g/dl | 9. 32 à 36 g/dl |

N.B : Apres l'écartement d'une anémie ferrique une électrophorèse de l'hémoglobine est demandée.

Electrophorèse de l'Hémoglobine :

L'Electrophorèse de l'hémoglobine est une technique en biologie moléculaire visant a séparé les constituant protéique du tissue sanguin à savoir les différents types de l'hémoglobine en fonction de la charge électrique et du poids moléculaire de chaque globine. La séparation est faite grâce à la migration des hémoglobines en raison de leurs différences de vitesse sur le support gel d'agarose ou acétate de cellulose via l'influence du champ électrique induit. Cette technique est utilisée dans les laboratoires de biologie moléculaire pour détecter les anomalies de l'hémoglobine en cas de suspicions d'hémoglobinopathies comme la Thalassémie et la drépanocytose

Résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine d'un adulte normale (Fig.04)

Le tableau ci-dessus résume les normes biologiques des types d'hémoglobines chez un adulte

| | |
|------------------------------|--------------------------------|
| Constituant de l'Hémoglobine | Bilan Electrophorétique normal |
| HbA | 95 à 98 % |
| HbA2 | 2 à 3 % |
| HbF | < 1 % |

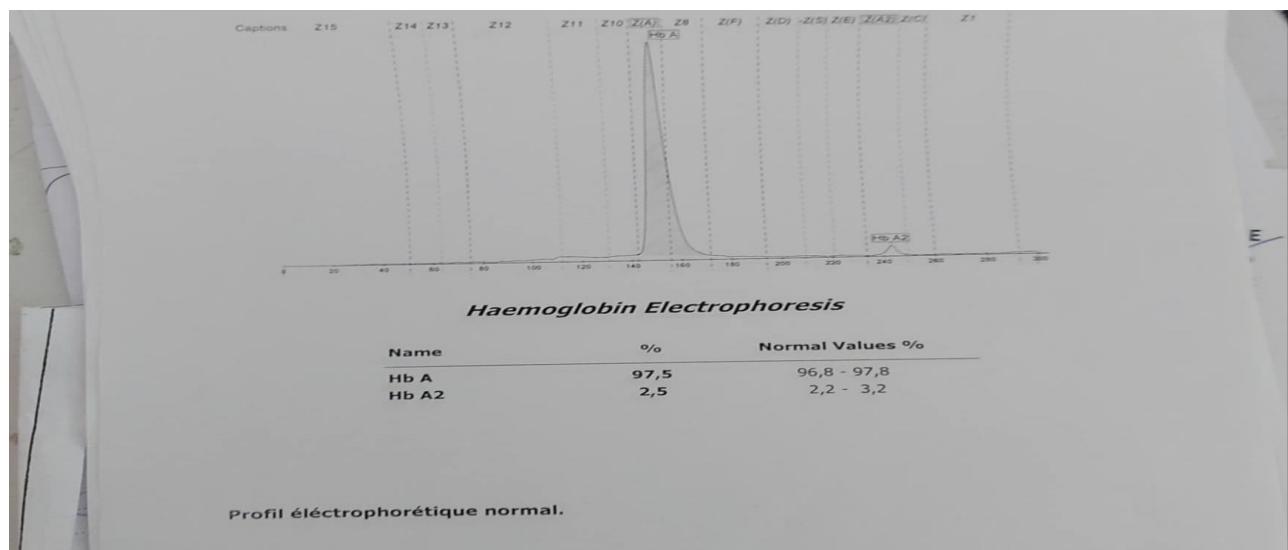


Fig.4 : Electrophorèse de l'hémoglobine normal, CHU de Constantine Service Hématologie Classification et Signes Clinique

La classification clinique de la β -thalassémie est induite selon les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine en trois classe :

- **β -thalassémie mineur**

Qui est la forme la plus légère de la β -thalassémie, le patient dit porteur hétérozygote

*FNS: Hb < 11 g/dl

*Electrophorèse de l'hémoglobine

HbA : légèrement diminuée

HbA₂ : augmentée (> 3,5 %)

HbF : parfois légèrement augmentée (< 5 %) (**Fig.05**)

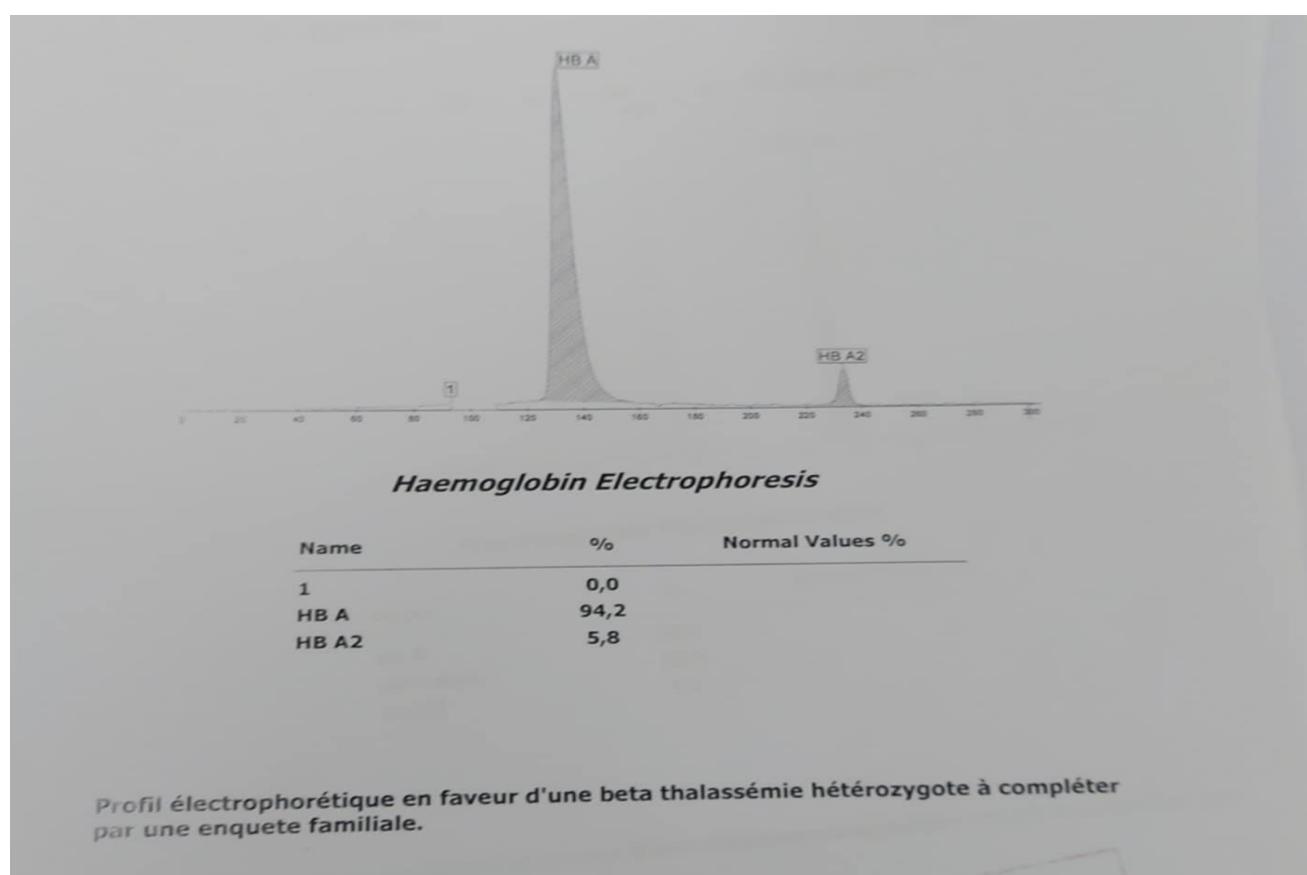


Fig.05 : Electrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β -thalassémie mineur CHU de Constantine Service Hématologie .

- **β -thalassémie intermédiaire**

Une autre forme plus au moins avancée de la beta thalassémie Hétérozygote mais avec une diminution plus prononcée de la chaîne β -globine

FNS Hb entre 10 -7 g/dl

Electrophorèse de l'hémoglobine

HbA : présente en faible proportion

HbF : élevée (parfois > 50 %)

HbA₂ : souvent augmentée (**Fig.06**)

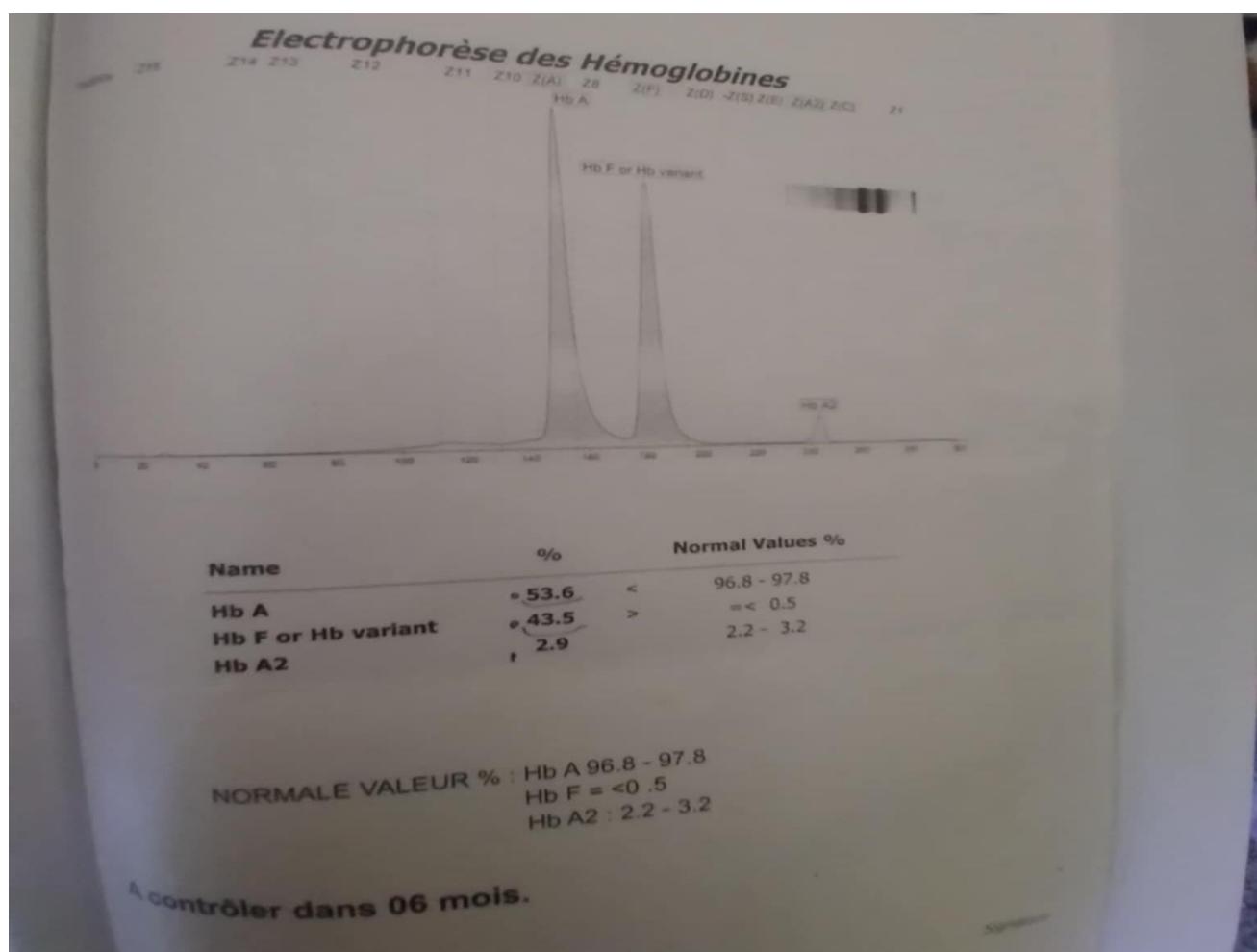


Fig.06: Electrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β -thalassémie intermédiaire CHU de Constantine Service Hématologie.

- **β -thalassémie majeur**

Qui est la forme la plus sévère si le patient est Homozygote :

Le porteur des deux gènes HBB mutées présente d'avantages de signes clinique comme la splénomégalie, hépatomégalie, et ce dernier nécessite la transfusion

*FNS : <7 g/dL

*Electrophorèse de l'hémoglobine :

HbA : absente ou très faible

HbF : très élevée (jusqu'à 90 %)

HbA₂ : normale ou augmentée (Fig.07)

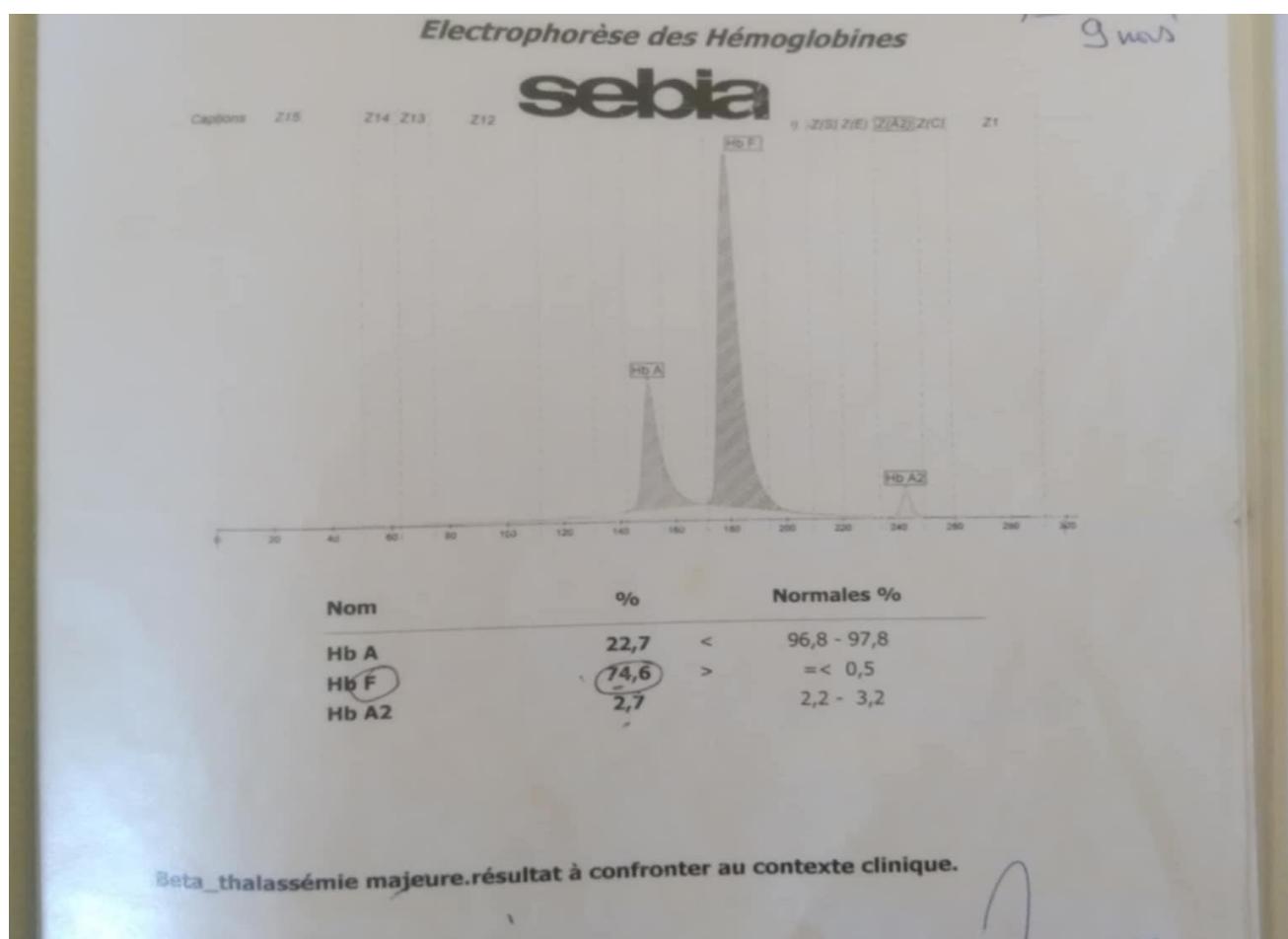


Fig.07 : Electrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β -thalassémie majeur CHU de Constantine Service Hématologie

Autre classification

Cette dernière est parallèle à la classification clinique mais se base sur l'expression et la synthèse du gène HBB synthétisant la chaîne β .

β^+/β pour une β -thalassémie mineure :

Asymptomatique, anémie légère ou absente Découverte fortuite lors d'examens sanguins.

β^+/β^+ pour une β -thalassémie intermédiaire :

Anémie modérée, transfusions occasionnelles ou non nécessaires.

β^0/β^0 ou β^0/β^+ pour une β -thalassémie majeure :

Anémie sévère dès les premiers mois de vie dépendance aux transfusions sanguines, complications possibles : déformations osseuses, hépato megalie splénomégalie.

β : Représente un allèle normal du gène HBB. produit une quantité normale de chaîne β .

β^+ : Représente l'allèle un allèle muté du gène HBB avec une production réduite de la chaîne β , mais pas totalement absente.

β^0 : Représente un allèle muté du gène HBB avec aucune production de chaîne β .

Conséquence grave quand homozygote ou combiné avec β^+

Chapitre II Matériel et méthodes

II-1 Matériel biologique :

10. Variants HBB pathogenes et leurs format Fasta n isolé via iTHANET.

Consultant n 1 et Consultant n 2 afin de faire l'étude de cas et conseil génétique .

II-2 Matériel in silico

Définition de la bio-informatique

Le rôle de la bioinformatique dans la recherche biologique peut être comparé à celui de l'analyse de données à l'ère de l'information et d'Internet. Autrefois, le principal défi consistait à accéder à l'information. Les avancées dans la lecture des séquences d'ADN ont considérablement réduit cet obstacle. Désormais, le défi est de comprendre et d'interpréter les informations recueillies. Comme les ensembles de données sont volumineux — qu'il s'agisse d'informations sur les visites de sites web ou sur le génome humain — les méthodes informatisées sont devenues l'approche par défaut. En fin de compte, les travaux en bioinformatique appliqués au génome humain visent à découvrir des informations utiles sur la santé humaine et la biologie, avec toute leur complexité.([Adams ,2025](#)).

Etude in silico

L'étude *in silico* est une méthode révolutionnaire d'analyse permettant la recherche sans besoin de laboratoire expérimental. Elle fait référence à des modèles informatiques utilisés pour explorer des hypothèses pharmacologiques et biologiques en s'appuyant sur des bases de données, des outils d'analyse, le data mining, l'apprentissage automatique et l'analyse de réseaux ([Rasul et al. ,2022](#)).

a) Banque de données génomique

- ClinVar

ClinVar est une archive publique et librement accessible contenant des rapports sur les variations génétiques humaines associées à des maladies ou à des réponses aux médicaments, accompagnés de preuves justificatives. ClinVar facilite ainsi l'accès et la communication autour des relations établies entre des variations génétiques humaines et des conditions cliniques observées, ainsi que de l'historique de ces interprétations. ClinVar traite les soumissions qui signalent des variants trouvés chez des patients, les classifications associées à des maladies ou des réponses médicamenteuses, des informations sur les contributeurs (submitters) et d'autres données de soutien.

Les variants décrits sont alignés sur des séquences de référence et rapportés selon la nomenclature HGVS (Human Genome Variation Society).

Les données de ClinVar sont accessibles :

- sur le site web (pour les utilisateurs interactifs),

- sur le serveur FTP,
- et via une API, pour ceux qui souhaitent intégrer ClinVar dans des flux de travail automatisés ou des applications locales.

ClinVar travaille en collaboration avec des organisations partenaires pour répondre aux besoins de la communauté de génétique médicale de la manière la plus efficace possible ([Landrum et al. ,2024](#)).

- iTHANET

Portail communautaire dédié aux hémoglobinopathies, centralisant une série de bases de données : variantes (IthaGenes), épidémiologie (IthaMaps), HPLC, etc., ainsi que des infos scientifiques (publications, essais cliniques...)([Kountouris et al. , 2014](#)).

NB :

Le choix s'est porté sur ce portail pour la simple raison qu'il constitue une référence mondiale sur les hémoglobinopathies. Il permet aux utilisateurs de trouver chaque mutation correspondant à chaque type d'hémoglobinopathie, selon les pays du monde. (ANNEXES)

Via Analyse des mutations ciblées

- Ils ont pu détecter des mutations dans ~98 % des chromosomes étudiés. [PubMed+1](#)
- Le type de mutations : ex. IVS-I-110 (G>A), codon 39 (C>T), FSC 6 (-A), IVS-I-1 (G>A), IVS-I-6 (T>C) — cinq mutations dominantes représentant ~80 % des allèles. [PubMed](#)
- Pour les mutations plus rares, ils ont identifié des mutations de type promoteur (-101 C>T), (-90 C>T), frameshift FSC 8 (-AA), IVS-I-5 (G>T), IVS-I-128 (T>G), FSC 47 (+A), IVS-II-1 (G>A), substitution dans site poly-A (AATAAA>AATGAA) etc.

b) Outil de traduction

- ExPasy translat tool

Le Translate Tool d'ExPASy (Expert Protein Analysis System) est un outil en ligne développé par l'Institut Suisse de Bioinformatique (SIB). Il permet de traduire une séquence nucléotidique (ADN ou ARN) en séquence protéique, selon les 6 cadres de lecture possibles.([Gasteiger et al. , 2003](#))

c) Outil de modélisation protéique

-Swiss model traduction tool

SWISS-MODEL est un serveur web de modélisation tridimensionnelle (3D) des protéines par homologie, c'est-à-dire en utilisant une structure protéique connue comme modèle (template) pour prédire celle d'une protéine cible.([Waterhouse et al. , 2018](#))

Chapitre III -Résultats et discussion :

Afin de mieux étudier les différents variants et leurs répartitions dans le bassin méditerranéen on entame cette étude insilico .

III-1 Isolement des variants pathogènes du gène HBB

Afin de faire cette étude comparative entre les mutations du gène HBB impliqués (pathogènes) dans l'apparition de la β-thalassémie , l'isolations des mutations en questions était nécessaire via l'outils de banque génomique spécialisées dans les hémoglobinopathies « iTHANET ».

III-1-1 -dans les populations de la méditerranée

La base de données génomique iTHANET a permis de fournir une Map génétiques des mutations hbb de la beta thalassémie présentes dans les 8 pays de la méditerranée (**Fig.08**) et selon les populations (Annexe 04 à 10).

L'étude comparative de ces mutations entre ces 8 pays sert à plusieurs raisons notamment :

- Déetecter les similarités et la variation propre à chaque pays ou entre chaque pays afin de créer des Map Génétiques. Ces derniers seront nécessaire pour Adapter le conseil génétique et les stratégies de dépistage.
- Projeter l'impact thérapeutique des pays ayant développé des thérapie génique sur certaine mutations sur d'autres pays qui ont les mêmes mutations.
- Permettre de tracer l'histoire évolutive de certaines populations entre elle.
- A partir du profil mutationnel il est possible de tracer l'historique des flux migratoires (Annexe 11 à 18).

Fréquence des mutations du gène HBB dans différentes populations

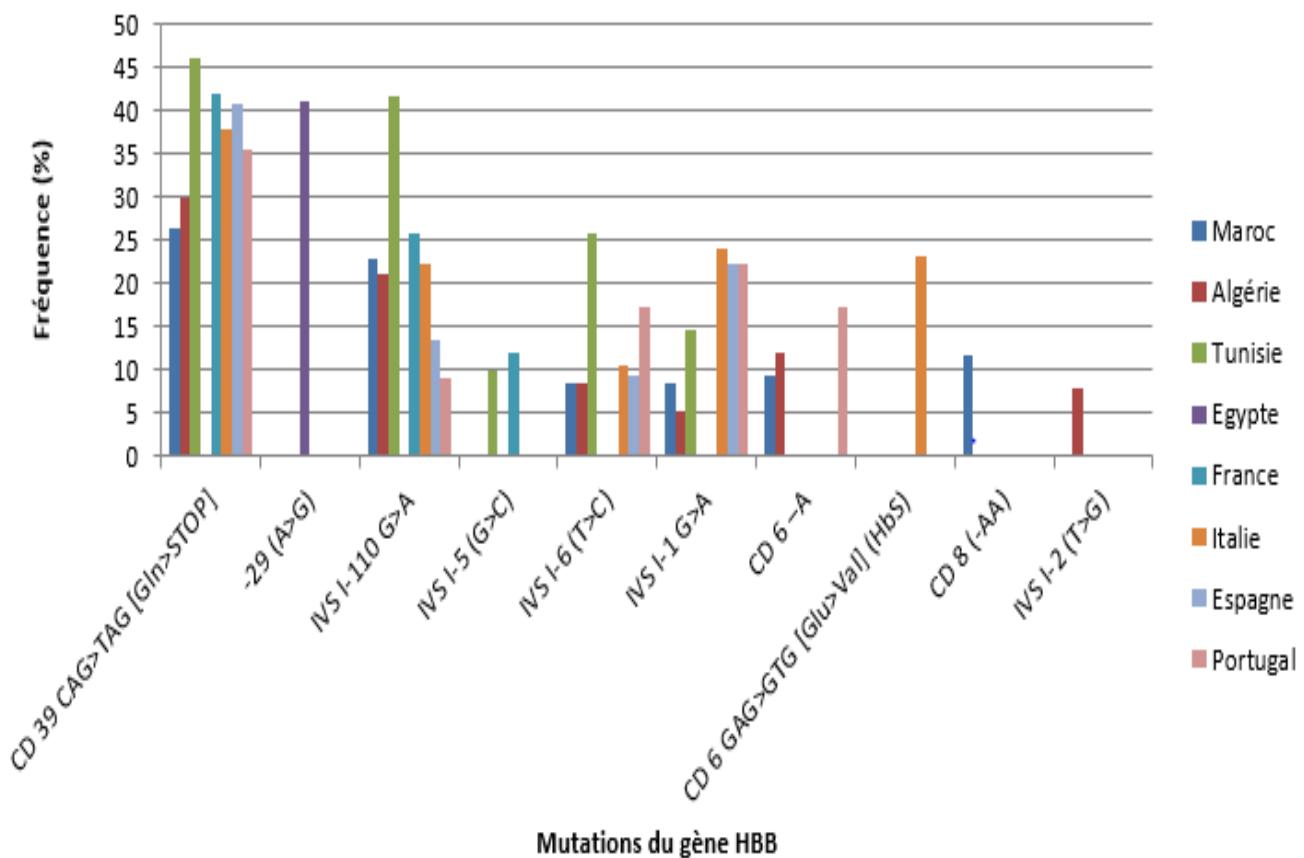


Fig.08 : Diagramme en bâtons montrant la fréquence des mutations du gène HBB dans différentes populations du bassin méditerranéen selon les données d'Ithanet.

III-1-2-Alignments et Prédition de l'effet des mutations

11. HBB (Sauvage /Wild Type)

Model HBB hemoglobin subunit beta [Homo sapiens (human)] (**Fig.09**)

Gene ID: 3043,

Context Genomique

Location: 11p15.4

Exon count: 3

Reference Form Fasta Nucleotidique Clinvar

>NC_000011.10:c5227071-5225464 Homo sapiens chromosome 11, GRCh38.p14 Primary Assembly

Traduction de la Forme Fasta Nucléotidique en Fasta Protéique via **Expasy Translat Tool** (**Fig.10**)

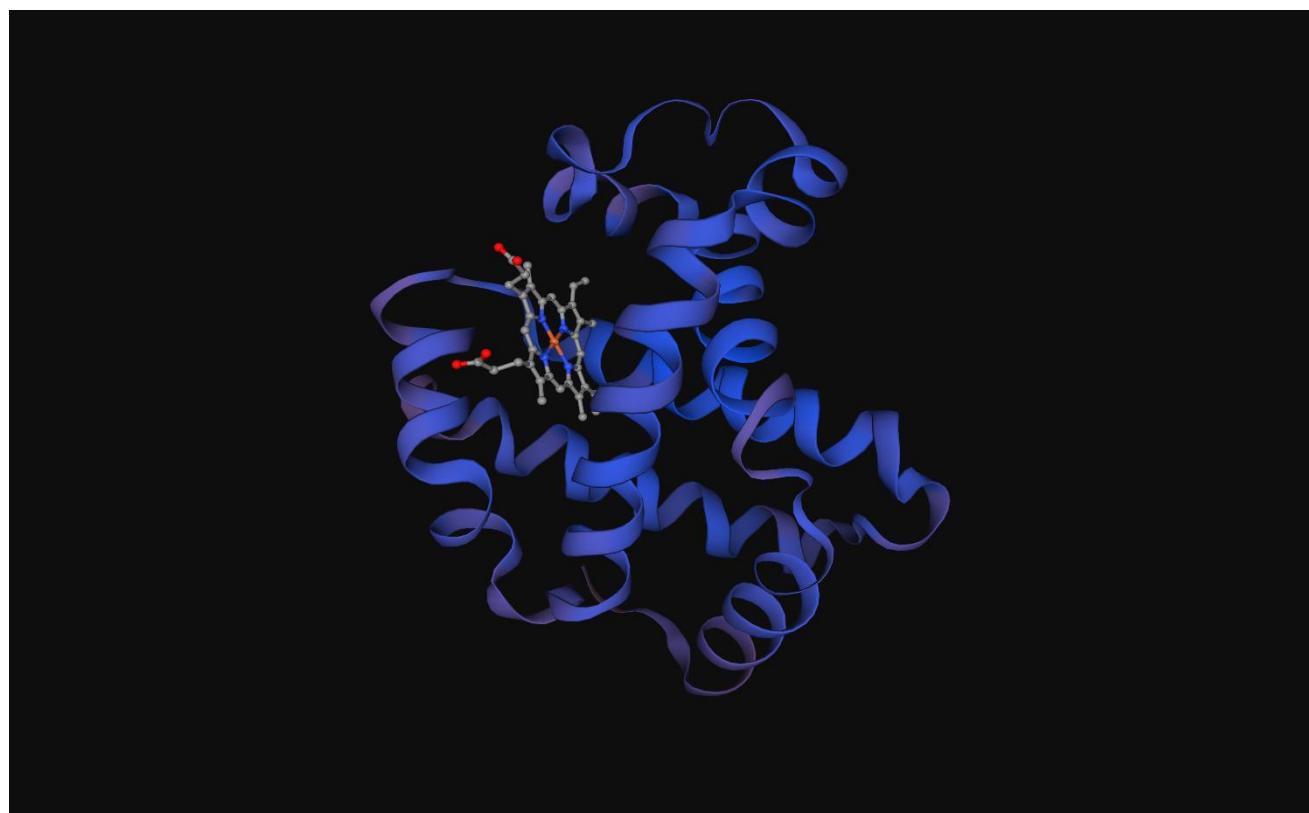


Fig.09 : Modélisation de l'Hbb Wild Type via swiss model

Fig.10 : Alignement de la chaine A protéique de la protéine HBB Wild Type modeler avec la chaine P68225.1.A Reference HBB

N.B :

Cette étape été nécessaire pour voir la fiabilité de la traduction de la forme Fasta n à la forme Fasta p.

- **La Mutation CD 39 CAG>TAG [Gln>STOP]**

Est la substitution du nucléotide codon « CAG » (glutamine) par « TAG » (codon stop), de C à T. La traduction de ces séquences entraînera l'apparition de glutamine en position 39, ou d'un codon stop prématûr à la même position. (**Fig.11**)

Isoler dans 7 pays est l'une des variations pathologique la plus présente dans le bassin méditerranéen. La mutation CD39 génère un codon stop prématûr. Au niveau moléculaire, cela entraîne l'arrêt prématûr de la traduction de la β -globine de longueur normale (147 acides aminés). Deux phénomènes se produisent : d'une part, la protéine tronquée résultante est instable et non fonctionnelle ; d'autre part, l'ARN messager mutant est normalement éliminé par des mécanismes de dégradation (dégradation non-sens). Il en résulte une incapacité à synthétiser des chaînes de β -globine fonctionnelles. CD39 est décrit comme une mutation de la β^0 -thalassémie (allèle β^0) ; car il empêche complètement la production de chaînes β . (**Fig.12**)

>HBB_normal

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAA
CGTGGAGTAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGG**CAG**.....

>HBB_mutation_CD39

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAA
CGTGGAGTAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGG**TAG**

Traduction via expasy tool

ERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSVHS-CCYGQP
NVDEVGGEALGRLLVVYPWTQRFFESFGDLSTPDAVMGNP
TWMKLVVRPWAGCWWSTLGPRGSLSPLGICPLMLLWAT
RVAHNSIRSGQIPKGLKEPLGPRVHDQQPAQGLTTNFIHV
GLPITASGVDRSPKDSKNLWVQG-TTSSLPRASPPTSSTF
GCP-QHQEWTDQRTQRTSGSKGRPPAACPGPHHQLHPR

Graphique ▾

Envoyer à : ▾

Sous-unité bêta de l'hémoglobine (HBB) d'Homo sapiens, ARNm

Séquence de référence NCBI : NM_000518.5

GenBank FASTA

Lien vers cette vue | Commentaires

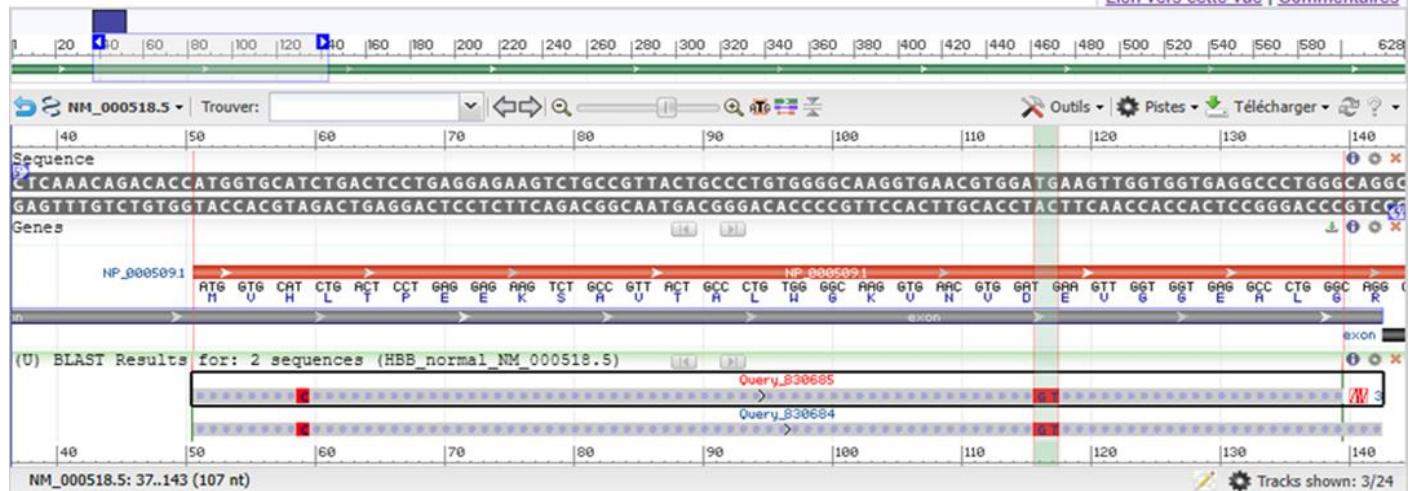


Fig.11 : Alignement de la séquence d'ARNm de la sous-unité bêta de l'hémoglobine humaine (HBB, NM_000518.5) avec les séquences de requêtes — Visualisation des régions codantes et de l'alignement BLAST

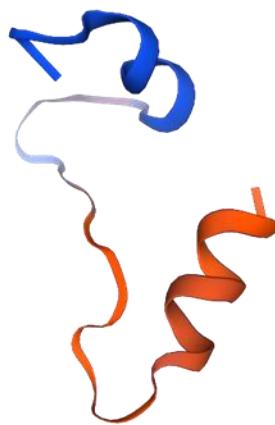


Fig.12 : Modélisation 3 D de la protéine traquée CD 39 CAG>TAG par Swiss model similaire à 72.97% à la template Q9UP81.1.A Mutant β –globin

- **La Mutation -29 (A>G) (HBB:c.-79A>G)**

C'est une altération du promoteur. Il s'agit d'une substitution ponctuelle (A→G) dans la région promotrice du gène β . (**Fig.13**)

Variation pathogène de la beta thalassémie isolée en France seulement.

NM_000518.5(HBB):c.-79A>G AND Beta-plus-thalassemia

>HBB_Wild_Type_Promoter

CCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGG
TGGTGAGG.....

>HBB_Mutant-29A>G

CCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTGCTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGG
TGGTGAGG

Cette altération réduit la liaison des facteurs de transcription et diminue la transcription du gène β (mutation β^+). L'ARNm et la protéine β conservent une séquence normale, mais leur quantité est réduite. Cliniquement, les hétérozygotes pour l'allèle -29A>G sont associés à une thalassémie β^+ mineure (hémoglobine glyquée A₂ asymptomatique et légèrement élevée), tandis que les homozygotes ou doubles hétérozygotes pour l'allèle majeur β^0 sont associés à une thalassémie intermédiaire/majeure (anémie modérée à sévère).(**Fig.14**)

Traduction via expasy tool

MKLVVRPWAGCWWSTLGPRGSLSPLGICPLIMLLWATLRMARKCSVPLVMMAWLTTSRAPLPHMPWPTSITKLAFLLSNFYMKGLEHLD**S**
MVHLTPEEKSAVTALWGKVNVDEVGGEALGRLLVVYPWTQRFESFGDLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLDNLKGT**F**ATLSELHCDKLHVDP
ENFRLLGNVLCVLAHHFGKEFTPPVQAAYQKVVAGVANALAHKYH
MVSVM
MLKALHNIPQFSSWTMKINVFYMGQHTDQHVAQEPEVLRHVQLTVQLTQCGKG**A**LEVQVSQA**I**TKGTEHFLAMSLHLRVAHNSIRSGQIPKGL**E**PLG
PRVDHQPAQGLTTNF**I**HVLAPQGSNGRLLLRSQMHHGVCLRLLVNTVSEAN

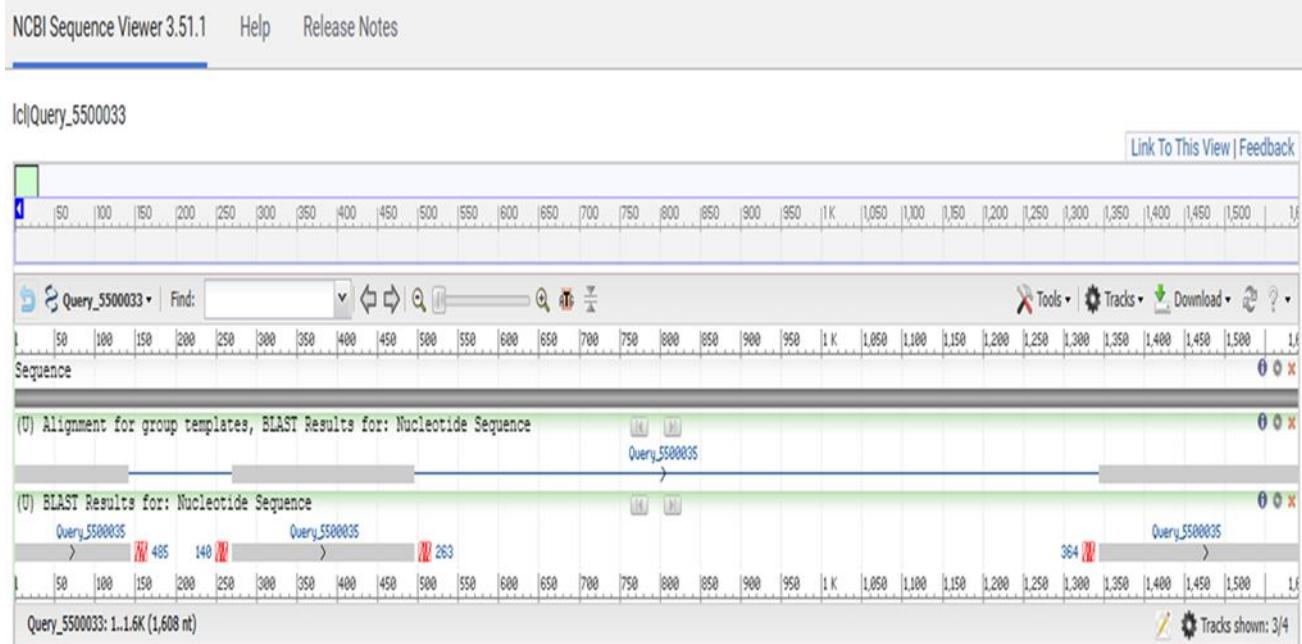


Fig. 13 : Alignement BLAST de la séquence Query_5500033 avec le gène HBB — Visualisation des régions homologues sur 1 608 nucléotides

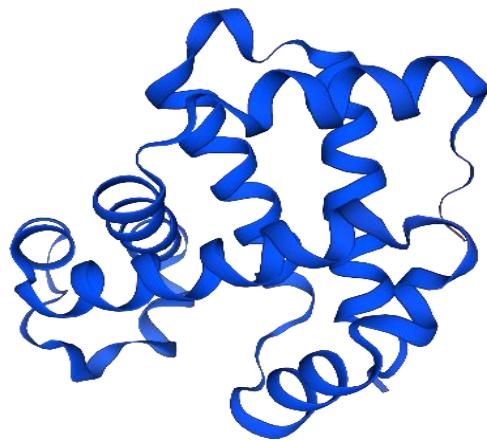


Fig.14 : Modélisation 3 D de la protéine 29 (A>G) par Swiss model équivalente template à la structure HBB wild type complète similarité à 100% .

- **La Mutation CD 8 (-AA) (HBB:c.25_26delAA ----- 25/26)**

Est une altération du codon 8. Il s'agit d'une délétion de deux nucléotides (-AA) dans le codon 8 de HBB.(**Fig.15**)

Variation Pathogène de la bêta thalassémie isolée en Maroc seulement.

La délétion entraîne un décalage du cadre de lecture à partir de la position de l'acide aminé 9 (p.Lys9fs), conduisant à un codon stop prématué quelques résidus plus tard. De ce fait, aucune chaîne β -fonctionnelle ne peut être produite (mutation β^0). Cliniquement, la mutation provoque une β -thalassémie majeure (anémie sévère nécessitant des transfusions à l'état homozygote ou en association avec un autre allèle β^0) ; à l'état hétérozygote isolé, elle provoque une thalassémie mineure asymptomatique.(**Fig.16**)

>HBB_Wild_Type

AUGGUGCACUGGUUUCUGGAGGAGAAUUGU

>HBB_Mutant_CD8delAA

AUGGUGCACUGGUUUCUGGAGGAGUUGU

Traduction via expassy tool

```
DLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLNDNLKGTFA  
ICPLLMLLWATLR-RLMARKCSVPLVMAWLTTSRALP  
SVHS-CCYGQP-GEGSWQESARCL--WPGSPGQPQGHLC  
WQRCP-GCPGEPGHH-RHRALSCHEPSP-GCP-QHQEWTD  
GKGALEVVQVSQAITKGTEHFLAMSLHLRVAHNSIRSGQI  
AKVPLRLSR-ARPSLKAPSTFLP-AFTLGLPITASGVDR
```

lcl|Requête_1991855

[Lien vers cette vue](#) | [Commentaires](#)

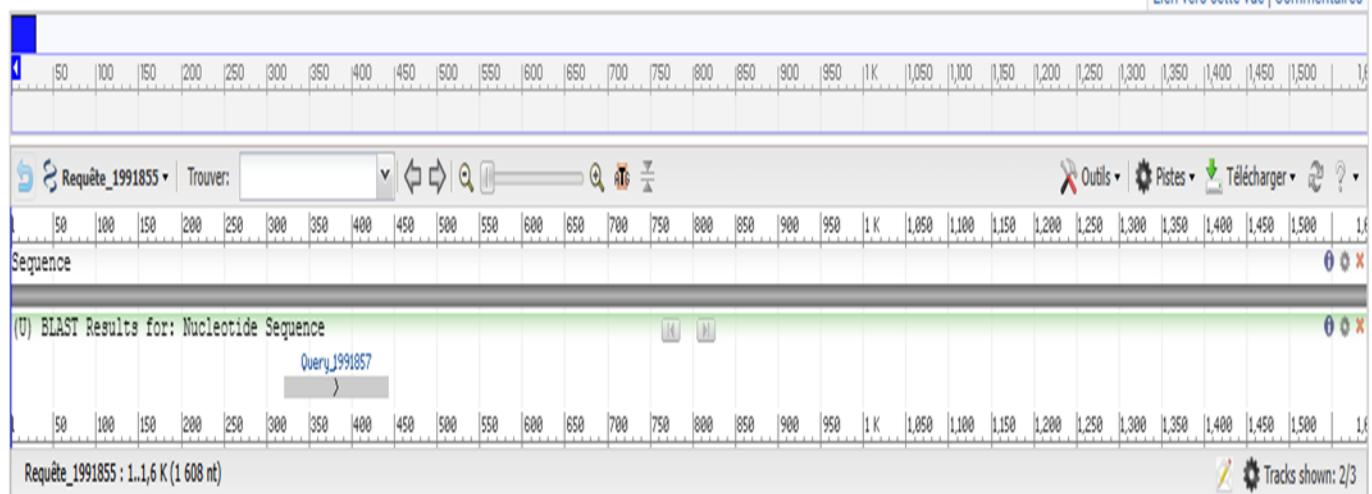


Fig.15 : Résultat BLAST de la requête_1991855 — Alignement partiel avec la séquence du gène HBB sur une longueur de 1 608 nucléotides



Fig.16 : Modélisation 3 D de la protéine traquée CD 8 (-AA) par Swiss model similaire à 72.97% à la template Q9UP81.1.A Mutant β -globine

- **La Mutation IVS I-110 G>A**

est une altération d'épissage en intron 1. Substitution d'une guanine en adénine à 110 nt en amont du site donneur d'épissage de l'intron 1 (position +110, dite IVS1-110).(**Fig.17**)

Variation Pathogène de la bêta thalassémie isolée dans 6 pays sur 8 (Algérie, Tunisie, Egypte, France, Italie, Espagne)

Cette mutation produit un accepteur d'épissage anormal, entraînant la présence de 19 nucléotides introniques dans l'ARNm. Environ 90 % des transcrits sont mal épissés, ce qui entraîne des décalages du cadre de lecture et des codons stop prématurés. Seule une petite partie de l'ARNm est correctement épissée (le « résidu » β^+). Cliniquement, IVS-I-110G>A est une mutation β^+ sévère : homozygote ou associée à des mutations β^0 , elle provoque une β -thalassémie majeure (dépendance transfusionnelle). Une seule mutation hétérozygote se manifeste par une thalassémie mineure (anémie légère avec hémoglobine glyquée A₂ élevée).(**Fig.18**)

```
>HBB_WT_IVS1-110
```

```
...CCTGCCTGCCAGGTAAAGGTCTGAGGCCAAGG...
```

```
>HBB_IVS1-110_GtoA
```

```
...CCTGCCTGCCAGATAAGGTCTGAGGCCAAGG... ( G→A à la position 110)
```

Traduction via expassy tool

```
PLLPCGAR-TWMKLVVRPWAGCWWSTLGPRGSLSPLGICP  
RYCPVGQGERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSVH  
VTALWGKVNVDEVGGEALGRLLVVYPWTQRFFESFGDLS  
VDRSPKD SKNLWVQG-TTSSLPRAS PPTSSTFTLPHRAVT  
WTDPQRTQRTSGSKGRPPAACPGPHQQLHPRSPCPTGQ-R  
GQIPKG LKEPLGPRVDHQ QPAQGLTTNFIIHVHLAPQGSN
```

lcl|Query_1439635

[Link To This View](#) | [Feedback](#)

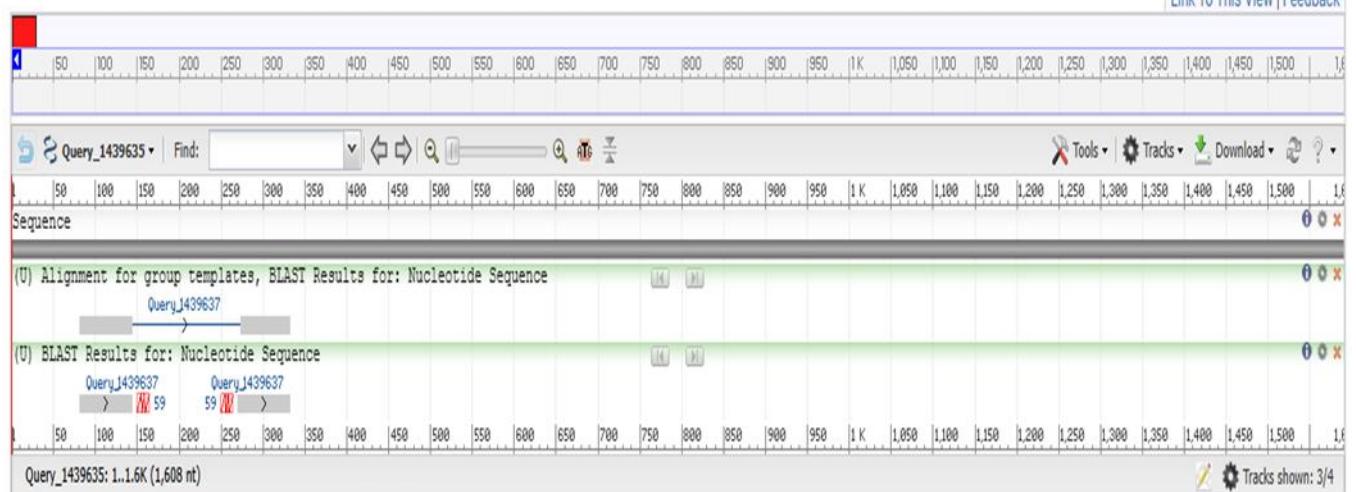


Fig.17 : Alignement BLAST de la séquence Query_1439635 — Correspondances régionales multiples avec la séquence HBB



Fig.18 : Modélisation 3 D de la protéine IVS I-110 G>A par Swiss model aucune template prêt ou similaire a la protéine HBB wild type ou un mutant HBB proche .

- **La Mutation IVS I-5 (G>C)**

Est une altération d'épissage en intron 1. Substitution guanine en cytosine à la position +5 du site donneur d'épissage (IVS1-5). (**Fig.19**)

Variation Pathogène de la bêta thalassémie isolée dans 2 pays sur 8 (Egypte et France)

Cette position fait partie d'un motif « GT » consensuel pour le donneur d'épissage ; les mutations qui y sont présentes perturbent le site d'épissage normal. Des études fonctionnelles ont montré que l'IVS1-5G>C bloque complètement le site donneur principal et utilise un site cryptique, ce qui entraîne un épissage médiocre. Le cadre de lecture est perturbé, ce qui entraîne une absence de protéine β fonctionnelle (mutation β^0). Cliniquement, l'IVS-I-5 (G>C) est un allèle de β -thalassémie sévère : les homozygotes présentent une β -thalassémie majeure dépendante de la transfusion, tandis que les hétérozygotes isolés présentent une thalassémie mineure modérée. (**Fig.20**)

>HBB_Wild_Type_IVS1

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGAA
CGTGGATGAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGCAG

>HBB_IVS_I_5_GtoC

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGAA
CGTGGATGAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGCAC

Traduction via expassy tool

AVTALWGKVNDEVVGEALGRLLVVYPWTQRFESFGDLS
PLLPCGAR-TW**MKLVVRPWAGCWWSTLGPRGSLSPLGICP**
RYCPVGQGERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSV
WTDPQRTQRTSGSKRPPAACPGPHQLHPRSPCFTGQ-R
GQIPKGKEPLGPRVDHQQPAQGLTTNFVHVHLAPQGSNG
DRSPKDSDKNLWVQG-TTSSLPRASPPPTSSTFTLPHRAVT

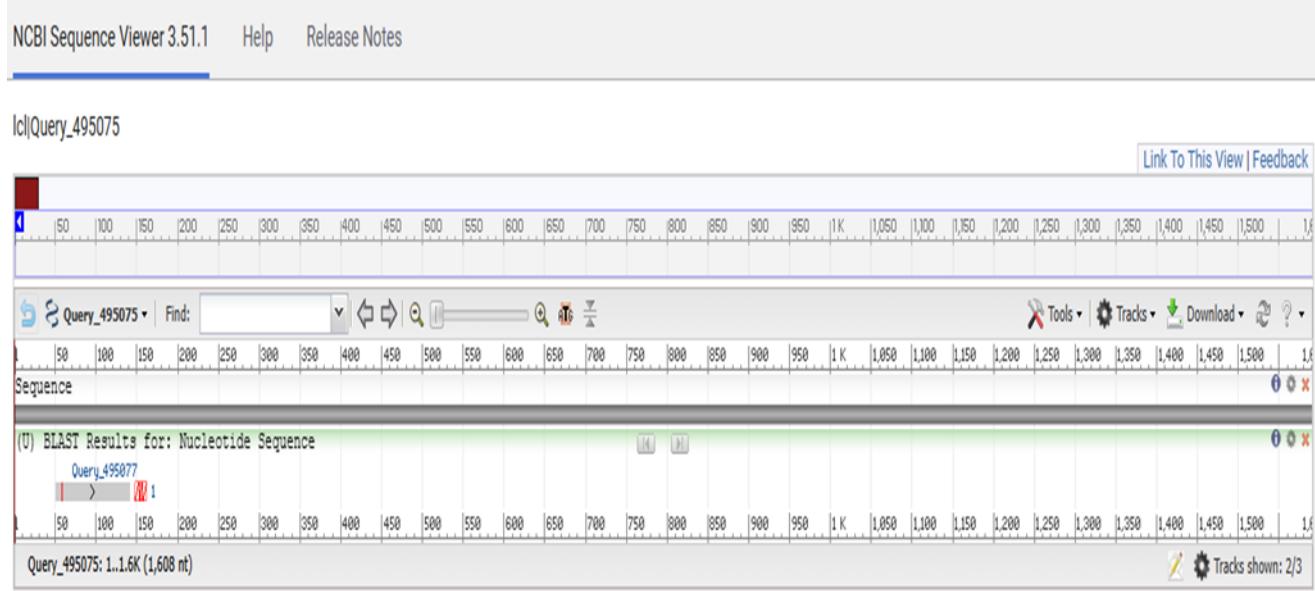


Fig. 19 : Résultat BLAST de la séquence Query_495075 — Alignement significatif avec le gène HBB sur 1 608 nucléotides

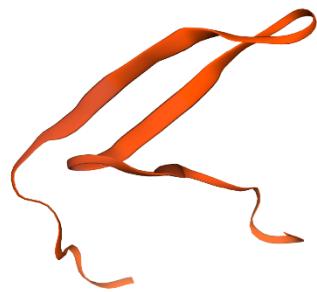


Fig.20 : Modélisation 3 D de la protéine IVS I-5 (G>C) par Swiss model aucune template prêt ou similaire a la protéine HBB wild type ou un mutant HBB proche

- **La Mutation IVS I-6 (T>C)**

Est un altération ponctuelle substitution de T (thymine) par C (cytosine).(**Fig.21**)

Localisation : 6e base de l'intron 1 du gène HBB (globine β).

Variation Pathogène de la β -thalassémie isolée dans 5 pays sur 8 (Maroc, Egypte, Italie, Espagne et Portugal).

Cette substitution diminue la force du site donneur 5' canonique. Des études in silico et expérimentales montrent un impact significatif sur l'épissage du précurseur HBB.

Concernant les protéines, l'épissage défectueux induit un codon stop anticipé dans le mutant d'ARNm. Le mécanisme de dégradation médiée par le non-sens (NMD) cible alors l'ARNm aberrant, empêchant ainsi la production de β-globine fonctionnelle.

Par conséquent, cette mutation engendre un allèle de type β⁺ (avec une réduction significative de la quantité de β-globine). Pour les patients, ceci se manifeste souvent par une thalassémie β intermédiaire : plusieurs cas documentés (y compris un patient homozygote) présentent un phénotype modéré au lieu de mineur, en raison de la production résiduelle d'ARNm anormaux. (**Fig.22**)

En général, en présence d'hétérozygotie simple, le statut est habituellement asymptomatique (porteur), mais lorsqu'il s'agit d'homozygotie ou en association avec une mutation grave (β⁰), la situation clinique peut progresser vers une thalassémie majeure. Les recherches indiquent que cette mutation est couramment présente chez les populations méditerranéennes et du Moyen-Orient touchées par la β-thalassémie.

>HBB_Wild_Type_IVS1_6

CAGGTTGGTGAGGCC

>HBB_IVS1_6_T>C

CAGGTTGGTGAGGCC

Traduction via expassy tool

TFASDTTVTSNLQTPWC1-LLRRSLPLPGAR-TW**MKLVVRPWAGCWSTLGPGRGLSPLGICPLMLLWATILR**-RL**MARKCSVPLVMAWLWTTSRA**
PLPH-VSCTVTSTWILRTSGSWATCWSVCWPITLAKNSPHCRLPIRKWWLVWLMPPWPTSITKLAFLLSNFY-RFLCSLSPTTKLGDIM**KGLEHLDSCA**--
KTFIFIA
HLLLTQLCSLATSNRHGASDS-GEVCRYCPVGQGERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSVHS-CCYGQP-EGESWQESARCL--WPGSPGQPQGH
LCHTE-AAL-QAARGG-ELQAPGQRAGLCAGPSLWQRIHPTSAGCLSESGGWCG-CPGPQVSLSSLSCCPISIKGSFVP-VQLLNWGIL-RALSIWILPNK
KHLFSIQ
ICF-HNCVH-QPQTDTMVHLTPEEKSAVTALWGKVNVDEVGGEALGRLLLVVWPTQRFFESFGDLSTPDAMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLNDLKGT
FATLSELHCDKLHVDPENFRLLGNVLVCVLAHFGKEFTPPVQAAYQKVVAGVANALAHKYH-ARFLAVQFLLKVPFLPKSNY-TGGYYEGP-ASGFCLIK
NIYFHC
LQ-K-**MFIFIRQNPDAQGPS**-YPPV--LDLGNKGTFNRNWTARKRA--YLWARALATPATTF--AACTGGVNSLPK-WASTQTSTLPRSLKFSGSTCSLSQC
SSLSVAKVPLRLSR-ARPSLKAPSTFLP-AFTLGLPITASGVDRSPKD SKNLWVQG-TTSSLPRASPPSTSFTLPHRAVTADFSSGVRC**TMVS**-GC--T
QLCQKQM
CNENKCFLLGRIQ**MLKALHNIPQFSSWT**-GTKEPLIEIGQQESELSDTCGPGH-PHQPPPLSDRQPAIVG-ILCQSDGPAHRPARCPGA-SSQDPRAACHSA
AHHSVWQRCP-GCPGEPGHH-RHRLSCHEPSP-GCP-QHQEWTDPQRTQRTSGSKGRPPAACPGPHQLHPRSPCPTGQ-RQTPSQESDAPWCFLFEVASEH
SCVRSKC
AMKINVFY-AESRCSRPFIISPSLVLVGLREQRNL--KLDSSKKASLVLVQGISHTSHFLIGSLHWWGEFFAKV**MGQHTDQHVAQEPEVLRIVQLVTVQ**
LTOCGKGCALEVVQVSQAITKGTEHFLAMSLHLRVAHNSIRSGQIPKGLKEPLGPRVDHQQPAQGLTTNFIFIHVHLAPQGSNGRLLRSQMHHGVCLLLVNT
VVSEAN

lcl|Query_8326749

[Link To This View](#) | [Feedback](#)

Fig.21 : Alignement BLAST de la courte séquence Query_8326749 — Séquence de 35 nucléotides avec correspondance partielle sur la région cible

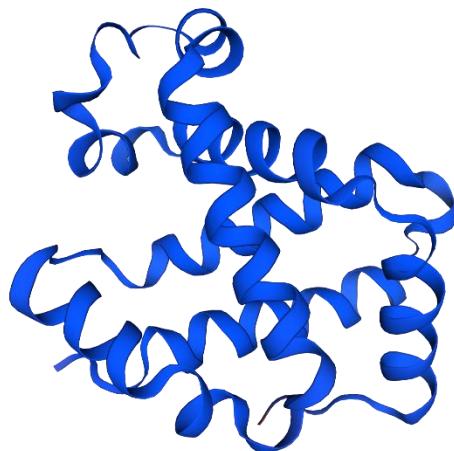


Fig.22 : Modélisation 3 D de la protéine 29 (A>G) par Swiss model équivalente template à la structure HBB wild type complète similarité à 100%

- **La Mutation IVS I-1 G>A (c.92+1G>A)**

Est une altération d'une Guanine (G) est remplacé par une Adénine (A).(**Fig.23**)

Position : intron 1, tout de suite après l'exon 1 — exactement à la première base de l'intron 1.

Variation Pathogène de la β -thalassémie isolée dans 5 pays sur 8 (Algérie, Tunisie, Egypte, Espagne, Portugal).

Cette mutation IVS-I-1 G>A élimine le site donneur d'épissage 1, rendant impossible la synthèse d'un ARNm β correct. Il n'y a pas de synthèse de β -globine fonctionnelle exogène (β^0 -thalassémie).

L'ARNm altéré est soit dégradé (par le processus de dégradation géré par la Dégradation Médiée par le Nonsense-Mediated Decay si un codon stop prématûr est formé), soit partiellement traduit en une protéine tronquée sans fonction. Cela se traduit par une perte totale de la fonction de la chaîne β au niveau des protéines, en raison de l'absence de la séquence appropriée pour la β -globine. Par conséquent, la chaîne β est soit absente, soit insuffisante. Cela représente un cas de β^0 -thalassémie, la forme la plus grave de β -thalassémie. (**Fig.24**)

HBB Wild Type

...CCCTGGGCA**G**GCTGCTGGTG...

^^^ ^^^

AGG –CTG

HBB_Mutant IVS I-1 G>A

...CCCTGGGCA**A**GCTGCTGGTG...

^^^

AAG (le G en position +1 est remplacé par A)

Traduction via expassy tool

```
TFASDTVFTSNLQKTPWCILRRSLPLPCGAR-TWMKLVVRPWAGCWWSTLGPRGSSLPLGICPLLMLLWATILR-RLMARKCSVPLVMAWLWTTSRA
PLPH-VSCTVTSCTWILRTSGSWATCWSVCWPITLAKNSPHCRLPIRKWWLVWLMWPPTSITKLAFLSNFY-RFLCSLSPTTKLGDIMKGLEHLDSA--KTFIFIA
HLLLTQLCSLATSNRHGASDS-GEVCRYCPVGQGERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSVHS-CCYGQP-GEGSWQESARCL--WPGSPGQPQGH
LCHTE-AAL-QAARGS-ELQAPGQRAGLCAGPSLWQRIHPTSAGCLSESGGWCG-CPGPQVSLSSLSCCPISIKGSFVP-VQLLNWGIL-RALSIWLPNK
KHLFSLQ
ICF-HNCVH-QPQTDTMVHLTPEEKSAVTALWGKVNVDEVGGEALGRLVVYPWTQRFESFGDLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLDNLKGT
FATLSELHCDKLHVDPENFRLLGNVLVCVLAHHFGKEFTPVQAAYQKVVAGVANALAHKYH-ARFLAVQFLKVPLFPKSNY-TGGYYEGP-ASGFCLIK
NIYFHC
LQ-K-MFFIRQNPDAQGS-YPP--LDLGNKGTFNRNWTARKRA--YLWARALATPATTF--AACTGGVNSLPK-WASTQTSTLPRSLKFSGSTCSLSQC
SSLSVAKVPLRLSR-ARPSLKAPSTFLP-AFTLGLPITASGVDRSPKDSKNLWVQG-TTSSLPRASPTSSTFLPHRAVTADFSSGVRCTMVSV-GC--T
QLCQKQM
CNENKCFCLLGRIQMLKALHNIPQFSSWT-GTKEPLIEIGQQESELSDTCGPGH-PHQPPLSDRQPALVG-ILCQSDGPAHRPARCPGA-SSQDPRAACHSA
AHSVWQRCP-GCPGEGH-RHRALSCHEPSP-GCP-QHQEWTDPQRTQRTSGSKGRPAACPGPHQLHPRSPCPTGQ-RQTSPQESDAPWCLFEVASEH
SCVRSKC
AMKINVFY-AESRCSRPFIISPSLVVGLREQRNL-KLDSKKASLVLVGQGISHTSHHFLIGSLHWWGEFFAKVMQHTDQHVAQEPEVLRIHVQLVQVQVQVQVNTV
TQCGKGALEVVQVSQAITKGTEHFLAMSLHLRVAHNSIRSGQIPKGLKEPLGPRVDHQQPAQGLTTNFIHVHLAPQGSNGRLLLRSQMHHGVCLLVNTV
VSEAN
```

Ici Requête_6580339

[Lien vers cette vue](#) | [Commentaires](#)

Requête_6580339

Trouver: ▾

Outils • Pistes • Télécharger • ?

Sequence

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C | C | C | T | G | G | G | C | A | G | G | C | T | G | C | T | G | G | T | G |
| G | G | G | A | C | C | C | G | T | C | C | G | A | C | G | A | C | C | A | C |

(U) BLAST Results for: Nucleotide Sequence

Query_6588341

Requête_6580339 : 1..20 (20 nt)

Tracks shown: 2/3

Fig.23 : Alignement de la requête_6560339 avec la séquence du gène HBB — Affichage des mutations ponctuelles sur une courte séquence de 20 nucléotides

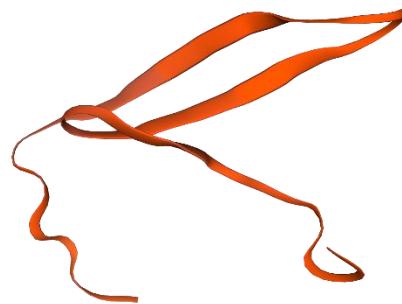


Fig.24 : Modélisation 3 D de la protéine IVS I-1 G>A par Swiss model aucune template prêt ou similaire à la protéine HBB wild type ou un mutant HBB proche

- **La Mutation IVS I-2 (T>G)**

est une altération d'épissage en intron 1. Substitution d'une thymine en guanine, position +2 du site donneur (IVS1+2). (**Fig.25**)

Variation Pathogène de la bêta thalassémie isolée en Tunisie seulement .

Ce changement transforme le dinucléotide invariant « GT » en « GG » au début de l'intron, supprimant ainsi le donneur d'épissage habituel. L'ARN pré-messager est donc mal épissé (exon 2 omis ou intron inséré), ce qui provoque un décalage du cadre de lecture et une protéine incomplète ou non présente. Ce processus entraîne une absence presque totale de chaîne β (mutation β^0). Sur le plan clinique, IVS-I-2 (T>G) entraîne une β -thalassémie majeure (requérant des transfusions régulières) si l'individu est homozygote ou double hétérozygote, et provoque une thalassémie mineure s'il est hétérozygote seul. (**Fig.26**)

>HBB_Wild_Type

```
GTGGTGAGGCCCTGGCAGGTTGGGCATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGC  
CGTTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTAGGCCCTGGCA  
G
```

>HBB_Mutant_IVS_I-2_TtoG

```
GTGGTGAGGCCCTGGCAGGTTGGGCATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGC  
CGTTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTAGGCCCTGGCA  
G
```

Traduction via expassy tool

```
AVTALWGKVNDEVGGEALGRLLVVYPWTQRFESFGDLS  
PLLPCGAR-TWMKLVVRPWAGCWWSTGPRGSLSPLGICP  
RYCPVGGERG-SWW-GPGQAAGGLPLDPEVL-VLWGSV  
WTDPQRTQRTSGSKGRPPAACPGFHHQLHPRSPCPTGQ-R  
GQIPKGKEPLGPRVDHQQPAQGLTTNF1HVHLAPQGSNG  
DRSPKD SKNLWVQG-TTSSLPRASPPSTSFTLPHRAVT
```

HBB_Wild_Type_IVS_I-2

lcl|Query_3019133

[Link To This View](#) | [Feedback](#)

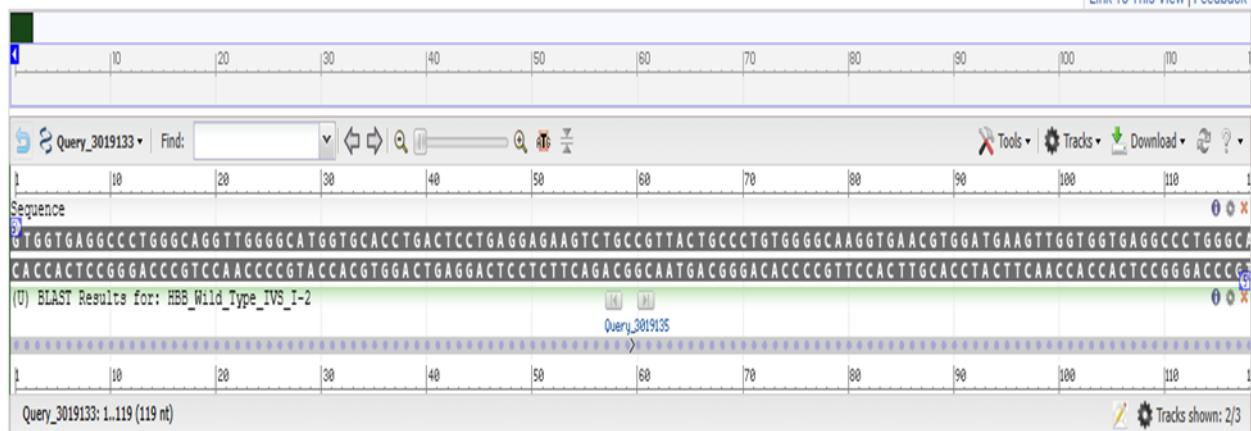


Fig.25 : Séquence de référence HBB_Wild_Type_IVS_I-2 — Alignement complet de 119 nucléotides représentant une séquence de type sauvage de l'intron 1

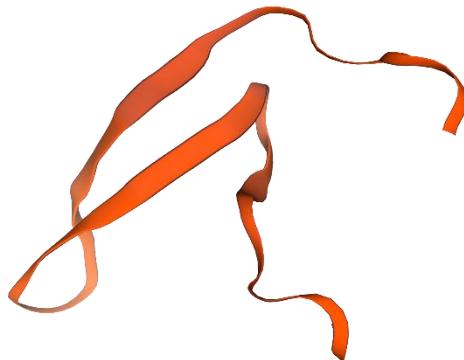


Fig.26 : Modélisation 3 D de la protéine IVS I-2 (T>G) par Swiss model aucune template prêt ou similaire a la protéine HBB wild type ou un mutant HBB proche

III-2 Etude de cas homozygote et hétérozygote

Cette enquête se base sur deux cas : un cas hétérozygote et un cas homozygote β -thalassémique, ainsi que sur le recensement d'autres cas au sein de leurs familles

III-2-1-Rôle du conseil

Le conseil génétique est le processus d'aide aux individus pour comprendre et s'adapter aux implications médicales, psychologiques et familiales des contributions génétiques à une maladie.

Ce processus comprend :

- L'interprétation des antécédents familiaux et médicaux afin d'évaluer les risques d'apparition ou de réapparition d'une maladie.
- L'éducation sur l'hérédité, les tests, la prise en charge, la prévention, les ressources et la recherche.
- Le conseil psychologique pour favoriser des choix éclairés et l'adaptation au risque ou à la condition (Resta et al., 2006).

Dans le cadre de la prévention et du traitement de la thérapie génique de la β -thalassémie le conseil génétique est une démarche très importante.

On observe d'après les map ithanet au sein des pays qui implique le conseil génétique dans le cadre de la « health care policy » comme la France , l'Italie et le Portugal une prévalence minime et des traitements a point et personnalisés.

Des tableaux de données d'émigration de cas β -thalassémique ont été mis au points pour permettre de mieux évaluer les cas selon les populations et l'ethnie afin d'assurer un traitement personnalisés à chacun et de connaître les données génétique entre similarités et variations de chaque populations .

Ce qui n'est pas le cas des pays d'Afrique du Nord dépourvue de conseil génétique et d'études génétique approfondie des cas β -thalassémique ou d'autres hémoglobinopathies .

Par ailleurs les traitements dits personnalisés pour assurer une meilleures prises en charge des malades d'hémoglobinopathies ne peuvent pas être effectuer , ce qui implique beaucoup de complications médicales pour ces patients dans le cadre des traitements cliniques classique .

En Algérie la dernière mise à jour des prévalences de β -thalassémies date de 1994 de la base de données iTHANET , ce qui est alarmant en vu des pratiques de plus en plus réponde de consanguinité ,qui fait que les maladies génétiques les plus répondues en Algérie sont des maladies héréditaire récessives

III-2-2-Enquête génétique dans la prévention et le recensement des cas β-thalassémique

Des cas suivants :

A. Cas β -thalassémie Majeur Homozygote

Fiche Consultant I :

Nom : B Prénom : IMANE Age : 24 ans Sexe : Féminin Statut : Célibataire

Ethnie : Algérienne originaire de Ain Defla

Résultats Biologiques :

-FNS en faveur d'une anémie 7 Hb

-Electrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β- thalassémie majeur Homozygote

-Diagnostique avec une ostéoporose et une hépatomégalie légère.

Antécédents Familiale et informations supplémentaires :

-Parents Père : 56 ans ; Mère : 53 ans ,(cas de Mariage consanguin : Mariage entre cousin)

-1 Sœur de 30 ans porteuse hétérozygote, divorcée de son cousin (coté paternelle) ayant eu deux enfants F et M morts (la malformation congénitale).

-2 Sœur et 1 Frère avant la naissance de la consultante, mort quelques semaine après leurs naissances, cause perte de poids inexplicable, pas d'autopsie.

- 1 sœur de 20 ans porteuse hétérozygote

-1 Frère de 17 ans porteur Hétérozygote

-1 Sœur de 13 ans saine

Plusieurs cas de mariage consanguin dans la grande famille mais aucun autre cas homozygote beta thalassémie majeure n'a été relaté.

Traitements :

Patient diagnostique Poly transfusé sous Zanitra + orapen Desferal

Vit D et Calcidose pour l'ostéoporose.

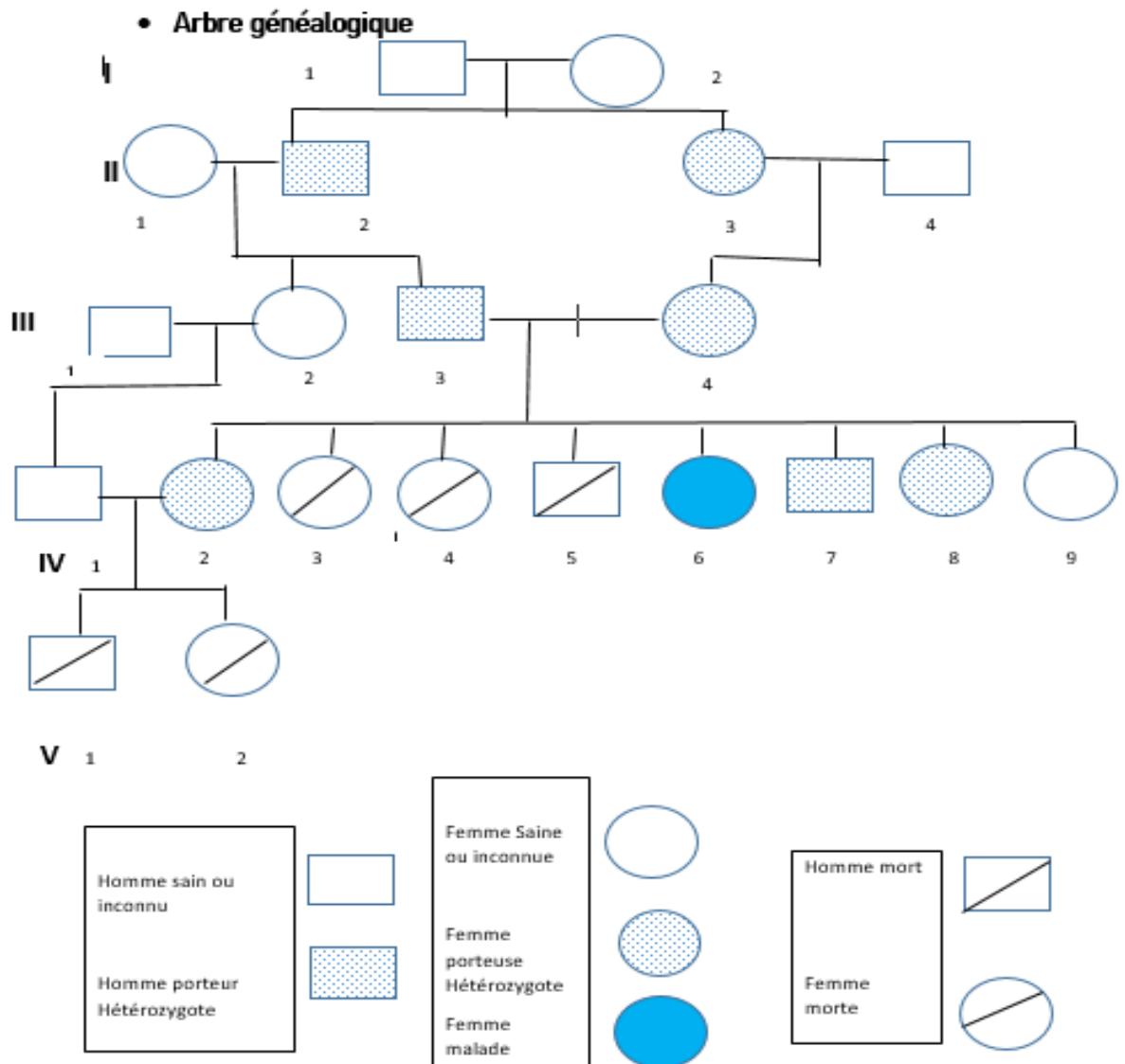


Fig.27: Traitement des donneurs du consultant n1 en un arbre généalogique .

Consultante : Mlle B. Imane (IV-6), âgée de 24 ans, se présente pour un conseil génétique en raison d'un diagnostic de β-thalassémie majeure. Elle est originaire d'Aïn Defla, issue de parents consanguins, tous deux porteurs de la maladie, et ayant des antécédents de β-thalassémie dans la famille.

Antécédents personnels :

Mlle B. Imane (IV-6) est diagnostiquée avec une β-thalassémie, une ostéoporose et une hépatomégalie dues aux complications de la maladie et au traitement symptomatique lourd (cité dans la fiche du consultant).

Arbre généalogique :

L'arbre familial (**Fig.27**) montre plusieurs membres porteurs de β-thalassémie mineure dans la famille, à savoir :

-les grands-parents maternels et paternels (qui sont frère et sœur, II-2 et II-3), ainsi que les parents de la consultante (III-3 et III-4, cousins au 1er degré), la grande sœur (IV-2), le petit frère (IV-7) et la petite sœur (IV-8). Seule la dernière sœur (IV-9) de la fratrie est saine.

Les aînés de la consultante – deux filles (IV-2, IV-3) et un frère (IV-4) – sont décédés quelques semaines à quelques mois après la naissance. Les signes cliniques suggèrent une perte périnatale mortelle, et aucun examen médical ou physique n'a révélé d'anomalie visible.

La sœur de la consultante, divorcée de son cousin (cousin au 1er degré), a eu deux enfants : une fille (V-1) et un garçon (V-2) décédé à la naissance à cause d'une malformation congénitale (croissance incomplète).

Interprétation génétique :

La distribution des cas dans l'arbre généalogique de la consultante atteinte, des enfants porteurs et des parents porteurs, est compatible avec une transmission autosomique récessive.

La présence de consanguinité augmente la probabilité que les deux partenaires soient porteurs du même variant, ainsi que d'autres anomalies génétiques, en raison des morts subites et inexplicées (IV-3, IV-4, IV-5) et des enfants malformés (V-1 et V-2).

Conclusion :

Une analyse génétique du gène HBB ou une électrophorèse de l'hémoglobine est indiquée chez le futur mari pour rechercher une éventuelle β-thalassémie hétérozygote ou homozygote.

Toutefois, la consultante étant atteinte, un mariage consanguin est fortement déconseillé, sa progéniture sera forcément porteuse, même si le père n'est ni porteur ni malade.

B. Cas β- thalassémie Mineur Hétérozygote

Fiche Consultant I : Nom : A Prénom : Dorsaf Age : 20 ans Sexe : Féminin Statut : Célibataire
Ethnie : Algérienne originaire de Guelma

Résultats Biologiques :

- FNS en faveur d'une anémie 9 HB g/dl
- Electrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β-thalassémie mineur Hétérozygote
- Diagnostique .

Antécédents Familiale et informations supplémentaires :

Parents : cas non consanguin

-1 Sœur porteuse hétérozygote.

-2 Sœur, Saines

Un cas de mariage consanguin dans la grande famille , Oncle maternelle et sa cousine du cote paternelle ayant un enfant malade Drépanocytose- β-thalassémie Hétérozygote .

Traitements :

Non traité .

Arbre généalogique :

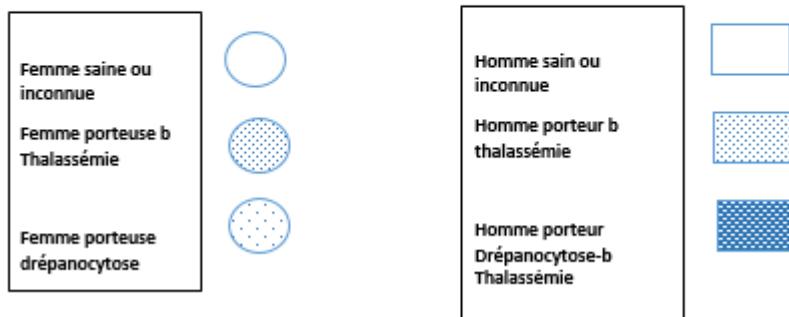
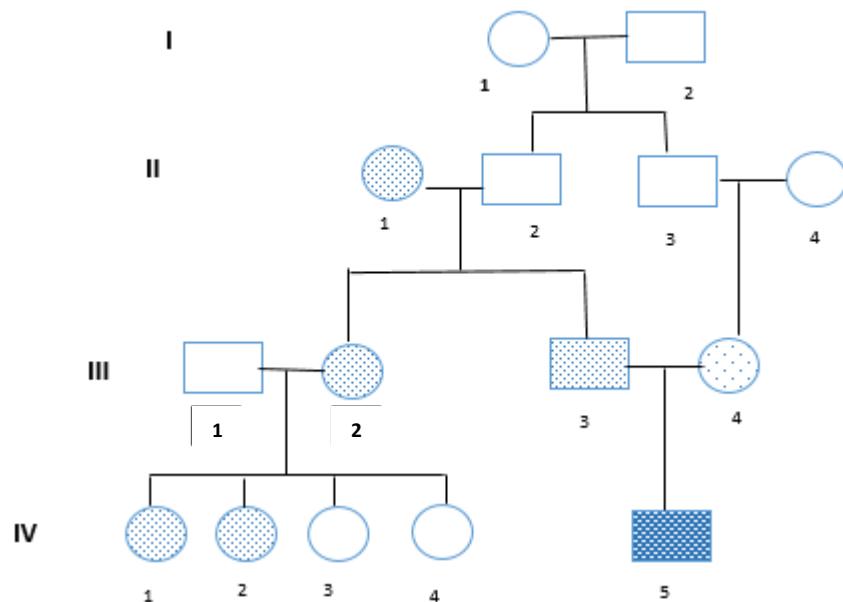


Fig.28 : Traitement des données du consultant n2 en arbre généalogique .

Consultante : Mlle A. Dorsaf (IV-2), âgée de 20 ans, se présente pour un conseil génétique en raison d'un diagnostic de β-thalassémie mineure. Elle est originaire de Guelma, issue de parents non consanguins.

Antécédents personnels :

Mlle A. Dorsaf (IV-2) est diagnostiquée avec une β-thalassémie hétérozygote mineure. Elle ne suit aucun traitement et ne présente aucune complication clinique.

Arbre généalogique :

L'arbre familial (**Fig.28**) montre plusieurs membres porteurs de β-thalassémie mineure dans la famille du côté maternel : la grand-mère (II-2), la mère (III-2), l'oncle (III-3), la sœur aînée (IV-1) sont porteurs. Les deux sœurs cadettes (IV-3 et IV-4) sont saines.

Toutefois, le mariage entre l'oncle maternel porteur de β-thalassémie (III-3) et sa cousine paternelle (III-4), porteuse de drépanocytose, a engendré un garçon malade, présentant un profil électrophorétique hétérozygote combiné β-thalassémie/drépanocytose.

Interprétation génétique:

La distribution des cas dans l'arbre généalogique de la consultante porteuse (IV-2), sa sœur aînée également porteuse (IV-1), et une mère elle-même porteuse, est compatible avec une transmission autosomique récessive.

La consanguinité entre III-3 et III-4 a engendré une progéniture malade, bien qu'hétérozygote, en raison du double portage de deux hémoglobinopathies affectant la synthèse de la chaîne β. En effet, la drépanocytose et la β-thalassémie sont dues à des mutations du même gène HBB.

Conclusion :

Une analyse génétique du gène HBB ou une électrophorèse de l'hémoglobine est indiquée chez le futur fiancé afin de rechercher une éventuelle β-thalassémie ou drépanocytose, en forme hétérozygote ou homozygote.

III-3 -Traitement et thérapie génique : évolution de la méthode CRISPR CA9 dans les traitements de l'hémoglobinopathie.

Dans le cadre de la prise en charge des hémoglobinopathie plusieurs études et thérapie génique ont été mis en point notamment par Crispr cas9 .

Définition de la méthode Crispr Cas9

Cas9 est une endonucléase dirigée par double ARN (*tracrRNA + crRNA*) qui, en présence d'un motif PAM (*Protospacer Adjacent Motif*), introduit des cassures double brin (DSB) dans l'ADN double brin (dsDNA) ciblé. Le système peut être simplifié en un ARN guide simple (sgRNA) (*single guide RNA*) fusionnant tracrRNA et crRNA, et reprogrammé pour cliver n'importe quelle séquence d'intérêt([Jinek et al. ,2012](#)).

* Les β-hémoglobinopathies sont des anémies génétiques graves dues à des mutations affectant l'hémoglobine adulte. Pour y remédier, le système CRISPR/Cas9 a été utilisé pour modifier génétiquement les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques des patients *ex vivo*, et réactiver l'expression de l'hémoglobine fœtale dans la lignée érythroïde. Plus de 70 patients atteints de β-thalassémie ou de drépanocytose ont reçu la thérapie Casgevy ([Brussonet et Miccio,2025](#)).

D'après l'étude **Brussonet et Miccio en 2025** les traitements standards (transfusions, greffes) sont des traitement symptomatique alors que la thérapie génique avec CRISPR Cas9 représente un traitement moins invasif et plus sûre et durables . Cette thérapie est **au stade clinique III / approbation** pour certains types de β-thalassémie dépendante de transfusion.

Les Principe de cette thérapie CRISPR/Cas9 aussi dit Thérapie Casgevy sont les suivants

- Une Collecte de cellules souches hématopoïétiques CD34+ du patient.
- La modification génétique ex vivo à l'aide de CRISPR/Cas9 introduit par électroporation.
- Par la suite Le CRISPR cible le site de liaison GATA1 dans l'activateur de BCL11A, un répresseur de l'HbF.
- La coupure de l'ADN est réparée par la voie NHEJ (Non-Homologous End Joining), générant des InDels(Insertions and Deletions) qui désactivent BCL11A.
- Cela permet la réactivation des gènes HBG1/HBG2(Hemoglobin Subunit Gamma 1 and Gamma 2) , production de l'hémoglobine fœtale (HbF).
- Les cellules modifiées sont réinjectées

Les Résultats Clinique

+70 patients traités par Casgevy (drépanocytose ou β-thalassémie).

Taux d'édition élevés (40–85 %) et augmentation de l'HbF Patients β-thalassémiques : indépendance transfusionnelle obtenue dans 91 % des cas.

Résultats confirmés par les essais cliniques sponsorisés par Vertex Pharmaceuticals.

L’HbF **compense** l’absence ou la défaillance de la double chaîne β par la double chaîne .

Autres approches CRISPR/Cas

Ceux qui Corrigent le gène HBB par la voie HDR (Homology-Directed Repair) sont moins efficace (seulement 2,3 % d’édition), essais arrêté à cause de la toxicité.

Base editors (BE) : conversions C>T ou A>G sans cassure d’ADN.

Prime editors (PE) : modification précise de l’ADN.

Editeurs épi génétiques : modulation de l’expression génique sans toucher à la séquence d’ADN.

Les perspectives du futur impliquent l’utilisation cette technique in vivo.

Et le défie reste de réduire la genotoxicité induite par la méthode ainsi que le cout exorbitant de la thérapie.

Conclusion :

Bien que les variants pathogènes aient bien été isolés dans les huit pays de la Méditerranée, les études ainsi que les avancées expérimentales et les traitements de la β -thalassémie varient selon les régions. Les pays d'Afrique du Nord n'intègrent pas encore les avancées thérapeutiques telles que la méthode CRISPR-Cas9, ce qui limite une meilleure prise en charge des malades.

En Algérie, le nombre de patients atteints d'une β -thalassémie n'est pas recensée mais certaines études régionales démontre une croissance du a des mariage consanguins (**Annexe19**).

Le manque de sensibilisation aux maladies génétique ainsi que l'absence d'un rôle structurant du conseil génétique dans la politique de santé laissent place à des pratiques de consanguinité de plus en plus élevées. Ces pratiques sont responsables de la transmission d'un pourcentage important de maladies autosomiques récessives qui pourraient pourtant être évitées.

L'étude des variations mutationnelles permet non seulement d'explorer l'évolution génétique et les flux migratoires, mais aussi d'envisager l'application des progrès thérapeutiques réalisés dans certains pays européens aux pays d'Africain du Nord.

À ce jour, la thérapie génique ne permet pas encore de corriger de manière totalement efficace les mutations du gène HBB pour restaurer une hémoglobine adulte normale (HbA). Toutefois, elle peut compenser ce déficit par la synthèse d'HbF (hémoglobine fœtale), ce qui offre aux patients atteints de β -thalassémie une prise en charge améliorée, comparée aux traitements cliniques classiques, souvent intrusifs et n'offrant pas une espérance de vie optimale sans complications.

Enfin, certaines mutations spécifiques à un seul pays peuvent fournir des pistes évolutives et ethniques permettant de mieux comprendre les origines génétiques des populations concernées.

Références :

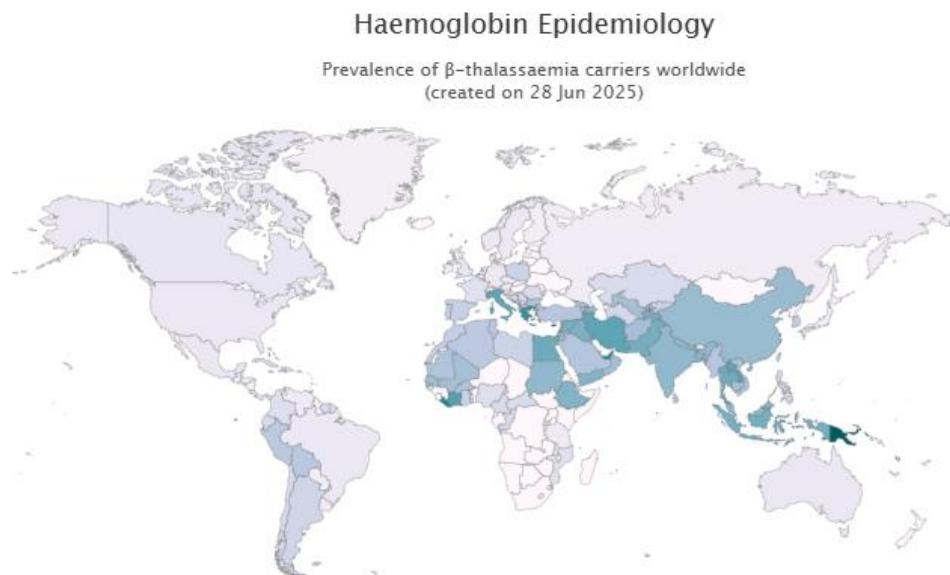
1. • Adams,2025 NIH David Adams MDPPhD
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Bioinformatics>
2. Baudin, 2016 Revue Francophone des Laboratoires Volume 2016, Issue 481, April 2016, Pages 27-34 Les hémoglobines normales et pathologiques / Normal and pathological hemoglobins Bruno Baudin a
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30126-5](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30126-5)
3. Brackley, C. A., Johnson, J., Kelly, S., Cook, P. R., & Marenduzzo, D. (2016). Simulated binding of transcription factors to active and inactive regions folds human chromosomes into loops, rosettes and topological domains. *Nucleic Acids Research*, 44(8), 3503–3512.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkw135>
4. Brussonet et Miccio, 2025 Une approche CRISPR/Cas pour traiter les β-hémoglobinopathies /A CRISPR/Cas approach to β-haemoglobinopathies Megane Brusson* et Annarita Miccio**
<https://doi.org/10.1051/medsci/2024191>
5. Elion, J. (2020). Hémoglobinopathies : diversité moléculaire et expression clinique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(523), 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.rfl.2020.06.007>
6. Farid, M., Bowman, B. M., & Reiss, R. F. (2023). Hemoglobin structure and function. In R. R. Rodgers & L. R. Moake (Eds.), *Hematology: Basic Principles and Practice* (8th ed., pp. 243–258). Elsevier.
7. Gasteiger et al., 2003 ExPASy: The proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis Elisabeth Gasteiger 1, Alexandre Gattiker, Christine Hoogland, Ivan Ivanyi, Ron D Appel, Amos Bairoch
<https://doi.org/10.1093/nar/gkg563>
8. Harteveld, C. L., Higgs, D. R., & Giordano, P. C. (2022). Beta-thalassaemia. In M. Cappellini, S. Kattamis, & A. Taher (Eds.), *Thalassaemia: Pathophysiology and Management* (pp. 25–45). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108858955.003>
9. Jinek et al., 2012 Science A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity Martin Jinek 1, Krzysztof Chylinski, Ines Fonfara, Michael Hauer, Jennifer A Doudna, Emmanuelle Charpentier
<https://doi.org/10.1126/science.1225829>

10. Kihm, A. J., Kong, Y., Hong, W., Russell, J. E., Rouda, S., Adachi, K., & Weiss, M. J. (2002). An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin. *Nature*, 417(6890), 758–763. <https://doi.org/10.1038/nature00803>
11. Kountouris et al., 2014 IthaGenes: An Interactive Database for Haemoglobin Variations and Epidemiology . Petros Kountouris ,Carsten W. Lederer,Pavlos Fanis,Xenia Feleki,John Old,Marina Kleanthous <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103020>
12. Labie, D., & Elion, J. (2005. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *Hématologie*, 13(Suppl. 1), S10–S21
13. Labie, D. (2002). Une protéine chaperon pour la synthèse coordonnée des chaînes de globine. *Médecine/Sciences*, 18(12), 1189–1190. <https://doi.org/10.1051/medsci/200218121189>
14. Labie, D. (2009). Régulation de l'expression des gènes globine chez l'homme. In M. Goossens & J. Delaunay (Eds.), *Hématologie Génétique* (pp. 103–118). Paris: Éditions Lavoisier Médecine-Sciences.
15. Landrum et al., 2024 What is ClinVar ? Landrum MJ, Chitipiralla S, Kaur K, Brown G, Chen C, Hart J, Hoffman D, Jang W, Liu C, Maddipatla Z, Maiti R, Mitchell J, Rezaie T, Riley G, Song G, Yang J, Ziyabari L, Russette A, Kattman BL. ClinVar: updates to support classifications of both germline and somatic variants. *Nucleic Acids Res.* <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1090>
16. Origia, R., & Galanello, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
17. Origia, R. (2017). Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0605-8>
18. Rao, P., Singh, A., & Sharma, M. (2024). β -thalassemia mutation spectrum: current understanding and implications for precision medicine. *Frontiers in Genetics*, 15, 1298724. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1298724>
19. Rapport de l'OMS EB118/5, mai 2006 , Thalassaemia and other haemoglobinopathies Report by the Secretariat https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_5-en.pdf
20. Rasul et al., 2022 Multidimensional in silico strategy for identification of natural polyphenols-based SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitors to unveil a hope against COVID-19 Sevki Adem 1, Volkan Eyupoglu 2, Ibrahim M Ibrahim 3, Iqra Sarfraz 4, Azhar Rasul 5, Muhammad Ali 6, Abdo A Elfiky 7 <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105452>

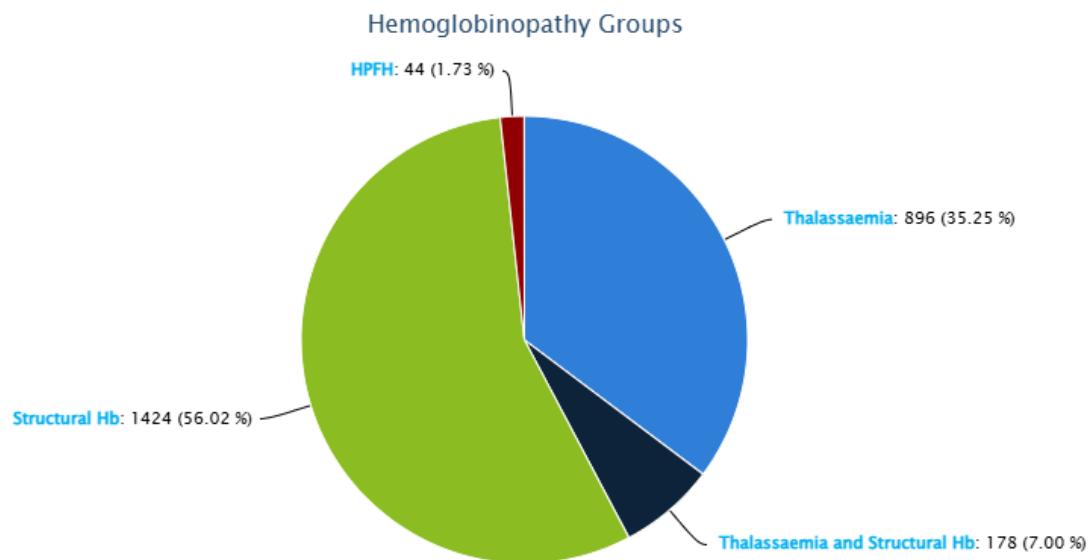
21. Ravahatra et al., 2013 Hémogramme chez les hypertendus vus au laboratoire du CHU-HJRB d'Antananarivo en 2013 Zafindrasoa Domoina Rakotovao-Ravahatra1,&, Fidiniaina Mamy Randriatsarafara2, Fetralinjiva Razafimanantsoa3, Felana Ranaivo Rabetokotany1, Andriamiadana Luc Rakotovao1
<https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/49/pdf/49.pdf>
22. Resta et al., 2006 A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report Robert Resta, Barbara Bowles Biesecker, Robin L. Bennett, Sandra Blum, Susan Estabrooks Hahn, Michelle N. Strecker, Janet L. Williams
<https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>
23. Rizzuto, F., Koopmann, T. T., & Tolosana, J. M. (2021). Dominant β-thalassemia caused by ultra-unstable hemoglobin variants: Clinical features and molecular mechanisms. *Blood Reviews*, 46, 100740. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100740>
24. Saad, F. G., Kabbara, N., & Taher, A. T. (2023). Rare deletional forms of β-thalassemia: molecular mechanisms and diagnostic challenges. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 98, 102738. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2022.102738>
25. Sankaran et Orkin ,2013 The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin Vijay G Sankaran 1,2,3, Stuart H Orkin
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011643>
26. Thein,2017 Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis.* Thein Swee Lay.2017; <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.06.001> .
27. Vaulont et Labie, 2011 Les β-thalassémies Espoirs thérapeutiques de l'hepcidine Thalassemia /Therapeutic hopes carried by hepcidin Sophie Vaulont1* et Dominique Labie2
<https://doi.org/10.1051/medsci/2011275009>
28. Vijian et al., 2020 Molecular Detection of Alpha Thalassemia: A Review of Prevalent Techniques
Divashini Vijian 2, Wan Suriana Wan Ab Rahman 1, Kannan Thirumulu Ponnuraj 2, Zefarina Zulkafli 3, Noor Haslina Mohd Noor 3
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8565582>
29. Waterhouse et al., 2018 SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes Andrew Waterhouse 1 2, Martino Bertoni 1 2, Stefan Bienert 1 2, Gabriel Studer 1 2, Gerardo Tauriello 1 2, Rafal Gumienny 1 2, Florian T Heer 1 2, Tjaart A P de Beer 1 2, Christine Rempfer 1 2, Lorenza Bordoli 1 2, Rosalba Lepore 1 2, Torsten Schwede 1 2
<https://doi.org/10.1093/nar/gky427>

30. Weatherall, D. J., & Clegg, J. B. (2023). *The Thalassaemia Syndromes* (5th ed.). Wiley-Blackwell.
31. Weiss, M. J., & Orkin, S. H. (1995). GATA transcription factors: key regulators of hematopoiesis. *Experimental Hematology*, 23(2), 99–107
32. Yuan, J., Xiong, F., Yu, H., Huang, J., Zeng, Y., & Peng, Q. (2010). Spectrum of β -thalassemia mutations in the Hakka population from southern China: identification of two rare mutations. *Hemoglobin*, 34(6), 538–546. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.520019>

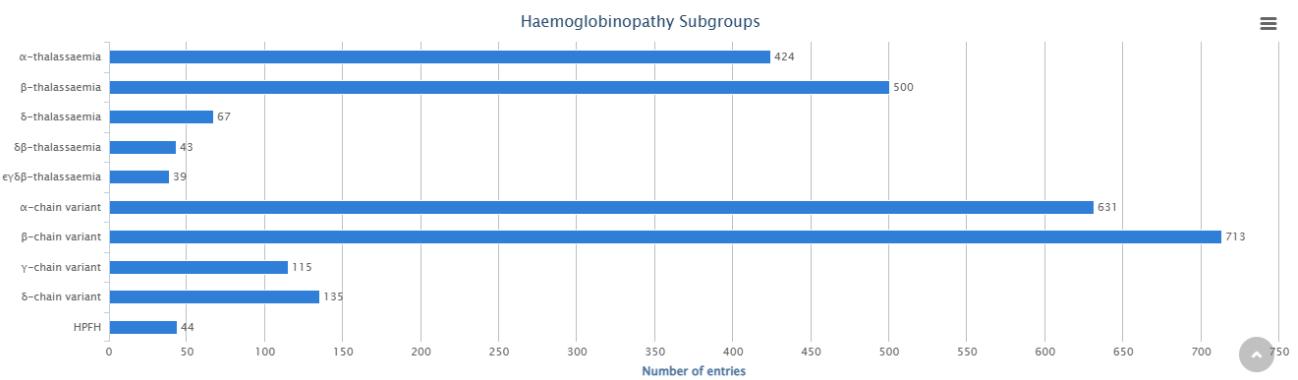
ANNEXES :



Annexe 1 : Repartion de la b thalassemie au niveau mondiale

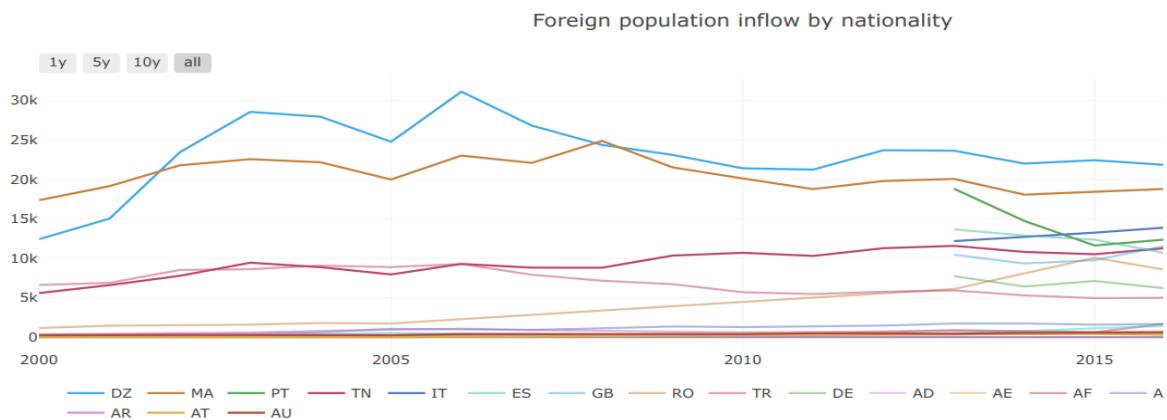


Annexe 02 : Distribution des différents types d'hemoglobinopathies detectes dans la population mondiale .



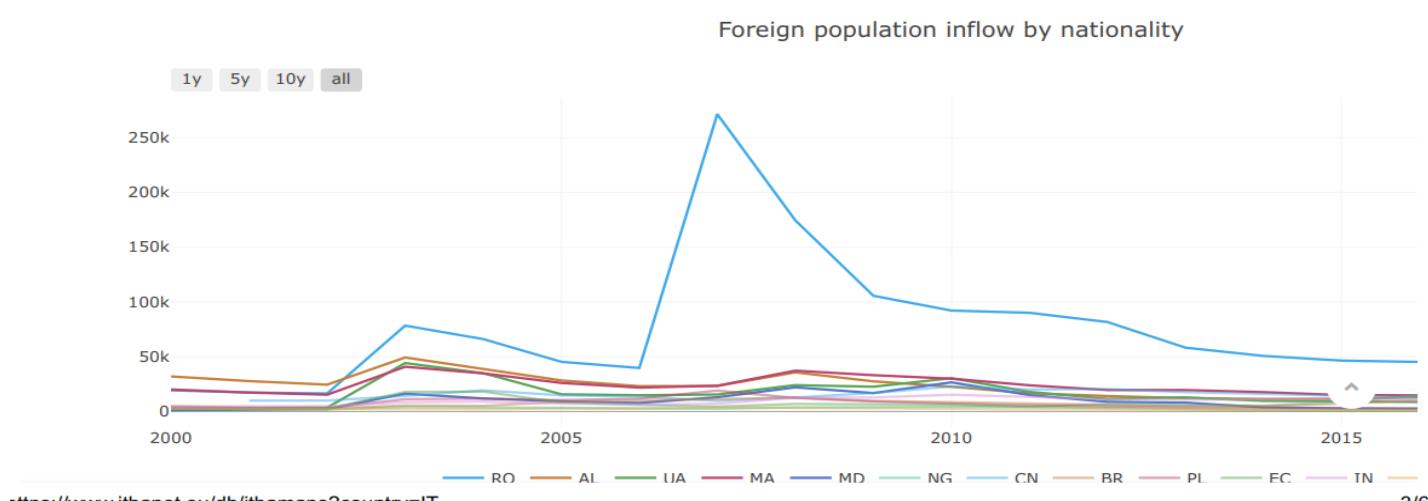
Annexe 03 :Repartition en sous groupes des hemoglobinopathies et des chaines globine alterer .

Migration data

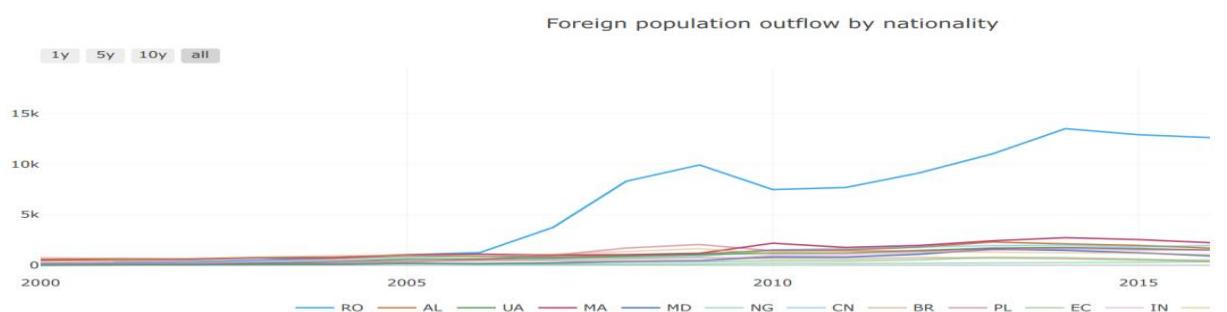


Annexe 04 Nombre de ressortissants de populations étrangères entrant en France selon les années

Migration data



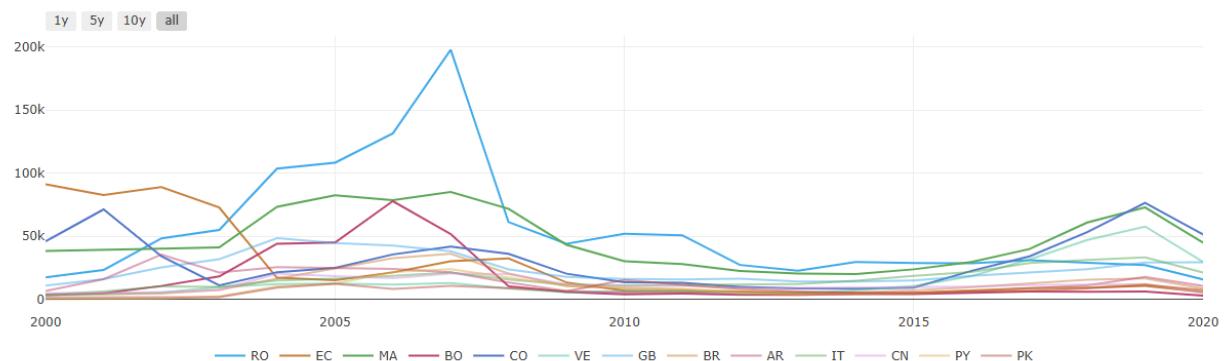
Annexe 05 :Nombre de ressortissants de populations étrangères entrant en Italie selon les années



Annexe 06 :Nombre de ressortissants de populations étrangères sortant en Italie selon les années

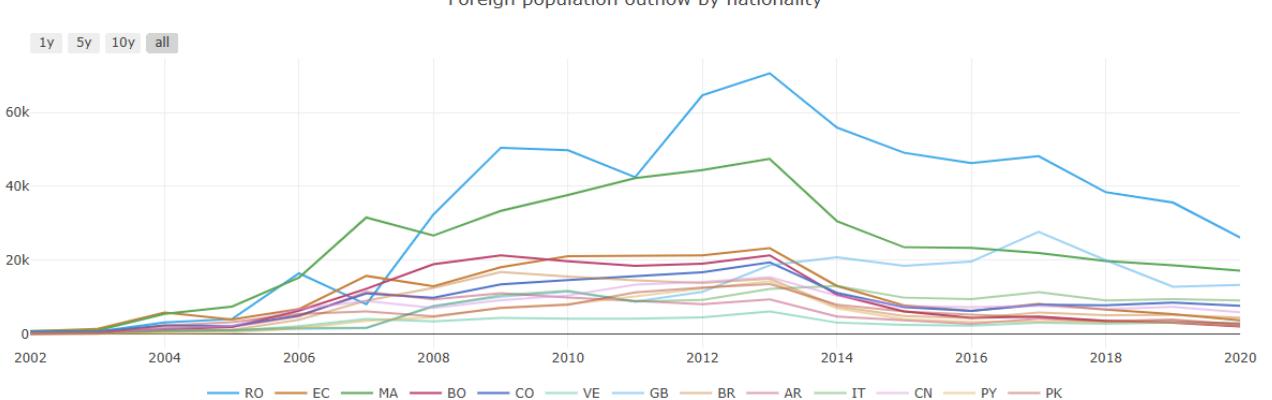
Migration data

Foreign population inflow by nationality

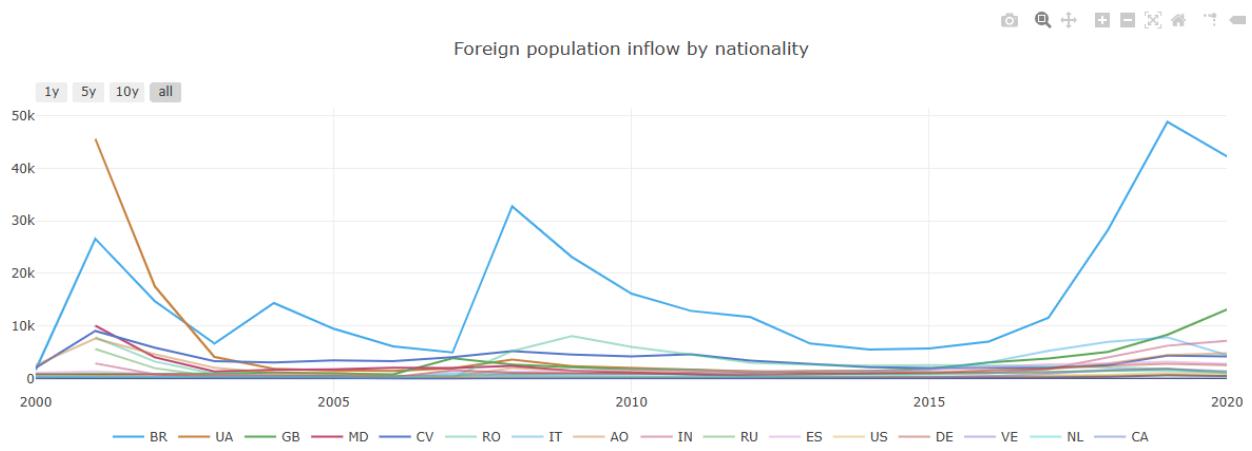


Annexe 07 :Nombre de ressortissants de populations étrangères entrant en Espagne selon les années

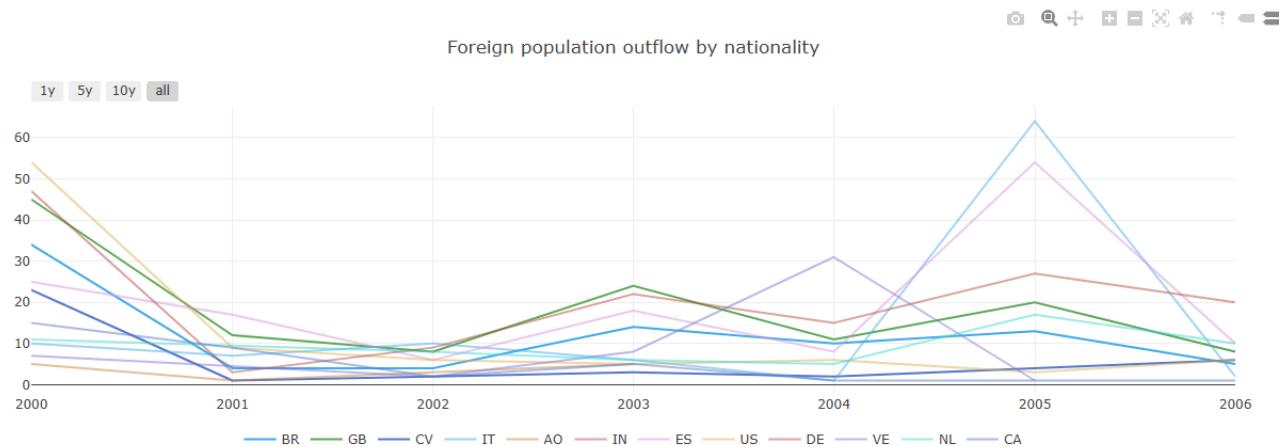
Foreign population outflow by nationality



Annexe08 :Nombre de ressortissants de populations étrangères sortant en Espagne selon les années



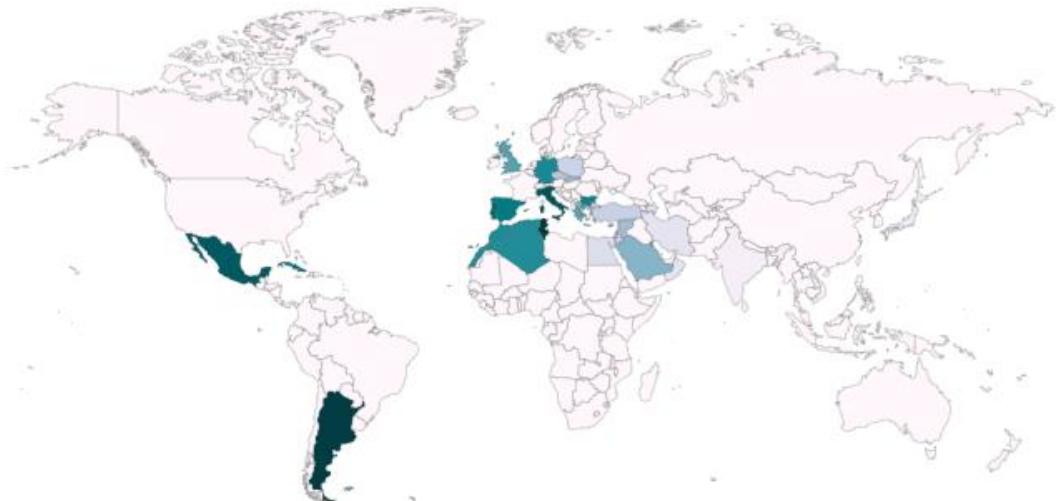
Annexe 09 :Nombre de ressortissants de populations étrangères entrant en Portugal selon les années



Annexe 10 :Nombre de ressortissants de populations étrangères sortant en Portugal selon les années

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of CD 39 CAG>TAG [Gln>STOP]
(created on 28 Jun 2025)



Annexe11 :Repartition de la mutation CD 39 au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

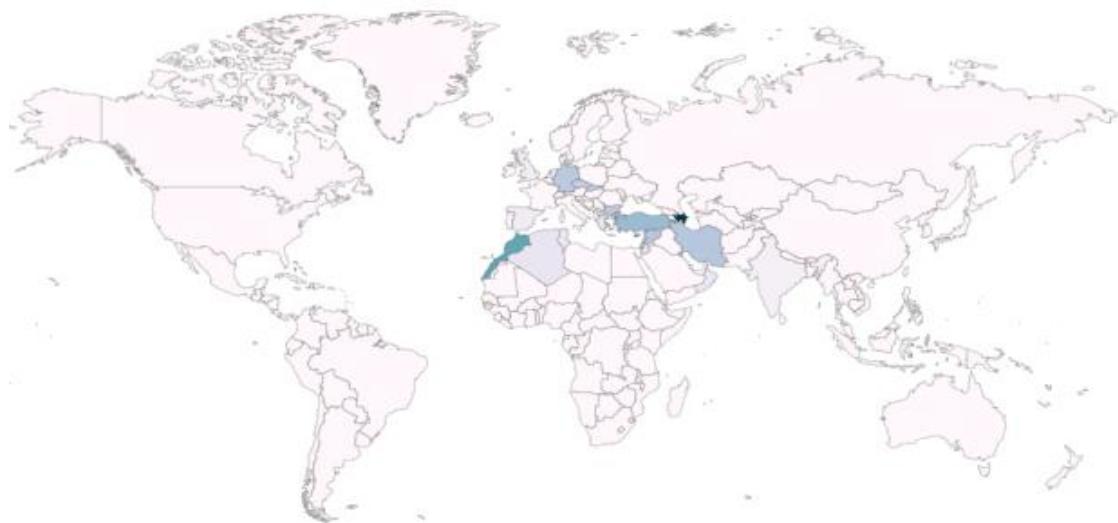
Worldwide distribution of -29 (A>G)
(created on 28 Jun 2025)



Annexe12 : Repartition de la mutation -29 A > G au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

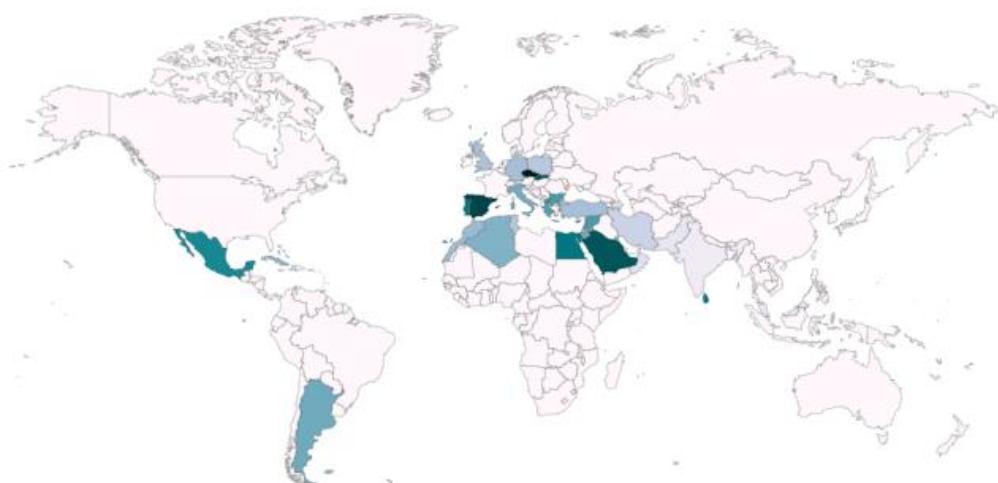
Worldwide distribution of CD 8 (-AA)
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 13 :Repartition de la mutation CD 8 -AA au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of IVS I-1 G>A
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 14 :Repartition de la mutation IVS I-1G>A au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of IVS I-2 (T>G)
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 15 :Repartition de la mutation IVS I-2 T>G au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of IVS I-5 (G>C)
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 16 Repartition de la mutation IVS I-5 G>C au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of IVS I-6 (T>C)
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 17 : Repartion de la mutation IVS I-6 T>C au niveau mondiale

Haemoglobin Epidemiology

Worldwide distribution of IVS I-110 G>A
(created on 28 Jun 2025)



Annexe 18 :Repartition de la mutation IVS I-110 G>A au niveau mondiale

| Région / Hôpital | Période | Cas majeurs | Portage hétérozygote (%) | Consanguinité (%) |
|---|--------------|-------------|--------------------------|-------------------|
| Epidemiological Study on β-Thalassemia in Algeria Grifi et al. | jusqu'à 2017 | 775 | — | 49,3 % |
| CHU Blida (2013–2017) Roufaida HAMDINE et al. | 2013–2017 | 15 | — | 20 % |
| Région de Béjaïa (2001–2017) Youna Bourkeb et Hassina Kahlat | 2001–2017 | 31 | — | 48 % |
| CHU Beni Messous, Alger (2010–2014) Mouna El Fertas | 2010–2014 | — | 15,37 % | — |
| Est algérien (1996–2019) Fatma Oudie et Ouafa Zoghbi | 1996–2019 | 116 | — | 41 % |
| Étude moléculaire, nord-est Algérien (2017/2018) Wissem Abdaoui | 2017–2018 | 60 | — | — |

Annexe 19 : Etudes épidémiologiques régionales sur la β- thalassémie en Algérie .

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB- BLIDA 1
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention de master dans le domaine des sciences de la nature et de la vie

Filière Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

Etude in silico et comparative dans le bassin méditerranéen de la β-thalassémie avec une approche génétique, biologique de quelque cas pour un éventuel conseil génétique.

soutenu le :

Présenté par : BENBELKACEM Melissa et MAKHLOUF Nour El Imene

Devant le Jury :

| Nom | Grade | Lieu | Qualité |
|--------------------|-------|-------|---------------|
| Mme HAMZI W. | MCA | USDB1 | Présidente |
| Mme ZEROUTI K. | MCA | USDB1 | Examinateuse |
| Mr MOHAMED SAID R. | MCA | USDB1 | Promoteur |
| Mme BENHOUNA I. | MCA | USDB1 | Co-Promotrice |

Promotion 2025

ZEROUTI K.

Avis favorable