

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

***Epidémiologie de la béta thalassémie
homozygote diagnostiquée au CHU Blida***

Mémoire de fin d'études

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

Session : Juillet 2018

Présenté par :

- HAMDINE Roufaïda
- AISSANI Soumeïya

Encadré par :

Dr. HADDAD.N

Maitre assistante en hématologie CHU Blida

Devant le jury :

- Présidente : Dr MAHIEDDINE. N Maitre assistante en pédiatrie CHU Blida
- Examinatrice : Dr HAMEL. H Maitre assistante en hématologie CHU Blida
- Examineur : Dr OUZZANI. M.A Assistant en hématologie EPH Boufarik

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصّالحات ..

∞ Remerciements ∞

*Nous adressons d'abord le grand remerciement à notre promotrice **Dr Haddad** pour ses conseils, son aide et ses orientations qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

***Dr Mahieddine, présidente du jury**, vous nous faites un grand honneur et un plaisir en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.*

***Dr Hamel, Dr Ouzzani**, nous vous sommes très reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos compétences scientifiques et vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.*

Nous souhaitons également remercier toute personne qui a aidé à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

Dédicace



Je dédie ce modeste travail :

Aux personnes les plus précieuses de ma vie, à mes très chers parents

Fatima & Farid, aucun dévouement ne serait jamais suffisant pour vous remercier et vous exprimer mon grand amour et ma profonde gratitude pour tout le soutien, la bonté et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Que ce travail soit le fruit de vos sacrifices et prières. Que dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon cher frère Moussaab, à ma chère sœur Israa, je vous exprime à travers ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour.

A celui qui n'a cessé de m'encourager, à celui qui serait toujours présent à mes côtés quand j'en aurais besoin, à mon cher mari et ma moitié Faouzi.

A tous les membres de ma famille, grands et petits, ainsi que les membres de ma belle-famille, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mon binôme Soumeya.

A mes collègues de promotion de pharmacie.

A toute personne qui m'a aidé à la réalisation de ce mémoire,

Je vous dis merci.

Roufaida ♥

Dédicace



Je dédie ce modeste travail :

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman **Kheira** que j'adore, à l'homme qui s'est toujours sacrifier pour me voir réussir, Papa **Mhammed** que Dieu te garde dans son vaste paradis .*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a toujours soutenue sans mesure, qui n'a jamais cessé de m'encourager, et qui a toujours été présent dans mes moments difficiles, mon cher mari **Amine**.*

*A mes chers frères **Mohamed, Abdelhak, Walid** et ma chère sœur **Amel** ainsi mon beau frère **Samir** et mes belles sœurs **Meriem** et **Meriem** sans oublier mes beaux parents **Dalila** et **Ahmed** et toute ma belle-famille, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous .*

*A ma meilleure amie **Hajder**.*

*A mon binôme **Roufaida** et toute la famille **Hamdine**.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Soumeya ♥

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction 1

Partie théorique

Rappel physiologique sur l'hémoglobine

I. Définition 2

II. Structure 2

III. Fonctions 3

IV. Ontogénèse 3

V. Génétique 4

Hémoglobinopathies

I. Définition 7

II. Classification 7

Béta thalassémies

I. Définition 9

II. Génétique 9

II.1 Transmission héréditaire 9

II.2 Bases moléculaires 10

III. Physiopathologie 12

IV. Diagnostic 13

IV.1 Circonstances de découverte 13

IV.1.1 Béta thalassémie homozygote 14

IV.1.2 Béta thalassémie hétérozygote	15
IV.2 Examens d'orientation	15
IV.2.1 Béta thalassémie homozygote	15
IV.2.2 Béta thalassémie hétérozygote	16
IV.3 Diagnostic de certitude	17
IV.3.1 Béta thalassémie homozygote	17
IV.3.2 Béta thalassémie hétérozygote	17
V. Traitement	17
V.1 Transfusion sanguine	18
V.2 Le traitement chélateur du fer	19
V.3 La splénectomie fer	21
V.4 La greffe de cellules souches hématopoïétiques	22
V.5 Traitement en cours de développement	23
V.5.1 La thérapie génique	23
V.5.2 Les inducteurs de l'hémoglobine fœtale	24
V.5.3 .Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine	24
V.5.4 Les agonistes de l'hepcidine	25
V.5.5 HSP70	26
V.5.6 Les inhibiteurs de JAK2	27
VI. Evolution de la bêta thalassémie	28
VII. Prévention	30
VII.2 Le conseil génétique	30
VII.3 Le diagnostic prénatal	30
Partie pratique : Matériel et méthodes	
I. Matériel	32
II. Méthodes	32
Résultats et discussion	
I. Résultats	39

II. Discussion53

Conclusion

Recommandations

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Récapitulatif des stratégies de la chélation du fer	21
2	Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon le sexe	40
3	Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon la consanguinité	41
4	Répartition des malades β thalassémiques majeurs en fonction de leurs examens cliniques	42
5	Valeurs moyennes de l'hémogramme des patients β thalassémiques majeurs par tranche d'âge	43
6	Valeurs moyennes des différentes fractions de l'hémoglobine chez les malades β thalassémiques majeurs	43
7	Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon le rythme transfusionnel	44
8	Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires selon la consanguinité	46
9	Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires en fonction de leurs examens cliniques	46
10	Valeurs moyennes de l'hémogramme des patients β thalassémiques intermédiaires par tranche d'âge	47
11	Valeurs moyennes des différentes fractions de l'hémoglobine chez les malades β thalassémiques intermédiaires	48
12	Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires ayant bénéficié ou non d'une splénectomie	48
13	Liste des membres de familles des malades β thalassémiques homozygotes	52

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Structure tridimensionnelle de la molécule d'Hb adulte	2
2	L'expression des gènes de la globine humaine des premiers stades du développement du fœtus jusqu'à la naissance et la première année de vie	4
3	Structure et organisation des clusters des gènes de globine	5
4	Transmission génétique de la bêta thalassémie	10
5	Les différents types de mutations bêta thalassémiques	11
6	Physiopathologie de la bêta thalassémie	13
7	Aspect du sang périphérique d'une bêta-thalassémie homozygote	16
8	Procédure du développement de la thérapie génique dans la thalassémie	23
9	Correction de l'érythropoïèse inefficace par un médicament, le Sotatercept® qui bloque GDF11	25
10	L'érythropoïèse physiologique et inefficace et le rôle des inhibiteurs JAK2 et les pièges à ligands sur cette dernière	28
11	Différentes complications de bêta thalassémie et leur thérapeutique	29
12	Aspect du sang circulant sur frottis sanguin	34
13	L'aspect sur la plaque d'acétate de cellulose de différentes hémoglobines (photo originale)	36
14	Profil densitométrique normal (photo originale)	37

15	Nombre de sujets atteints de β thalassémie homozygote par année d'étude	39
16	Répartition des malades β thalassémiques homozygotes selon leur origine	40
17	Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon l'âge du diagnostic	41
18	Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires selon l'âge du diagnostic	45
19	Le profil densitométrique (a) et l'aspect sur la plaque d'acétate (à) d'un sujet β^0 thalassémique homozygote (photo originale)	48
20	Le profil densitométrique (b) et l'aspect sur la plaque d'acétate (b') d'un sujet β^+ thalassémique homozygote (photo originale)	49
21	Aspect microscopique des hématies sur frottis d'un β -thalassémique homozygote	50

Liste des abréviations

β : béta

α : alpha

γ : gamma

ζ : sigma

ϵ : epsilon

δ : delta

O₂ : oxygène

CO₂ : dioxyde de carbone

L : litre

ml : millilitre

dl : décilitre

fl : femtolitre

g : gramme

mg : milligramme

pg : picogramme

Kg : kilogramme

Mm³ : millimètre cube

Hb : hémoglobine

HbF : hémoglobine fœtale

HbA : hémoglobine adulte

HBB : hémoglobine béta

2,3 DPG : diphosphoglycérate

GR : globule rouge

VGM : volume globulaire moyen

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

TGMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine

TM : thalassémie majeure

CTF : capacité totale de fixation de la transferrine

CST : coefficient de saturation de la transferrine

RST : récepteur soluble de la transferrine

MCS : multispecies conserved sequences

LCR : locus control region

HSP70 : heat shock protein 70

SMG : splénomégalie

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

CSH : cellules souches hématopoïétiques

GVHD : réaction du greffon contre l'hôte

IMG : interruption médicale de grossesse

NFS : numération et formule sanguine

EP : électrophorèse

PCR : polymerase chain reaction

HPLC : chromatographie liquide à haute performance

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

GH : hormone de croissance

GHRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

MGG : May grünwald- giemsa.

Glossaire

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

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

Poikilocytose : présence de globules rouges déformés.

Hémochromatose : maladie héréditaire ou acquise (post-transfusionnelle) due à une surcharge en fer avec pour conséquence le dépôt de cet élément au niveau de différents organes.

Splénectomie : ablation chirurgicale de la rate.

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

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

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

Récessive : se dit d'un gène qui manifeste son effet seulement s'il existe sur les deux chromosomes de la paire. Un caractère donné est aussi dit « récessif ».

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

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

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



Introduction

Les hémoglobinopathies sont les maladies génétiques héréditaires les plus communes dans le monde. [1] Près de 5 % de la population mondiale sont porteurs d'un gène de l'hémoglobine pathologique. Chaque année, environ 300 000 nourrissons naissent avec des syndromes thalassémiques (30%) ou une anémie drépanocytaire (70%). [2]

On distingue schématiquement deux types d'anomalies de l'hémoglobine : les anomalies qualitatives (variants de l'Hb) et les anomalies quantitatives représentées principalement par les thalassémies. [3]

La β -thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus fréquente avec une incidence mondiale estimée à 40 000 naissances par an, principalement dans les pays de la méditerranée, du Moyen Orient et de l'Asie du Sud. [4]

Asymptomatique à l'état hétérozygote, elle se traduit à l'état homozygote par une anémie plus ou moins sévère et une surcharge martiale. Non prise en charge, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance. [5]

En Algérie, la β thalassémie représente une réalité car près de 2% de la population en est atteinte. Elle doit être considérée comme un problème de santé publique et bénéficier d'investigations pour une meilleure maîtrise de son traitement et de ses facteurs de risque.

D'après des enquêtes nationales, 250 naissances par an de thalassémie homozygote sont enregistrées à Alger et à Annaba. [6]

Notre étude a pour objectifs :

- Déterminer l'incidence de la bêta thalassémie homozygote diagnostiquée au CHU Blida.
- Etudier le profil clinico-biologique des malades majeurs et intermédiaires entre Janvier 2013 et Décembre 2017.
- Réfléchir sur un programme préventif : dépistage des hétérozygotes.



Partie théorique

I. Définition :

L'hémoglobine, constituant majeur du globule rouge appartient à la famille des pigments respiratoires qui sont des macromolécules protéiques fixant réversiblement l'oxygène. [7]

II. Structure :

L'hémoglobine est une protéine tétramérique constituée de 4 sous-unités de globine semblables 2 à 2. Les chaînes de globine appartiennent, pour les unes, à la famille α et pour les autres, à la famille β . Chaque globine a une structure globulaire compacte ménageant une poche dans laquelle vient se nicher une molécule d'hème. Il s'agit d'une protoporphyrine maintenant en son centre un atome de fer sous forme réduite (Fe^{++}) qui permet de fixer l'oxygène. [8]

Les chaînes α et β sont assemblées entre elles par des liaisons fortes (liaisons $\alpha 1\beta 1$ et $\alpha 2\beta 2$) responsables de la stabilité de la molécule, et par des liaisons faibles (liaisons $\alpha 1\beta 2$ et $\alpha 2\beta 1$) jouant un rôle dans le processus de transition allostérique. [9]

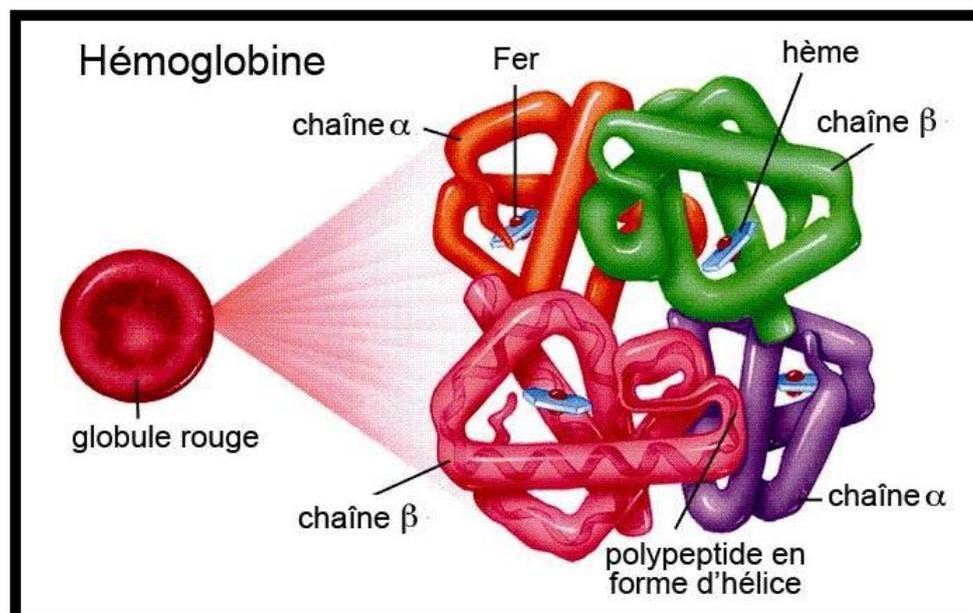


Figure 1 : Structure tridimensionnelle de la molécule d'Hb adulte [10]

III. Fonctions :

La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène (O_2) des poumons vers les tissus périphériques et le dioxyde de carbone (CO_2) dans le sens inverse. [11]

L'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 est diminuée par le CO_2 (effet Haldane), par un pH bas (l'effet Bohr) et ainsi par 2,3-DPG (diphosphoglycerate), produit de la glycolyse qui stabilise la forme désoxygénée. Molécule amphotère (basique par carbamylation et acide en se déprotonant), ce caractère apporte à l'hémoglobine un pouvoir tampon important étant donné sa concentration d'environ 150 g/L. [12]

IV. Ontogénèse :

Différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours de la vie. Elles se distinguent par la nature des chaînes qui les constituent. [8] Chez l'homme, au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutations (ou switch) coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la seconde avec celui de la vie fœtale à la vie adulte :

À l'âge embryonnaire, trois types d'Hb sont présents grâce à deux types de chaînes α et deux types de chaînes β : Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), l'Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) et l'Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$).

Au cours de la période fœtale, l'HbF est le constituant principal, il est détectable à partir de la 5^{ème} semaine de la vie embryonnaire. Cette fraction d'Hb constituée de deux chaînes α et deux chaînes γ . Les chaînes gamma sont progressivement remplacées par les chaînes bêta de l'adulte. [13]

À partir de la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, la synthèse d'HbF décline au profit de l'HbA, si bien qu'à la naissance le pourcentage d'HbA est de 15 à 30 %. Le switch est effectué à 90 % à 6 mois et à 95 % à 1 an. Il se termine vers 5-6 ans avec une concentration résiduelle

d'HbF de 0,1 à 1 %.

La composition normale définitive de l'Hb est : HbA ($\alpha_2\beta_2$, environ 97 %), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$, 2,2 à 3,2 %), et une proportion d'HbF ($\alpha_2\gamma_2$ < 1 %) caractéristique de l'adulte. [14]

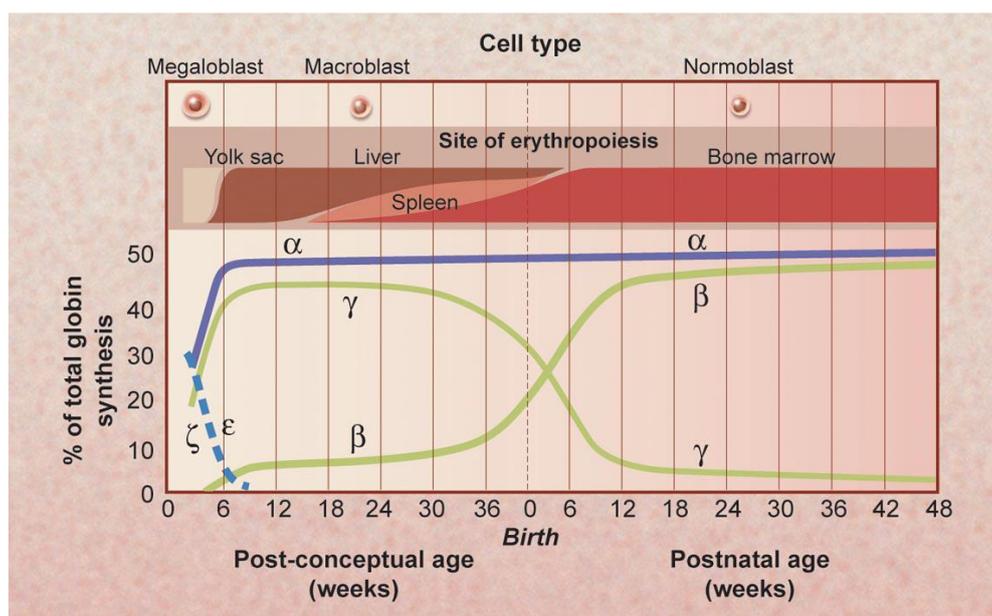


Figure 2 : l'expression des gènes de la globine humaine des premiers stades du développement du fœtus jusqu'à la naissance et la première année de vie [15]

V. Génétique :

Deux familles de gènes « Cluster » contrôlent l'expression des chaînes de globine : le cluster alpha et le cluster bêta. Dans ces 2 familles, l'ordre des gènes sur le chromosome de 5' en 3' est le même que celui de leur expression au cours du développement.

Le cluster alpha, situé sur le chromosome 16, proche de la région télomérique (16p13.3), comporte trois gènes fonctionnels : un gène embryonnaire ζ (HBZ) et deux gènes exprimés dès la vie fœtale α_2 (HBA2) et α_1 (HBA1).

Entre 25–65 kb en amont des gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$, se situent 4 régions non codantes hautement conservées : « multispecies conserved sequences » (MCS-R1 à –R4), qui contrôleraient l'expression des gènes du cluster alpha. À l'heure actuelle, seul MCS-R2 (connu aussi comme HS-40) a été démontré comme essentiel à l'expression des gènes α .

Le cluster bêta, situé sur le chromosome 11, comporte 5 gènes fonctionnels : un gène embryonnaire ϵ (HBE1), deux gènes fœtaux γ^G et γ^A (HBG2 et HBG1) et deux gènes adultes δ et β (HBD et HBB). De façon similaire à la famille des gènes α , en amont des gènes se situe un site régulateur sensible à l'ADNase : LCR « locus control region » jouant un rôle primordial dans le contrôle de l'expression des gènes de la famille β au cours du développement. [16]

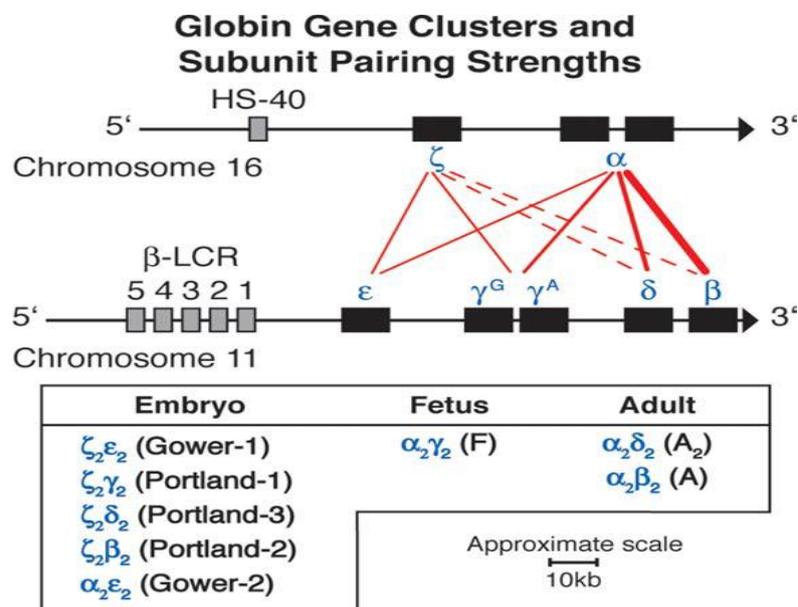


Figure 3 : structure et organisation des clusters des gènes de globine [17]

Les chaînes α sont codées par 4 gènes (dupliqués), et les chaînes β par 2 gènes (non dupliqués). De façon indépendante de ce nombre de gènes, les chaînes alpha et bêta sont produites en même quantité. [18] Les gènes à l'origine de l'expression de l'HbA sont donc : les gènes alpha présents en 4 exemplaires (chaque gène est responsable de la synthèse d'environ 25 % des chaînes α) et les gènes bêta présents en 2 exemplaires (chaque gène est responsable de la synthèse d'environ 50 % des chaînes β). [9]

I. Définition :

Les hémoglobinopathies correspondent aux pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine. Elles sont responsables de la majorité des hémolyses corpusculaires constitutionnelles du globule rouge. Ces affections ont une fréquence variable selon les régions, mais sont parfois de manière sélective rencontrées dans certaines races. [19]

La différence est physiopathologique plus que génétique car les mêmes anomalies moléculaires sont le plus souvent rencontrées dans différentes pathologies. La transmission est dans la très grande majorité des cas de type autosomique récessive. [16]

II. Classification :

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

1. Les anomalies de structure de la protéine : responsables d'anémies, plus rarement de polyglobulie ou de cyanose. C'est dans cette catégorie que se situe la drépanocytose par exemple. [7] Ainsi, on distingue :

- **Les variants de surface :** silencieux pour la majorité, ils touchent des résidus polaires qui maintiennent la molécule en solution et ne sont impliqués dans aucune fonction majeure.

- **Les mutations affectant des résidus à l'intérieur de la molécule :** ces désordres peuvent être observés sur différents niveaux :

- * **Mutations de la poche de l'hème :** la mutation de la poche de l'hème provoque la modification des propriétés de l'Hb qui, en perdant son hème, devient instable entraînant une anémie hémolytique. Enfin, l'affinité pour l'O₂ peut être modifiée ce que traduit une polyglobulie (affinité augmentée) ou une cyanose (affinité diminuée).

- * **Mutations des zones de contact :** des mutations peuvent toucher les zones de contact entre sous-unités. Les résidus du contact $\alpha 1\beta 1$ étant responsables de la stabilité de la molécule,

leur mutation se traduira par une Hb instable et une anémie hémolytique. Ceux du contact $\alpha 1\beta 2$ étant le siège de la transition allostérique, une anomalie dans leur région produit une Hb à affinité modifiée pour l'oxygène.

*** Mutations de la cavité centrale :** quelques mutations ont été décrites, touchant les résidus de la cavité centrale, extrémité des chaînes polypeptidiques impliquée dans les ponts salins qui stabilisent la forme désoxygénée de la molécule, sites de fixation du 2,3-DPG. Chez ces variants, l'affinité pour l'oxygène est le plus souvent augmentée. [20]

2. Les anomalies de synthèse des chaînes de globine : ce sont d'une part les syndromes thalassémiques (α thalassémies dues à un déficit de synthèse des chaînes α , et les β thalassémies résultant d'un déficit de synthèse des chaînes β) et d'autre part les persistances héréditaires de l'hémoglobine fœtale.

Les deux types d'anomalies peuvent être intriqués : ce sont par exemple les syndromes thalasso-drépanocytaires. [7]

I. Définition :

La thalassémie a été découverte par Cooley et Lee en 1925. Cette maladie, initialement décrite dans le bassin méditerranéen (Italie) d'où ce terme qui est dérivé des mots grecs «thalassa» (sea) et «haema» (blood), aujourd'hui elle est répandue dans plusieurs régions du monde : le sud-est européen, l'Afrique tropicale et subtropicale, le Moyen-Orient et le sud-est asiatique. [21]

La β -thalassémie est une anémie hémolytique de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par la réduction (β^+ thalassémie), ou l'absence (β^0 thalassémie) de production de la chaîne β -globine. [22] Elle se traduit par des phénotypes variables allant de l'anémie grave aux individus cliniquement asymptomatiques. [23]

Elle comprend trois formes principales : la thalassémie majeure (« Anémie de Cooley » ou « Anémie méditerranéenne »), la thalassémie intermédiaire et la thalassémie mineure (« Porteurs de β -thalassémie » ou « Trait β -thalassémique » ou « β -thalassémie hétérozygote »). [24]

II. Génétique :

II.1 Transmission héréditaire :

La β -thalassémie se transmet selon le mode autosomique récessif. Les parents d'un enfant atteint sont obligatoirement hétérozygotes et portent une seule copie du gène muté de la β -globine. À la conception, chaque enfant issu de parents hétérozygotes a 25% de chances d'être atteint (homozygote), 50% de chances d'être porteur asymptomatique (hétérozygote) et 25% de chances d'être sain et non porteur. [25]

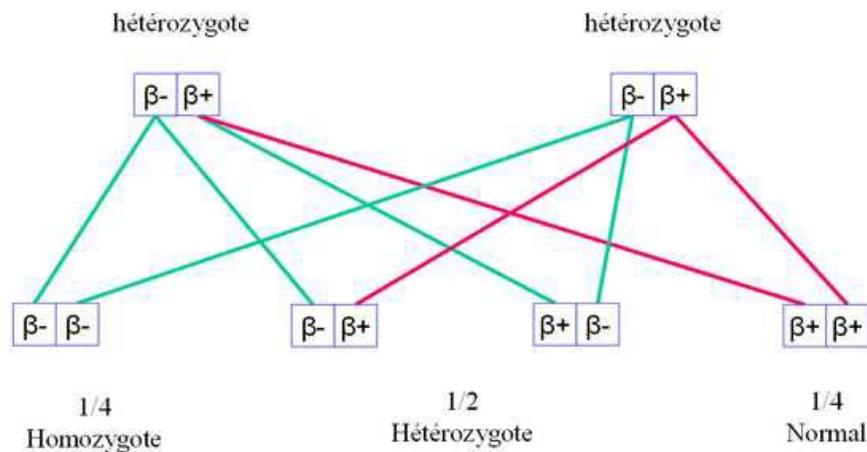


Figure 4 : Transmission génétique de la bêta thalassémie [26]

II.2 Bases moléculaires :

Plus de 300 mutations touchant la synthèse des chaînes β globine ont été décrites. Pour la grande majorité, ce sont des mutations ponctuelles. Les petites délétions limitées à HBB et les larges délétions concernant tout le cluster β sont très rares. [27]

On distingue des mutations qui abolissent totalement la synthèse d'Hb A : mutations β° thalassémiques, de celles qui diminuent le taux de synthèse : mutations β^+ thalassémiques qui peuvent donner naissance aux 3 types d'allèles β thalassémiques en fonction de leur localisation :

- **Mutations β° thalassémiques :** Il s'agit principalement des mutations touchant le codon d'initiation ou les sites d'épissage (deux premières ou dernières bases d'un intron). Dans le premier cas, l'étape de transcription sera complètement abolie ; dans le second, c'est l'épissage du pré-ARNm β globine qui sera caractérisé par l'absence des séquences consensus d'épissage en début ou en fin d'exon. Les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes entraînant un décalage du cadre de lecture (FAUX-SENS) donnent également naissance à des

allèles β^0 thalassémiques mais uniquement quand ces anomalies touchent les deux premiers exons du gène. [28]

- **Mutations β^+ thalassémiques** : Il s'agit souvent des mutations au niveau des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motif CACCC) conduisant à une diminution de la fixation des facteurs de transcription (mais pas nulle), ou au niveau des séquences 5', 3' non traduites (la queue poly A). D'autres mutations faux-sens sont également observées et entraînent des anomalies sur les chaînes de globine. [29]

- **Mutations β thalassémiques dominantes** : elles sont relativement rares mais très importantes à diagnostiquer car elles sont associées à une expression clinique relativement sévère, même à l'état hétérozygote, en raison de la composante hémolytique associée. Il s'agit typiquement de mutations faux-sens ou 'frame-shift' au niveau de l'exon 3 du gène *HBB*. [27]

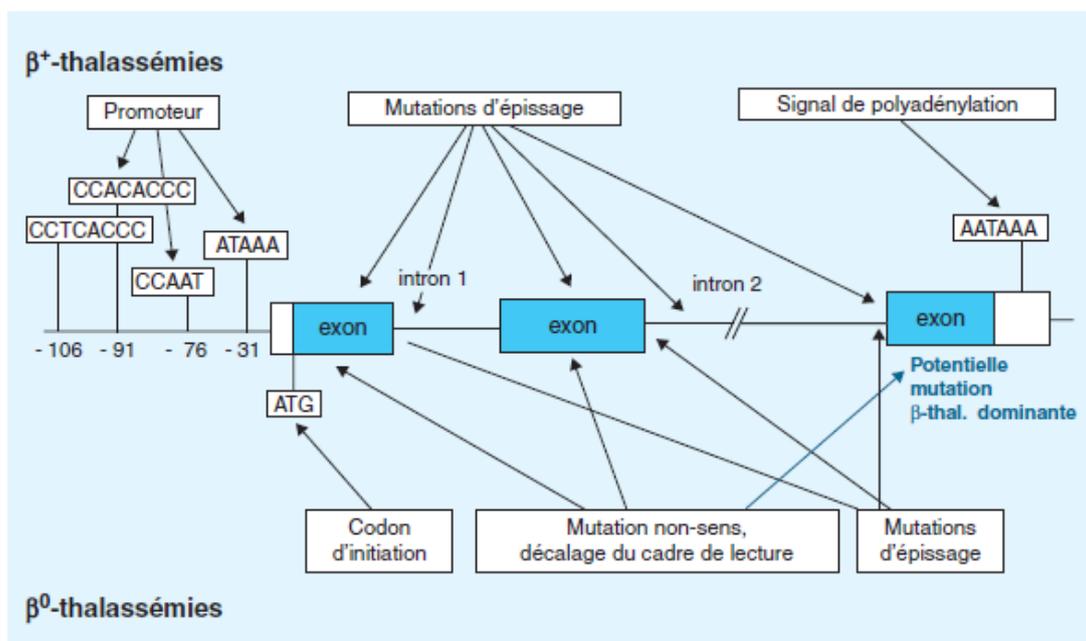


Figure 5 : les différents types de mutations bêta thalassémiques [30]

III. Physiopathologie :

Physiologiquement, les globines β et α sont synthétisées en quantité équivalente, afin qu'une globine en particulier ne soit pas excédentaire après formation du tétramère $\alpha_2\beta_2$ de l'HbA. Lorsque le taux de chaînes β est nul ou diminué, l'équilibre est rompu, un excès proportionnel de chaîne α est donc observé. [31]

Dans la bêta thalassémie, les chaînes α en excès sont incapables de former un tétramère stable et précipitent dans les érythroblastes, aboutissant à leur destruction précoce et massive à la fois dans la moelle osseuse mais aussi dans les sites extra-médullaires (en périphérie), ce qui provoque une érythropoïèse inefficace, caractéristique principale de la β thalassémie. [32]

L'anémie s'accompagne d'une hyperproduction d'érythropoïétine entraînant une hyperplasie érythroïde dont les conséquences potentielles sont une splénomégalie, des déformations des os et du squelette, une ostéoporose et dans certains cas la survenue de masses extra médullaires.

La dysérythropoïèse est aussi associée à une augmentation de l'absorption du fer, via principalement une augmentation de l'absorption intestinale consécutive à une inhibition de la synthèse d'hepcidine (peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie qui joue un rôle central dans l'homéostasie martiale). [31] Ainsi, l'anémie de la β thalassémie homozygote aura une composante centrale (l'érythropoïèse inefficace en est le fait majeur), une composante hémolytique et une composante d'hémodilution (liée à l'hépatosplénomégalie). L'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production d'Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). Les formes hétérozygotes sont peu symptomatiques et l'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production de l'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$). [33] La physiopathologie de la bêta thalassémie est résumée dans la figure 5.

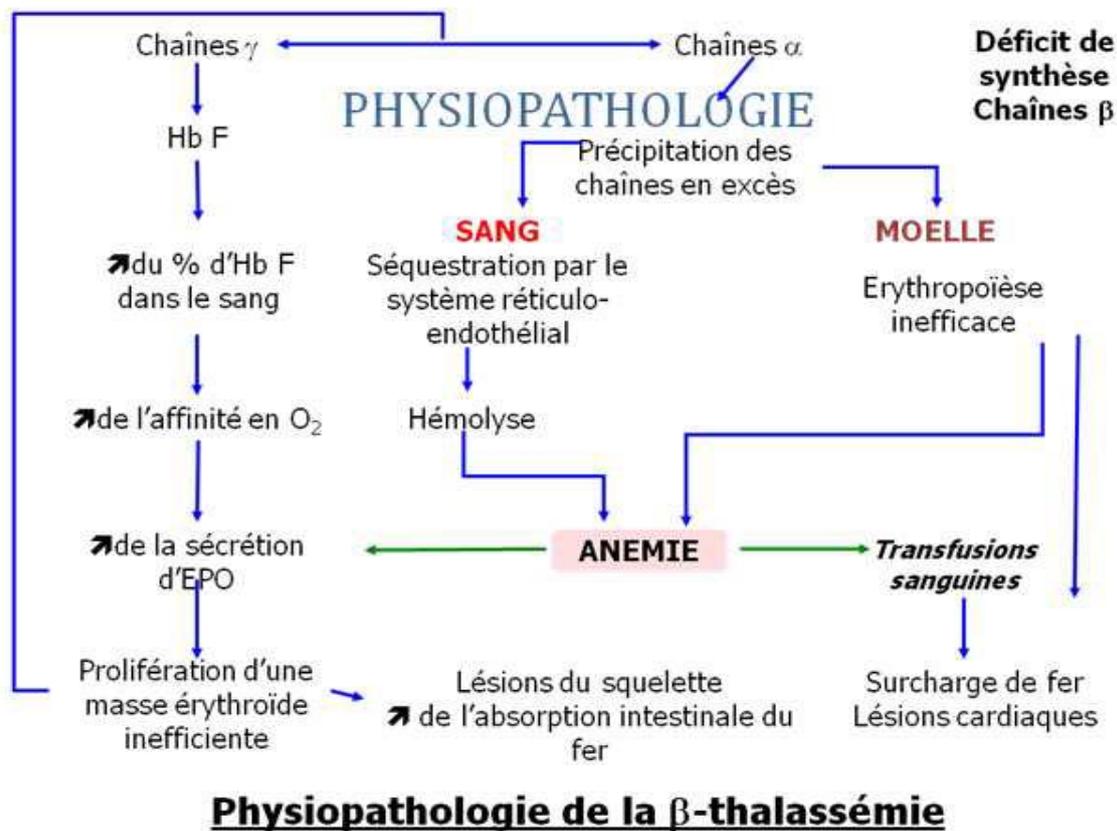


Figure 6 : physiopathologie de la bêta thalassémie [34]

IV. Diagnostic :

IV.1. Circonstances de découverte :

Différentes formes de thalassémie se distinguent en fonction de la sévérité de la présentation clinique. Les manifestations dépendent principalement du degré d'altération des gènes β . Ainsi, une personne atteinte de bêta-thalassémie peut, soit produire des chaînes bêta en quantité réduite, soit n'en produire aucune, ce qui donnera des symptômes beaucoup plus sévères et précoces.

IV.1.1. Bêta-thalassémie homozygote :

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

❖ **Forme majeure :**

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

L'âge de présentation est la première année de vie entre 6 et 24 mois ou plus tard dans les formes plus modérées. Les enfants ne se développent pas, n'ont pas un poids normal, présentent une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie qui est souvent volumineuse, une hépatomégalie, une lithiase pigmentaire ; des déformations osseuse, faciès mongoloïde, des problèmes graves d'occlusion dentaire ou guérissent difficilement après un épisode infectieux. [35]

❖ **Forme intermédiaire :**

Dans la bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes β sont altérés, mais ils permettent tout de même la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite. Les symptômes sont donc beaucoup moins importants que dans l'anémie de Cooley. L'anémie est assez bien tolérée par les malades. Les signes apparaissent après l'âge de 2 ans (parfois beaucoup plus tard) et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines tous les mois. Cependant, l'anémie peut s'aggraver brutalement, en cas d'infection par exemple, et nécessiter alors une transfusion. Les calculs biliaires sont fréquents. Les enfants ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète. La splénomégalie est très fréquente. Une sensation de lourdeur ou d'inconfort ressemblant à un poids dans le ventre peut apparaître. Il faut souvent retirer la rate par chirurgie (splénectomie). [36]

IV.1.2. Bêta-thalassémie hétérozygote :

Dans la forme hétérozygote, appelée également trait β -thalassémique ou thalassémie mineure, il n'existe aucune traduction clinique ; les anomalies sont uniquement constatées sur l'hémogramme et l'électrophorèse de l'hémoglobine mais c'est un potentiel transmetteur du déficit. Les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants. Ils n'ont pas de signes cliniques d'anémie ; exceptionnellement, une splénomégalie discrète est constatée. Aucune précaution ou traitement particulier n'est à envisager chez les sujets porteurs d'un trait thalassémique. La seule démarche utile est l'enquête familiale, afin d'identifier les couples dont les deux membres seraient porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique. [37] Elle peut se révéler aussi lors d'un hémogramme demandé par une autre pathologie ainsi lors d'un dépistage systématique dans un but épidémiologique. [38] [39]

IV.2 Examens d'orientations :

IV.2.1. Bêta-thalassémie homozygote :

❖ Forme majeure :

L'hémogramme montre une anémie profonde : Hb < 7g/dl (entre 5 et 6g/dl), une microcytose avec un VGM < 65 fl, une hypochromie avec un TCMH < 25 pg et une réticulocytose voisinant les 120 000 éléments /mm³. [40]

Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose, une poïkylocytose, des ponctuations basophiles fréquentes, des hématies en cibles (10 à 15%), une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100 000 éléments /mm³. [40][41]

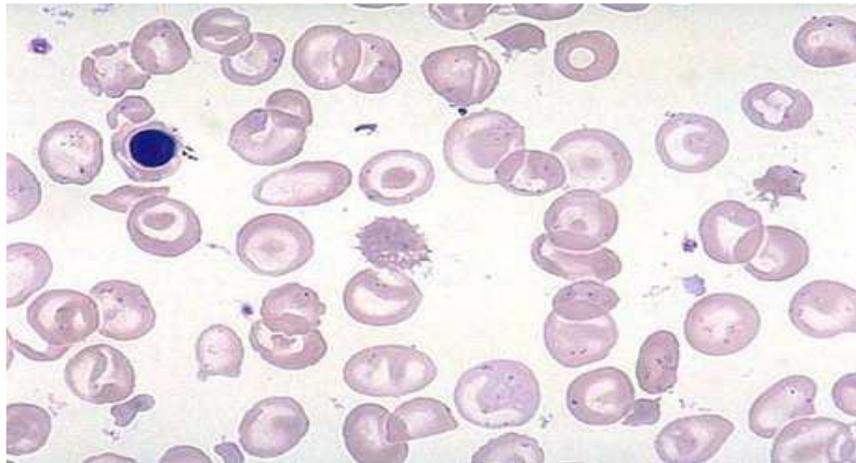


Figure 7 : Aspect du sang périphérique d'une béta-thalassémie homozygote [42]

❖ **Forme intermédiaire :**

Une anémie modérée est envisagée avec un taux d'Hb compris entre 7 et 9 g/dl qui peut s'aggraver lors d'une infection, une grossesse ou une carence en folates. [35] [39]

IV.2.2. Béta-thalassémie hétérozygote :

On retrouve une anémie modérée, le plus souvent une pseudo polyglobulie hypochrome microcytaire très évocatrice, avec aniso-poïkilocytose, le taux d'hémoglobine est légèrement diminué (rarement < 9 g/dl). Les réticulocytes pouvant être légèrement augmentés, mais fréquemment dans les limites normales. La sidérémie est normale. [43]

IV.3 Diagnostic de certitude :

IV.3.1 Béta thalassémie homozygote :

IV.3.1.1 Forme majeure :

L'étude de l'hémoglobine permet le diagnostic. Le pourcentage d'HbF est constamment très augmenté pour l'âge (50 % à 98 %), il persiste (β^+) de l'HbA (5% à 45 %), ou non (β^0), le pourcentage d'HbA₂ est souvent bas dans les formes β^0 , élevé dans les formes β^+ . [40][44]

IV.3.1.2 Forme intermédiaire :

L'HbA est absente (β^0) ou diminuée (β^+), Il y a une augmentation significative de l'HbF, alors que le taux d'HbA₂ est moyennement augmenté. [8]

IV.3.2 Béta thalassémie hétérozygote :

Le diagnostic repose sur l'augmentation significative de l'HbA₂, de l'ordre de 3,8 à 5,5%. Le taux d'HbF est variable. [45]

V. Traitement :

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique permettant de corriger les défauts structuraux des hématies thalassémiques. On n'a à utiliser qu'une thérapeutique palliative. [46] Le choix du traitement est influencé par l'âge du malade, la sévérité de la maladie et la réaction aux traitements. [36]

Il existe schématiquement deux approches :

- **Approche symptomatique** : qui comporte : la transfusion des GR, traitement de la surcharge en fer et la splénectomie.
- **Approche curative** : Chez les homozygotes majeurs : greffe allogénique de cellules souches pendant la petite enfance. [47]

Dans les formes majeures, le principal objectif du traitement est de corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse inefficace par un régime transfusionnel adapté, pour assurer à la fois une croissance staturo-pondérale et une vie normale. Dans les formes intermédiaires, la prise en charge est moins bien définie et l'intensité du traitement sera adaptée à la sévérité plus ou moins importante de la maladie. L'objectif principal sera d'améliorer l'anémie ou les signes de dysérythropoïèse. [48]

V.1 Transfusion sanguine :

Les patients atteints de thalassémie majeure sont dépendants de la transfusion, mais ce n'est pas le cas dans la thalassémie intermédiaire. Le choix thérapeutique le plus difficile à faire lors du traitement d'un patient atteint de thalassémie intermédiaire est de savoir s'il faut ou non initier un programme de transfusion chronique. [49]

Les transfusions de CG sur une base régulière en bêta-thalassémie visent à supprimer la réponse érythropoïétique induite par l'hypoxie tissulaire. [50] Il convient également de noter que le régime de transfusion initié dans l'enfance pour favoriser la croissance peut être interrompu après la puberté. Les patients atteints de thalassémie majeure doivent recevoir des transfusions sanguines périodiques et à vie environ toutes les trois semaines pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9,5 g / dl et maintenir une croissance normale.

V.2 Le traitement chélateur du fer :

Puisque le corps n'a aucun moyen efficace pour éliminer effectivement le fer, la seule façon d'éliminer l'excès du fer est d'utiliser des chélateurs du fer. Le progrès majeur dans l'amélioration de la survie et la réduction des complications a été l'introduction de l'agent chélatant « déféroxamine », utilisé en perfusion sous-cutanée. Deux chélateurs oraux, « déféripone » et « déférasirox » sont récemment devenus disponibles, rendant la thérapie plus facile et plus efficace. La conformité, bien qu'améliorée par le passage à la thérapie orale, reste un problème et constitue le principal obstacle à la prévention efficace de la surcharge en fer. Les chélateurs actifs par voie orale semblent être plus efficaces pour accéder au pool du fer chélatant des cardiomyocytes, pour lier le fer labile et pour atténuer la formation d'espèces réactives de l'oxygène. [51] D'autres études ont montré que le traitement combiné est associé à un risque de mortalité plus faible. [52]

○ **La déféroxamine (DFO) :**

La chélation par Desféral® commence généralement entre 2 et 4 ans, après la transfusion de 20-25 unités de CCG avec un taux de ferritine sérique à 1000 ng / dL. En sous-cutanée ou en intraveineux, la dose initiale recommandée est de 30-40 mg / kg /jour tous les jours à raison de 5 à 7 jours par semaine chez les patients thalassémiques régulièrement transfusés. L'efficacité de la chélation peut être relativement faible au cours des premières années et peut justifier une escalade progressive de la dose quotidienne à 60 mg /kg surtout chez les adolescents. [53] [54]

La tolérance générale du traitement est bonne, cependant, des atteintes neuromusculaires sont décrites, principalement chez les patients peu surchargés, recevant de fortes doses. L'administration par voie veineuse à fortes doses peut entraîner une détresse respiratoire

probable. Des réactions locales aux points d'injections sous-cutanées sont fréquentes. Les réactions anaphylactiques, plus rares, peuvent être traitées par désensibilisation. [55] [56]

- **La défériprone (DFP) :**

Les premières études cliniques sur l'efficacité du DFP ont été encourageantes, indiquant que le DFP est capable d'éliminer rapidement le fer intracellulaire, et la plus récente étude suggère son efficacité dans l'élimination du fer cardiaque, l'amélioration de la fonction cardiaque et la prévention des maladies cardiaques induites par le fer.

Ferriprox[®] est administré par voie orale. La dose quotidienne recommandée est de 75 mg / kg/jour, qui peut être augmenté à 100 mg / kg/jour. [53]

Des douleurs articulaires et des troubles digestifs apparaissent dans environ 20% des cas et imposent un arrêt du traitement. [57] En outre, l'inconvénient majeur de Ferriprox[®] semble être son incapacité à enrayer le développement de la fibrose hépatique chez les malades surchargés, même lorsque la teneur hépatique en fer diminue. [58]

- **Le déférasirox (DFX) :**

Exjade[®] est un chélateur hautement bio disponible, approuvé en 2005 pour une utilisation chez les patients avec une surcharge en fer post transfusionnelle.

En raison de sa dose-dépendante de sa demi-vie qui est de 12 à 18 heures, il peut être pris une fois par jour par voie orale. Une prise unique à raison de 20 à 30 mg/kg /jour est recommandée.

L'efficacité est liée aux doses de DFX, elles même liées à l'administration du fer lors des transfusions, donc certains patients peuvent bénéficier de l'escalade de la dose à 40 mg/kg/jour. Une amélioration de la fonction cardiaque a été démontrée avec le déférasirox.

Il est cliniquement bien toléré, de rares troubles digestifs ou cutanés ont été rapportés. Une augmentation progressive et inexpliquée des transaminases, de la créatinine sérique ou une symptomatologie gastro-intestinale progressive nécessitent l'arrêt du traitement. [56]

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

Tableau 1 : Récapitulatif des stratégies de la chélation du fer [59]

V.3 La splénectomie :

La splénectomie totale est indiquée quand les besoins transfusionnels dépassent 200ml/kg/an (concentrés de globules rouges à 75% d'hématocrite) empêchant ainsi la thérapie de chélation du fer, ou en cas de signes nets d'hypersplénisme (splénomégalie symptomatique, cytopénie). [60]

Un traitement associé par l'aspirine à faible dose est prescrit lorsque la thrombocytose post-splénectomie est marquée, et une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire

(HBPM) dans les situations à risque. Du fait du risque infectieux, qui présente la deuxième cause de mortalité des patients thalassémique, la prévention des infections invasives à germes encapsulés, en particulier à pneumocoques (vaccination et traitement prophylactique prolongé par pénicilline V) est effectuée. Des infections graves à *Klebsiella* et *Escherichia coli* ont également été rapportées. [61]

V.4 La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) :

Elle reste actuellement et en pratique courante le seul traitement curatif de la béta thalassémie majeure. La probabilité de survie sans maladie est de l'ordre de 85 % pour les enfants transplantés avec un donneur HLA-identique intrafamilial. [62]

Le succès ou l'échec d'une greffe de moelle osseuse ou CSH est en relation avec les conditions cliniques de la pré transplantation, notamment la présence d'une hépatomégalie, d'une fibrose portale et d'une accumulation importante du fer. Si absence de ces trois facteurs de risque, la survie sans maladie dépasse 90%. Elle s'approche de 60% en leur présence.

La greffe de sang de cordon d'un donneur intrafamilial offre une bonne probabilité d'un succès thérapeutique avec un faible risque d'une réaction du greffon contre l'hôte GVHD. [63] La toxicité potentielle (hépatique en particulier) chez le nourrisson, un traitement immunosuppresseur administré lors de la préparation à la greffe incite plutôt à réaliser la transplantation à partir de l'âge de 2 ans. Chez un grand enfant ou un jeune adulte, l'importance et le retentissement de la surcharge en fer seront évaluées par une ponction-biopsie hépatique afin de mieux définir les chances de succès de la greffe. [59]

V.5 Traitement en cours de développement :

V.5.1 La thérapie génique :

Une autre possibilité de traitement curatif en cours d'étude est la thérapie génique. [64] cette idée est émergée en 1978 à Los Angeles, Californie aux états unis faisant partie d'un plan de traitement des hémoglobinopathies. [65]

Cette technique consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques du patient thalassémique, à introduire dans ces cellules un gène thérapeutique qui code une forme fonctionnelle de la β -globine à l'aide d'un vecteur rétroviral (lentivirus) et de les réinjecter au malade par voie intraveineuse.

Cette méthode surmonte la greffe de moelle osseuse du fait qu'il n'y a presque aucun obstacle immunologique. Ainsi, un très grand nombre de patients est potentiellement éligible à ce traitement. [66] Les empêchements à cette thérapie étant la nécessité d'améliorer l'efficacité du transfert de gène, réguler et maintenir l'expression du gène introduit, et l'insérer dans un site non-oncogénique. [64][67] Néanmoins, les essais cliniques sont encore en progrès et plusieurs patients semblent avoir été traités successivement. [68]

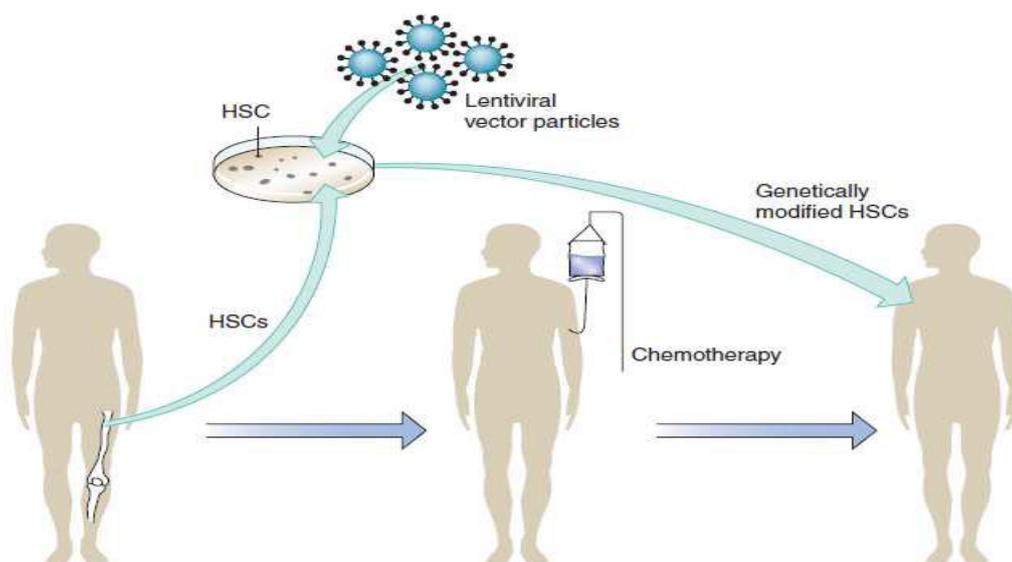


Figure 8 : procédure du développement de la thérapie génique dans la thalassémie [69]

V.5.2 Les inducteurs de l'hémoglobine F :

On distingue schématiquement 3 classes avec des mécanismes d'action distincts :

- * Les agents cytotoxiques et/ou hypométhylants parmi lesquels on trouve l'hydroxyurée (HU), la décitabine et la 5-azacytidine .
- * Les dérivés des acides gras à chaîne courte avec un effet inhibiteur des histones déacétylases (HDAC). Les principales molécules de cette classe sont phénylbutyrate de sodium, le butyrate d'arginine et l'isobutyrate .
- * L'érythropoïétine recombinante. [14]

L'induction pharmacologique de la synthèse d'hémoglobine fœtale a permis chez quelques patients atteints de thalassémie intermédiaire, voire de thalassémie majeure, une augmentation significative du taux d'hémoglobine et/ou un sevrage transfusionnel.

La réponse à l'hydroxyurée est inconstante, probablement du fait de la variabilité des doses utilisées et de l'intervention de nombreux facteurs génétiques. L'hydroxyurée (Hydréa[®], Siklos[®]) à la dose de 10 mg/kg/jour, semble à ce jour une alternative intéressante pour les patients présentant une thalassémie intermédiaire. Elle entraîne une augmentation de l'Hb F de l'ordre de 30 %, une élévation modeste du taux d'Hb et une baisse modérée de la bilirubine et de la réticulocytose. [70]

V.5.3 Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine

(Sotatercept[®]) :

Sotatercept[®] est une protéine de fusion qui constitue le premier représentant de la classe des récepteurs de l'activine de type IIA (ActRIIA). Cette molécule, qui fonctionne en tant que « piège à ligands » pour le récepteur de l'activine, avait initialement été mise au point pour le traitement de l'ostéoporose mais, au cours des essais cliniques, les investigateurs se sont

rendus compte d'une augmentation du taux d'hémoglobine chez des volontaires sains.

Sotatercept® a par conséquent été testé chez un modèle murin de TM où il a entraîné une réduction significative de l'érythropoïèse inefficace avec amélioration de l'anémie, diminution du volume de la rate et du niveau d'hémochromatose.

Ces résultats très prometteurs ont déclenché la réalisation d'une étude clinique multicentrique de Phase IIa avec laquelle les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'anémie dose-dépendante avec un profil de tolérance correct, ce qui justifiera l'évaluation complémentaire de la relation dose-efficacité à plus grande échelle.

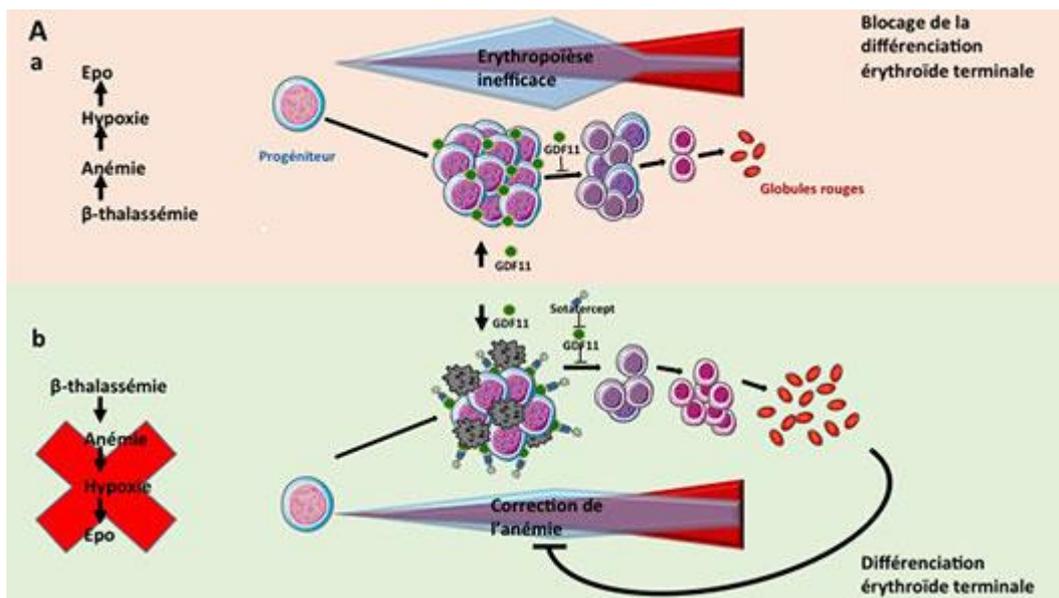


Figure 9 : Correction de l'érythropoïèse inefficace par un médicament, le Sotatercept® qui bloque GDF11 [71]

V.5.4 Les agonistes de l'hepcidine :

L'hepcidine a joué un rôle majeur dans la compréhension de la pathogénèse de la surcharge martiale chez le patient beta-thalassémique majeur ou intermédiaire. En effet,

indépendamment des transfusions, suite à l'érythropoïèse inefficace, la transcription de l'hepcidine est diminuée avec pour conséquences, une augmentation de l'absorption duodénale du fer et du relargage du fer d'origine macrophagique. [72]

Pour cette raison, l'administration de l'hepcidine pourrait non seulement gérer la surcharge en fer, mais aussi diminuer la sévérité de la desérythropoïèse.

Des études menées sur des modèles de souris β -thalassémiques ont montré que l'apport d'hepcidine, en plus de bloquer l'hyper-absorption chronique de fer, a aidé à l'augmentation du taux d'hémoglobine, diminution du taux de réticulocytes, de la splénomégalie et de l'érythropoïèse extra médullaire.

Ces résultats font penser que le développement d'agents pharmacologiques permettant d'augmenter l'expression d'hepcidine pourrait être extrêmement précieux dans le traitement de la béta thalassémie. Des agonistes d'hepcidine (Mini hepcidines) ont été récemment développés et ont montré des avantages chez des souris ayant une hémochromatose sévère. [73]

V.5.5 HSP70 :

HSP70 (heat shock protein 70) est une protéine chaperon qui, en s'accumulant dans le noyau des érythroblastes en cours de différenciation, protège GATA-1 (facteur de transcription érythroïde majeur) du clivage par la caspase-3. Cette localisation nucléaire d'HSP70 représente ainsi un mécanisme fin de régulation de l'érythropoïèse bien nécessaire.

Des études ont démontré que l'érythropoïèse inefficace dans la béta thalassémie majeure est en partie liée à la séquestration cytoplasmique d'HSP70 par les chaînes α -globine libres, ce qui empêche ainsi son rôle de protecteur nucléaire de GATA-1. Des érythroblastes de patients β -TM ont été transduits en culture par un mutant d'HSP70 qui se localise constitutivement dans le noyau (HSP70-S400A). Ce mutant restaure la localisation nucléaire

d'HSP70, restitue l'expression de GATA-1, améliore significativement la maturation érythroïde terminale et diminue l'apoptose tout en augmentant le pourcentage de cellules F.

Ceci pourrait être une stratégie thérapeutique innovante pour restaurer la localisation nucléaire d'HSP70 et ainsi améliorer l'érythropoïèse, et donc l'anémie des patients thalassémiques. [74]

V.5.6 Les inhibiteurs de JAK2 :

JAK2 est une molécule « à signal » qui régule la prolifération, la différenciation et la survie des progéniteurs érythropoïétiques en réponse à l'érythropoïétine. Dans la béta thalassémie, il a été trouvé que ces progéniteurs et d'autres molécules expriment un taux élevé de JAK2 phosphorylée activée (pJAK2) responsable d'une prolifération importante et d'une différenciation moins prononcée avec une prédominance de progéniteurs, d'où le rôle de JAK2 dans la pathogénèse de la desérythropoïèse.

Des expériences menées sur des modèles de souris ont montré qu'un traitement court par un inhibiteur de JAK2 diminue à la fois l'érythropoïèse inefficace et le volume de la rate. Des essais cliniques sur des patients ayant des troubles myéloprolifératifs assument que JAK2i ruxolitinib pourrait être un traitement bien efficace avec un une profil thérapeutique tolérable. [73]

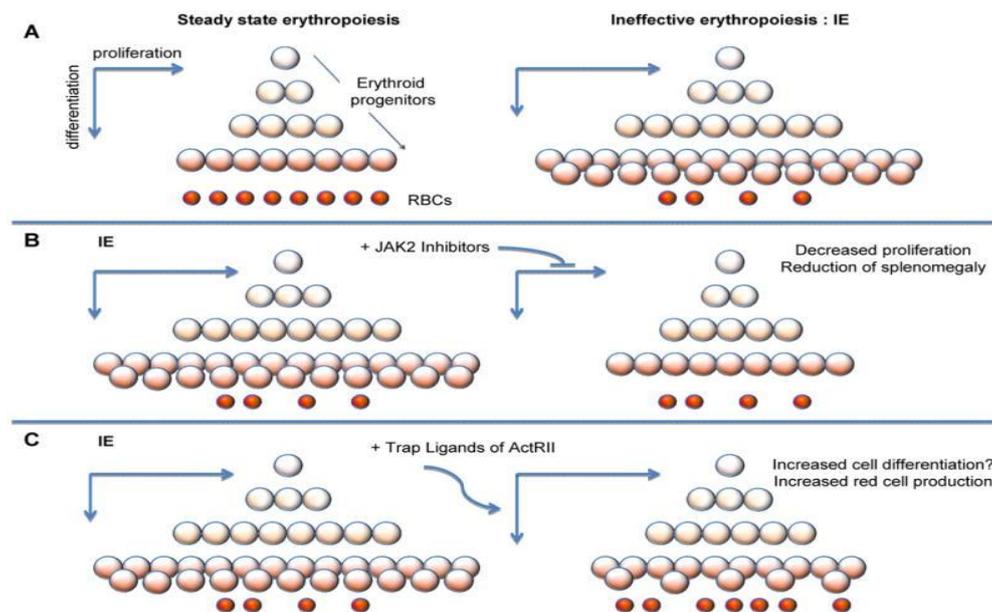


Figure 10 : l'érythropoïèse physiologique et inefficace et le rôle des inhibiteurs JAK2 et les pièges à ligands sur cette dernière [75]

VI. Evolution de la β thalassémie :

VI.1 Forme majeure :

❖ **En Absence du traitement :** l'anémie sévère se complique d'insuffisance cardiaque, l'hépatosplénomégalie se majore, un retard de croissance s'installe et le décès survient avant l'adolescence [40][44].

❖ **Avec traitement :** les transfusions mensuelles et la chélation du fer ont transformé le pronostic de la β -thalassémie majeure. Une revue générale italienne a montré en 2004 que 68 % des patients nés après 1970 avaient dépassé l'âge de 35 ans [44]. Depuis la première greffe de moelle intrafamiliale en 1981, les enfants disposant d'un donneur intrafamilial *human leukocyte antigen* (HLA) compatible peuvent être guéris, pour les patients plus âgés, le pronostic de la greffe est moins bon et le traitement conventionnel par transfusion-chélation

est généralement préférable. [76]

VI.1 Forme intermédiaire :

Comme les patients thalassémiques intermédiaires ne sont pas transfusés régulièrement, certains d’entre eux peuvent manifester des complications osseuses de l’hyperplasie médullaire. Il peut s’agir de remodelage osseux, voire de l’apparition d’une tumeur hématopoïétique extra médullaire. Des cas de compression médullaire ont été décrits. [77] L’inflation érythroïde est aussi responsable d’une hyper absorption intestinale du fer, si bien qu’une hémochromatose est parfois décrite chez des patients n’ayant jamais été transfusés. Des ulcères de jambe, des lithiases, des thromboses sont aussi rapportés chez des patients. [78]

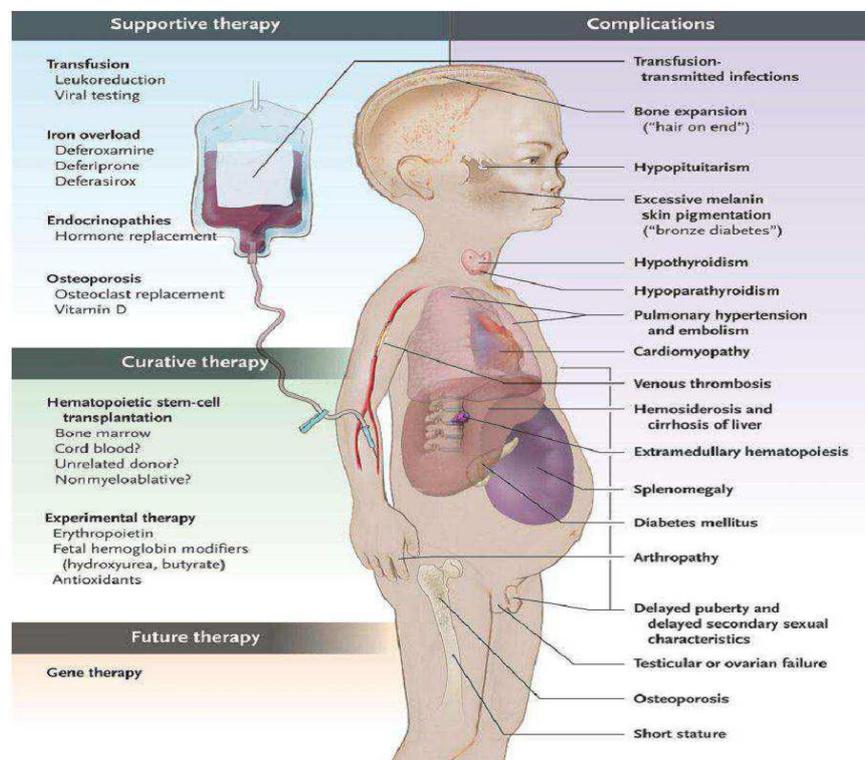


Figure 11 : différentes complications de béta thalassémie et leur thérapeutique [79]

VII. Prévention :

VII.1 Le conseil génétique :

Le conseil génétique fournit des informations pour les individus et les couples à risque concernant le mode de transmission, le risque génétique d'avoir enfants atteints de béta thalassémie, notamment dans sa forme majeure, et l'histoire naturelle de la maladie, y compris le traitement disponible et les thérapies en cours de recherche. [24]

Il vaut mieux que le conseil génétique soit donné avant une grossesse, ce qui laisse le temps de préciser le diagnostic, de compléter l'enquête familiale, de réaliser des examens complémentaires et d'accompagner psychologiquement le couple dans sa décision. [80]

VII.2 Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal est proposé systématiquement aux couples à risque de transmettre une bêta thalassémie majeure. Le prélèvement fœtal peut être réalisé dès la 10^e semaine de grossesse et le résultat d'examen de diagnostic prénatal est obtenu en une dizaine de jours. [81]

Les deux techniques de prélèvement utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités chorales. Le risque de fausse couche est faible voire différent selon le choix de la technique, qu'il convient de discuter préalablement au conseil génétique. S'il s'avère que le bébé est atteint de thalassémie majeure, les parents qui le souhaitent peuvent demander « une interruption médicale de grossesse » (IMG). [36]

Actuellement, on détecte directement les thalassémies par l'analyse de l'ADN amplifié par PCR à partir du trophoblaste fœtal ou des cellules du liquide amniotique. Cette technique

présente l'avantage d'être utilisée dans le premier trimestre de la grossesse tout en associant un faible risque (1%) de mortalité fœtale malgré des erreurs diagnostics qui peuvent se produire. [82]



Partie pratique

I. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective de type transversale descriptive, qui a porté sur l'analyse des dossiers de patients β thalassémiques homozygotes de l'unité d'hémobiologie du laboratoire central à l'unité Hassiba Benbouali du CHU BLIDA, de janvier 2013 à décembre 2017.

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients adressés au laboratoire durant cette période pour une demande d'électrophorèse de l'hémoglobine, et dont le résultat était en faveur d'un profil d'une β thalassémie homozygote.

II. Méthodes :**II.1 Méthodes biologiques :**

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

▪ Echantillon biologique :

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

Ce prélèvement a servi à :

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

▪ Hémogramme :

L'hémogramme correspond à l'analyse quantitative (numération formule sanguine) et qualitative (frottis sanguin) des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes. Il renseigne également sur les constantes érythrocytaires : le VGM, la CCMH et la TCMH.

La NFS a été réalisé avec un compteur automatique d'hématologie de type SYSMEX Kx21 et KxP300.

Les valeurs normales de l'hémogramme sont indiquées dans la partie « Annexes ».

▪ Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin constitue un complément essentiel du comptage par automate. Il permet d'observer, de dénombrer les éléments figurés du sang et de détecter les anomalies morphologiques des globules rouges.

*** Principe :**

Un frottis sanguin consiste en l'étalement monocellulaire d'une goutte de sang uniformément sur une lame de verre, suivi d'une fixation puis d'une coloration manuelle au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

*** Mode opératoire :**

- Nettoyer 2 lames en verre à l'alcool (faces et tranches), les sécher avec du papier absorbant.
- Prélever une goutte de sang et la déposer à l'extrémité d'une lame.
- Appliquer une autre lame inclinée à 45° en avant de la goutte de sang de façon à ce que le sang s'étale sous la lame par capillarité.
- Faire glisser la lame inclinée à 45° pour étaler uniformément la goutte.

- Sécher le frottis aussitôt dans l'air libre.
- Placer la lame du frottis sur les barrettes de support horizontal d'un bac de coloration.
- Recouvrir le frottis de 15 gouttes de colorant May Grunwald. Laisser agir 3min.
- Eliminer le May Grunwald sous un faible courant d'eau distillée.
- Recouvrir le frottis de Giemsa diluée au 1/10^{ème} à l'eau distillée. Laisser agir 20 min.
- Rincer par un faible jet d'eau distillée. Laisser sécher la lame à l'air en position inclinée au moins 5 min après avoir essuyé la face inférieure avec du papier absorbant.
- Faire une lecture au microscope optique à l'huile à immersion.

*** Interprétation :**

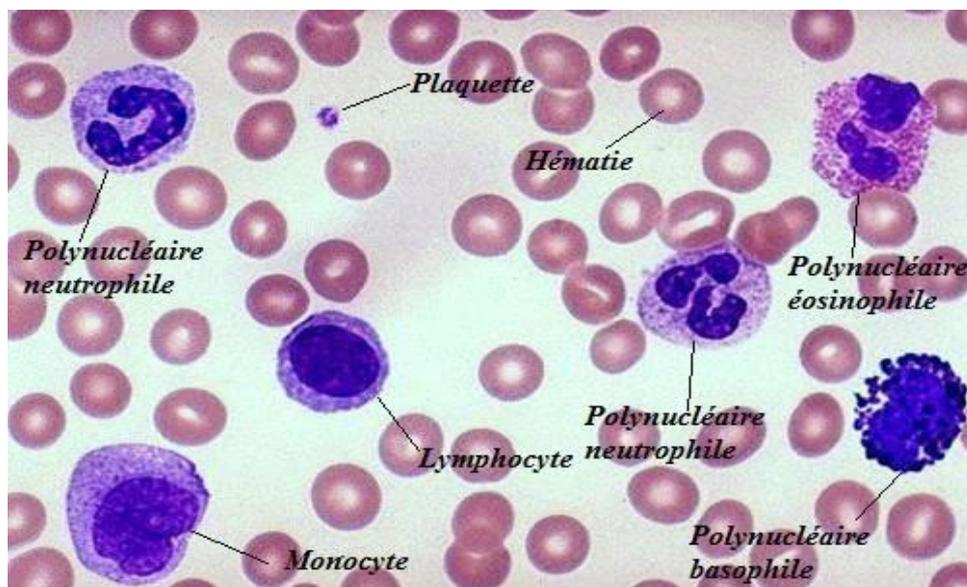


Figure 12 : Aspect du sang circulant sur frottis sanguin

▪ Electrophorèse de l'hémoglobine :

* Principe :

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

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

* Mode opératoire :

- Préparer le tampon de migration en diluant la totalité du sachet de tampon EBT dans 1 L d'eau distillée. Le conserver à température ambiante.
- Mettre la plaque d'acétate de cellulose dans le tampon dilué pendant 30 min.
- Préparer l'hémolysât en ajoutant la solution hémolysante au culot globulaire (obtenu par lavage des globules rouges avec une solution de Na Cl à 0,9 %) dans une proportion de 1 volume de Culot Globulaire pour 6 volumes de l'hémolysât.
 - Déposer un volume d'hémolysât dans les cupules.
 - Après avoir sécher la plaque d'acétate avec du papier filtre, déposer dessus les hémolysâts à quelques centimètres du pole négatif (la cathode).
 - Préparer la chambre de migration et faire migrer sous tension pendant 15-20 minutes à 350-400 volts. La migration se fait de la cathode (-) vers l'anode (+).
 - Après migration, placer la plaque d'acétate de cellulose dans la solution de rouge ponceau pendant 03 minutes.
 - Décolorer le fond dans 03 bains successifs d'acide acétique à 5 % pendant 03 minutes pour chacun jusqu'à ce que le fond soit blanc.

- Déshydrater dans 2 bains successifs de 2 minutes de méthanol pur.
- Mettre la solution de transparence (67% méthanol+ 29% acide acétique+ 4% solution clarifiante).
- Egoutter bien la bande (placée verticalement sur coin) pendant environ 1 minute.
- Mettre à l'étuve pendant 10 minutes entre 50 et 60°C.
- L'évolution qualitative est visuelle. La plaque de migration est inspectée et on détermine la présence ou non d'hémoglobines anormales.
- Faire une lecture à l'aide d'un densitomètre à une longueur d'onde de 525 nm. Un ordinateur permet de quantifier les différentes fractions d'Hb en traduisant les profils électrophorétiques en profils densitométriques plus précis.

La figure 13 montre les différents aspects de l'hémoglobine après migration sur la plaque d'acétate de cellulose y compris le profil électrophorétique normal.

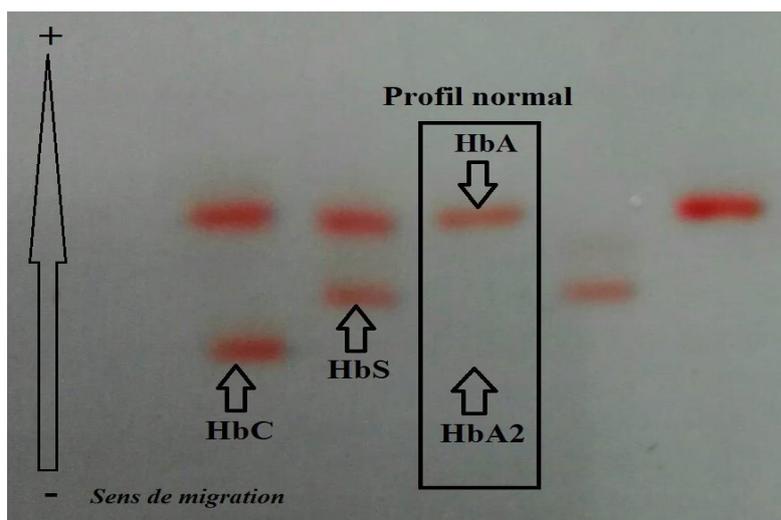


Figure 13 : l'aspect sur la plaque d'acétate de cellulose de différentes hémoglobines (photo originale)

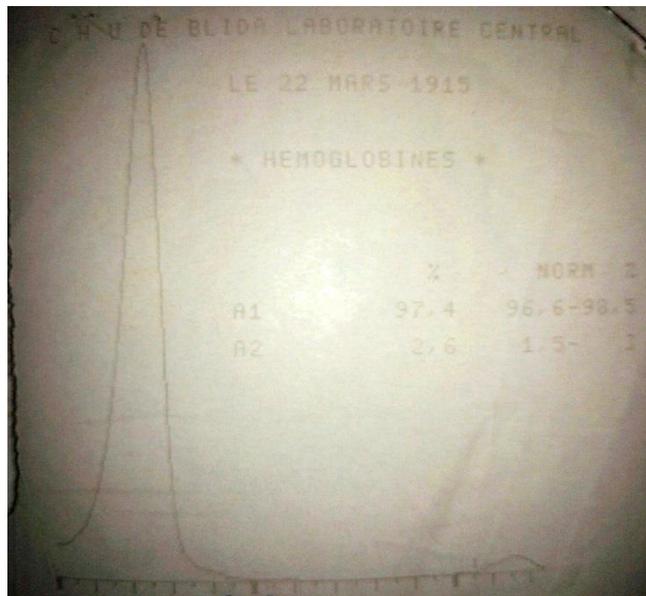


Figure 14 : profil densitométrique normal (photo originale)

II.2 Fiche de renseignement :

Accompagnant la demande d'électrophorèse de l'Hb, qui comporte les données suivantes :

- ✓ **Les données épidémiologiques :** l'âge, le sexe, l'origine et la notion de consanguinité.
- ✓ **Les données de l'examen clinique.**
- ✓ **Les antécédents familiaux.**

II.3 Les dossiers médicaux : auprès du service de pédiatrie du CHU de Blida pour le recueil des informations concernant les données thérapeutiques et évolutives.

II.4 Analyse statistique :

Les données collectées ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique à l'aide du Microsoft office Excel 2016.



Résultats et discussion

15 cas de béta thalassémie homozygote ont été diagnostiqués durant la période d'étude parmi 2500 demandes d'électrophorèse d'Hb avec une moyenne de 500 demandes par an.

➤ **Incidence des nouveaux cas de β thalassémie homozygote par année :**

Notre étude rapporte une incidence spécifique à une moyenne de 6cas/1000 demandes/an.

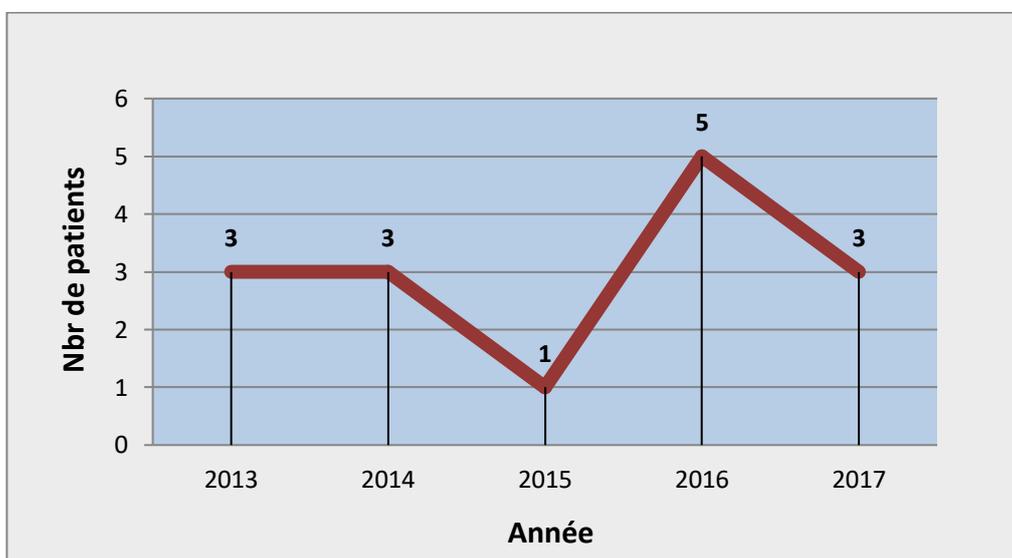


Figure 15 : Répartition des cas de β thalassémie homozygote par année d'étude

➤ **Origine des malades :**

La majorité de nos patients étaient originaires de Blida, Chlef et Ain Defla.

La répartition géographique des malades béta thalassémiques homozygotes est représentée dans la figure 16.

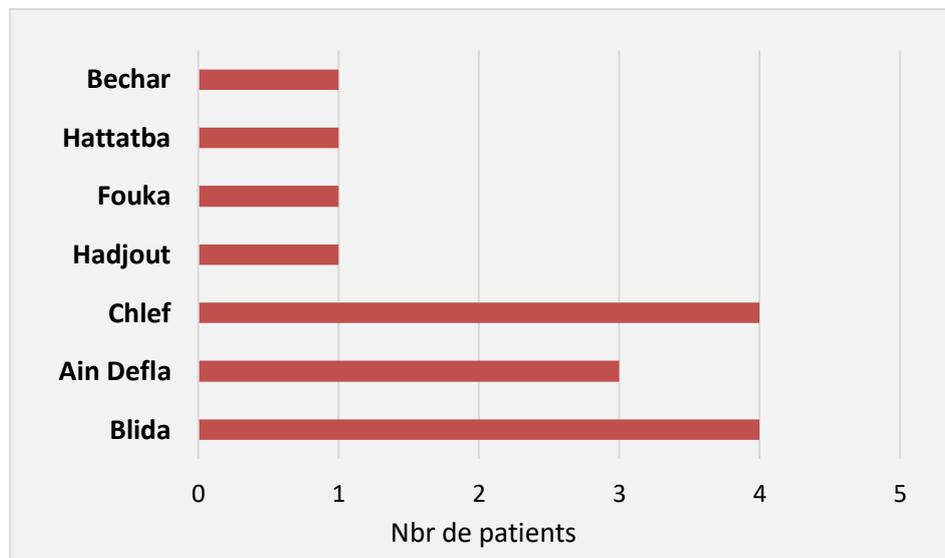


Figure 16 : Répartition des malades β thalassémiques homozygotes selon leur origine

Les 15 cas de β thalassémie homozygote ont été répartis selon la sévérité du tableau clinique en :

- **Formes majeures :** 10 cas.
- **Formes intermédiaires :** 5 cas.

I. Résultats d'analyse des dossiers des β -thalassémiques majeurs : (N=10)

1. Le sexe :

	Nombre	Pourcentage%
Masculin	7	70
Féminin	3	30
Total	10	100

Tableau 2 : Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon le sexe (N=10)

*** Commentaire :**

Le sex-ratio est 2,3 avec une prédominance masculine.

2. L'âge du diagnostic :

Dans la forme majeure, l'âge médian du diagnostic est de 13 mois avec des extrêmes entre 5 mois et 6 ans.

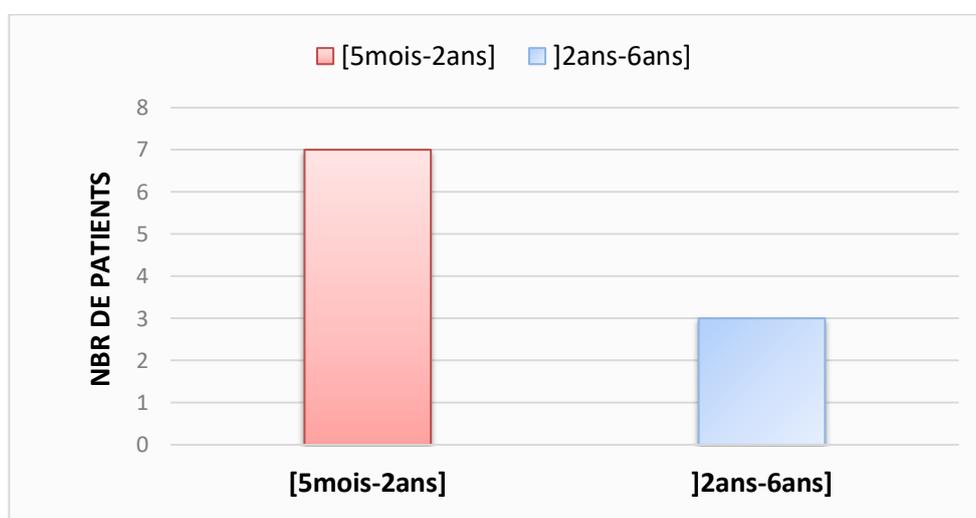


Figure 17 : Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon l'âge du diagnostic (N=10)

3. Notion de consanguinité :

	Nombre	Pourcentage%
Présence	2	20
Absence	8	80
Total	10	100

Tableau 3 : Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon la consanguinité (N=10)

*** Commentaire :**

Dans notre série, uniquement 2 malades β thalassémiques majeurs sont issus d'un mariage consanguin.

4. Examen clinique des patients :

Les différents signes cliniques sont précisés dans le tableau 4.

	Nombre	Pourcentage %
Anémie	2	20
Anémie + Splénomégalie	6	60
Anémie + Splénomégalie + Ictère	2	20

Tableau 4 : Répartition des malades β thalassémiques majeurs en fonction de leurs examens cliniques (N=10)

*** Commentaire :**

Le tableau clinique est marqué par la présence de la triade hémolytique (anémie, ictère et splénomégalie).

5. Caractéristiques de l'hémogramme :

Les valeurs moyennes de l'hémogramme des sujets β thalassémiques majeurs se résument dans le tableau 5.

	[5mois – 2ans] (N=7)] 2ans – 6ans] (N=3)
GR (M/mm³)	3,33 ± 1,06	2,65 ± 1,03
HB (g/dl)	6,14± 1,24	5,96 ± 2,46
VGM (fl)	68,77 ± 5,56	71,26 ± 2,04
CCMH (g/dl)	30,57 ± 2,22	28,2 ± 4,85
TGMH (pg)	21,08 ± 2,58	28,53 ± 4,48

Tableau 5 : Valeurs moyennes de l'hémogramme des patients β thalassémiques majeurs par tranche d'âge (N=10)

*** Commentaire :**

L'hémogramme montre une anémie sévère à 6 g/ dl d'Hb, microcytaire hypochrome.

6. L'électrophorèse de l'hémoglobine :

Les résultats de l'EP de l'hémoglobine sont reportés dans le tableau ci-dessous.

	β_0 (N=5)	β_+ (N=5)
HbA	0	62,66 ± 12,83
HbF	96,93 ± 0,83	34,36 ± 12,35
HbA2	2,59 ± 0,51	3 ± 0,74

Tableau 6 : Valeurs moyennes des différentes fractions de l'hémoglobine chez les malades β thalassémiques majeurs (N=10)

*** Commentaire :**

Le profil électrophorétique de l'Hb révèle que la moitié des β thalassémiques majeurs présentent un phénotype de β^0 thalassémie avec absence de l'HbA, un taux d' HbF > 90% et un taux d' HbA2 normale ou diminué.

L'autre moitié présente un phénotype de β^+ thalassémie avec un taux d'HbA entre 50 et 75%, un taux d'HbF entre 20 et 50%, et un taux d'HbA2 normal ou modérément élevé.

7. Transfusion sanguine :

Le rythme transfusionnel des malades est présenté dans le tableau 7.

	Nombre	Pourcentage%
Tous les 15 jrs	2	20
Tous les 21 jrs	2	20
Chaque mois	5	50
Tous les 45 jrs	1	10

Tableau 7 : Répartition des malades β thalassémiques majeurs selon le rythme transfusionnel (N=10)

*** Commentaire :**

Ce tableau révèle que nos patients β thalassémiques majeures sont transfusés régulièrement avec un rythme transfusionnel moyen de 3 semaines et demie.

8. Splénectomie :

Dans notre série, aucun patient β thalassémique majeur n'a été splénectomisé.

II. Résultats d’analyse des dossiers des β -thalassémiques intermédiaires : (N=5)

1. Le sexe :

Tous les patients β thalassémiques intermédiaires étaient de sexe masculin.

2. L’âge du diagnostic :

L’âge médian chez les formes intermédiaires est de 36 mois avec des extrêmes entre 9 mois et 16 ans.

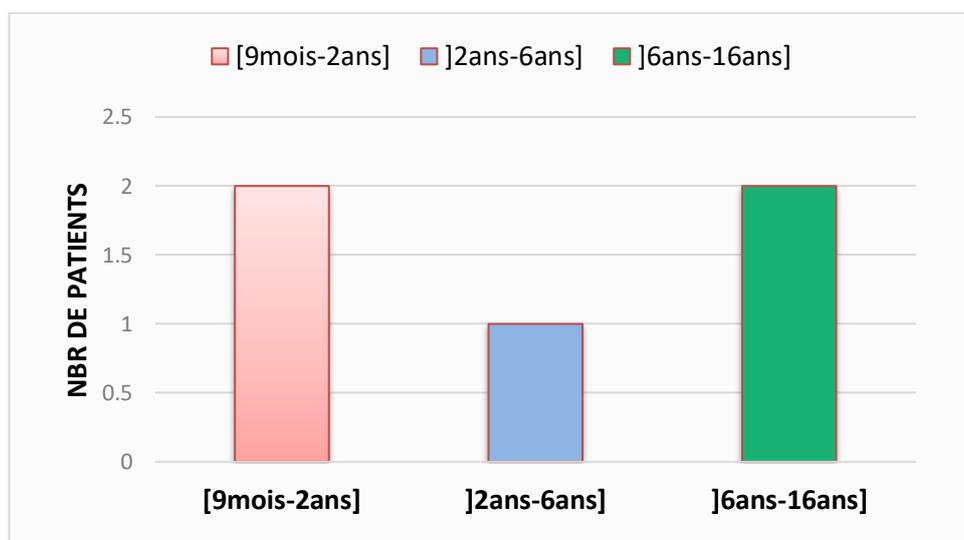


Figure 18 : Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires selon l’âge du diagnostic (N=5)

3. Notion de consanguinité :

	Nombre	Pourcentage%
Présence	1	20
Absence	4	80
Total	5	100

Tableau 8 : Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires selon la consanguinité

(N=5)

*** Commentaire :**

Dans notre série, la notion de consanguinité était présente uniquement chez une seule famille.

4. Examen clinique des patients :

Les différents signes cliniques sont précisés dans le tableau 9.

	Nombre	Pourcentage %
Anémie	2	40
Anémie + Splénomégalie	1	20
Anémie + Splénomégalie + Ictère	1	20
Anémie + Splénomégalie + Retard pubertaire	1	20

Tableau 9 : Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires en fonction de leurs

examens cliniques (N=5)

*** Commentaire :**

Le tableau clinique des formes intermédiaires est caractérisé par la présence de la triade hémolytique et un cas qui présente un retard pubertaire associé.

5. Caractéristiques de l'hémogramme :

Les valeurs moyennes de l'hémogramme des sujets β thalassémiques intermédiaires se résument dans le tableau 10.

	[9mois – 2ans] (N=2)] 2ans – 6ans] (N=1)] 6ans – 16ans] (N=2)
GR (M/mm³)	3,7 ± 0,36	4,37	4,44 ± 1,01
HB (g/dl)	8,35 ± 0,07	8,9	9,5 ± 1,27
VGM (fl)	71,1 ± 5,51	68,6	57,5 ± 10,6
CCMH (g/dl)	31,9 ± 0,42	29,7	33,35 ± 0,07
TGMH (pg)	22,65 ± 2,05	20,4	22,3 ± 8,06

Tableau 10 : Valeurs moyennes de l'hémogramme des patients β thalassémiques intermédiaires par tranche d'âge (N=5)

*** Commentaire :**

Les résultats de l'hémogramme montrent une anémie modérée avec un taux moyen d'Hb de 9 g/dl, microcytaire hypochrome.

6. L'électrophorèse de l'hémoglobine :

Les résultats de l'EP de l'hémoglobine sont reportés dans le tableau ci-dessous.

	β^0 (N=1)	β^+ (N=4)
HbA	0	75,8 ± 7,88
HbF	97,5	20,62 ± 7,17
HbA2	2,59	3,42 ± 1,03

Tableau 11 : Valeurs moyennes des différentes fractions de l'hémoglobine chez les malades β thalassémiques intermédiaires (N=5)

*** Commentaire :**

25% des formes intermédiaires présente un phénotype de β^0 thalassémie (un malade) avec absence d'HbA, un taux d'HbF > 90% et un taux d'HbA2 < 3%. Les 4 malades restants présentent un phénotype β^+ thalassémie avec un taux moyen d'HbA de 75,8%, un taux moyen d'HbF de 20,62% et un taux d'HbA2 normal ou légèrement augmenté.

7. Transfusion sanguine :

Nos malades β thalassémiques intermédiaires n'ont été transfusés qu'occasionnellement (chaque an, chaque 2 ans...).

8. Splénectomie :

	Nombre	Pourcentage%
Splénectomisé	2	40
Non splénectomisé	3	60
Total	5	100

Tableau 12 : Répartition des malades β thalassémiques intermédiaires ayant bénéficié ou non d'une splénectomie (N=5)

*** Commentaire :**

2 malades parmi 5 avec une forme intermédiaire ont bénéficié d'une splénectomie.

La figure 19 montre les profils électrophorétiques d'un patient β^0 thalassémique homozygote.

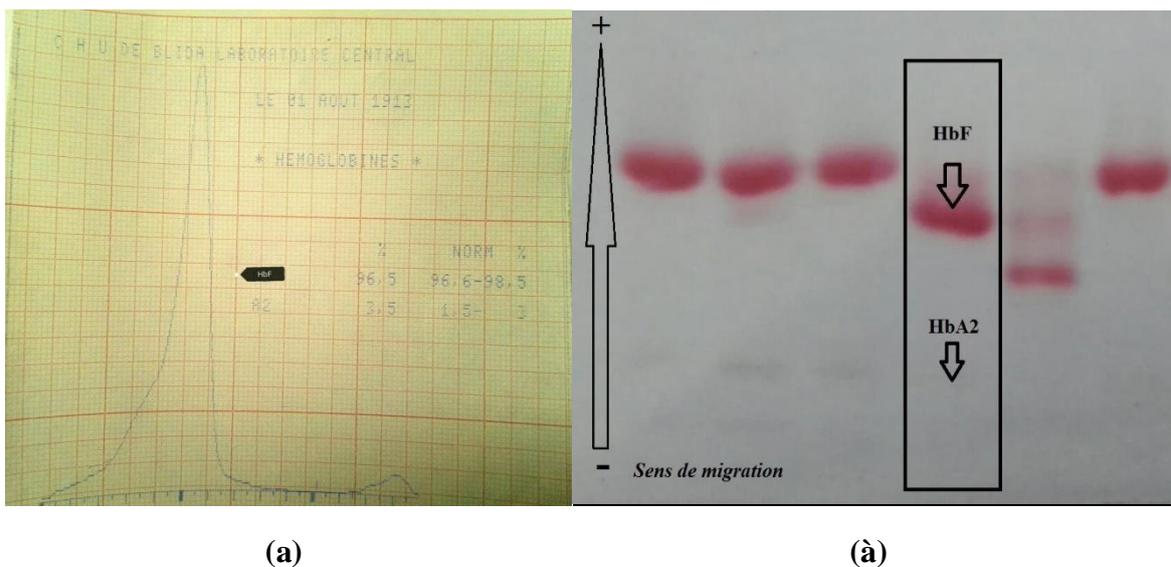
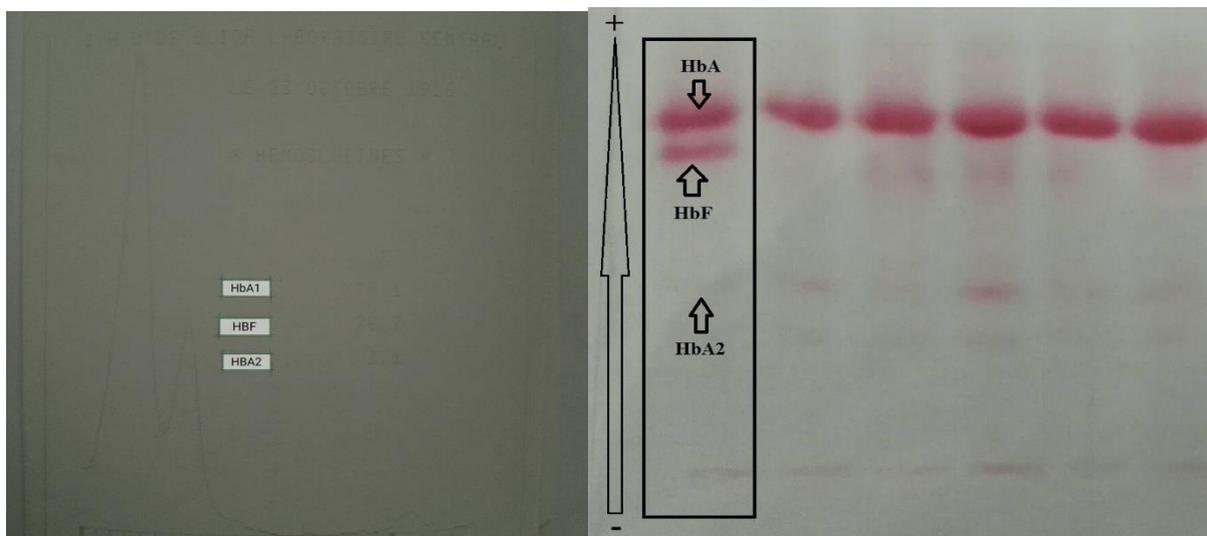


Figure 19 : le profil densitométrique (a) et l'aspect sur la plaque d'acétate (à) d'un sujet β^0 thalassémique homozygote (photo originale)

La figure 20 montre les profils électrophorétiques d'un patient β^+ thalassémique homozygote.



(b)

(b')

Figure 20 : le profil densitométrique (b) et l'aspect sur la plaque d'acétate (b') d'un sujet β^+ thalassémique homozygote (photo originale)

➤ **Résultat d'un frottis sanguin :**

L'examen du frottis sanguin de nos malades a montré une hypochromie, une anisocytose, une poïkilocytose avec des hématies en cible.

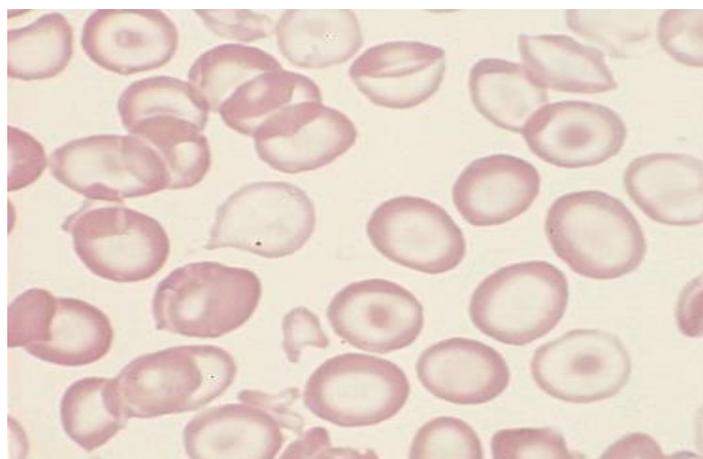


Figure 21 : Aspect microscopique des hématies sur frottis d'un β -thalassémique homozygote

➤ L'enquête familiale :

Le diagnostic de la β thalassémie homozygote chez nos patients a été confirmé par une enquête familiale qui a révélé la présence du trait β thalassémique chez les deux parents.

Cette enquête familiale a permis aussi le dépistage des autres porteurs sains du trait β thalassémique dans la fratrie.

Les résultats de l'enquête familiale sont représentés dans le tableau ci-dessous.

*** Commentaires :**

- L'enquête familiale a permis de poser le diagnostic de la β thalassémie hétérozygote chez tous les couples (100%). Elle a révélé que :
 - * 11 Familles ont eu seulement un enfant homozygote (73,3%).
 - * 2 Familles ont eu un enfant homozygote et un autre hétérozygote (13,3%).
 - * Une seule famille a eu 1 enfant homozygote, 1 enfant hétérozygote et 1 enfant sain (7%).
 - * Une famille a eu 1 enfant homozygote, 3 enfants hétérozygotes et un enfant sain (7%).
- L'hémogramme montre la présence d'une pseudo polyglobulie microcytaire parfois associée à une anémie modérée.
- Le profil électrophorétique est caractérisé par l'augmentation constante du taux d'HbA2 (> 4%) avec un taux moyen de 5,7%, un taux d'HbF normal (< 1%) ou légèrement augmenté entre 3,9 et 6% (dans 10% des cas).

Nom	Sexe	Age	Membre	GR	Hb	Hte	VGM	CCMH	TGMH	HbA	HbF	HbA2	Autres	Diagnostic
S.AR	M	33	PÈRE	6	11.2	36.4	60.7	30.8	18.7	91.8		6	Hb X = 2.2	β THAL HETERO
S.R	F	25	MERE	5	12.3	37.5	75	32.8	24.6	89.3	6	4.7		β THAL HETERO
A.F	M	33	PÈRE	5.86	11.7	39	66.6	30	20	94	0	5.7		β THAL HETERO
A.FT	F	24	MERE	5.21	9.9	31.8	61	31.1	19		0	2.6	Hb C = 97.4	C β0 THALASSEMIE
S.M	M	?	PÈRE	6.46	12.9	42.8	66.3	30.1	20	94.1	0	5.9		β THAL HETERO
S.N	F	?	MERE	4.84	11.9	38.2	78.9	31.2	24.6	94.4	0	5.6		β THAL HETERO
G.M	M	55	PÈRE	5.61	11.2	37.7	67.2	29.7	20	89.4	3.9	6.7		β THAL HETERO
M.Y	F	45	MERE	4.4	7.8	26.9	61.1	29	17.7	88.2	5.4	6.3		β THAL HETERO
H.R	M	44	PÈRE	5.51	11.1	36.1	65.5	30.7	20.1	93.8	0	6.2		β THAL HETERO
H.C	F	9	SEUR	5.34	9.7	33.1	62	29.3	18.2	94.2	0	5.8		β THAL HETERO
M.L	F	30	MERE	4.83	9.8	31.1	66.5	30.5	20.3	94.1	0	5.9		β THAL HETERO
B.B	M	40	PÈRE	5.09	9.4	31.5	61.9	29.8	18.5	94.2	0	5.8		β THAL HETERO
A.H	F	29	MERE	5.58	10.2	36.2	62.1	28.2	17.5	94.2	0	5.8		β THAL HETERO
H.H	M	37	PÈRE	5.99	12	39.5	65.9	30.4	20	93.52	0	6.48		β THAL HETERO
H.Y	F	31	MERE	5.24	9.7	33	63	29.4	18.5	94.42	0	5.58		β THAL HETERO
E.M	M	42	PÈRE	5.91	13.4	43	72.8	31.2	22.7	86.7	4.5	6.2		β THAL HETERO
E.B	F	34	MERE	5.58	10.6	37.2	63.6	28.5	18.1	93.9	0	6.1		β THAL HETERO
B.K	M	15	FRERE	5.98	11	36.5	61.2	30.1	18.5	93.1	0	6.9		β THAL HETERO
M.F	F	?	MERE	5.32	10	33.1	62.2	33.1	18.8	93.3	0	6.7		β THAL HETERO
H.E	M	?	FRERE	5.89	9.9	33.4	56.7	29.6	16.8	93.3	0	6.7		β THAL HETERO
H.N	F	7	SEUR	4.81	11.4	36.2	75.3	31.5	23.7	97.3	0	2.7		
H.N	M	68	PÈRE	6.15	11.9	41.1	66.8	29	19.3	94.3	0	5.7		β THAL HETERO
B.M	M	56	PERE	6.46	12.1	40.1	62.1	30.2	18.7	94.1	0	5.9		β THAL HETERO
B.D	F	48	MERE	5.77	10.5	34.8	60.3	30.2	18.2	93.4	0	6.6		β THAL HETERO
B.A	M	15	FRERE	6.21	11.1	37.3	60.1	29.8	17.9	92.3	0	7.7		β THAL HETERO
B.A	M	18	FRERE	6.10	11.3	37.1	60.8	30.5	18.5	93.3	0	6.7		β THAL HETERO
B.M	M	10	FRERE	5.6	9.3	31.6	56.4	29.4	16.6	94.6	0	5.4		β THAL HETERO
B.M	M	25	FRERE	5.37	14.9	46.1	85.8	32.3	27.7	97.7	0	2.3		
A.A	M	32	PERE	5.42	11.2	36.4	67.2	30.8	20.7	93.3	0	6.61		β THAL HETERO
B.M	F	28	MERE	5.76	10.7	36.3	63	29.5	18.6	92.21	0	7.79		β THAL HETERO
B.M	M	?	PERE	5.79	12.3	38.2	65.9	32.1	21.3	94.3	0	5.5		β THAL HETERO
A.W	P	?	MERE	5.62	11.1	33.8	60.1	32.9	19.8	93.8	0	6.2		β THAL HETERO

Tableau 13 : Liste des membres de familles des patients β thalassémiques homozygotes

➤ **Données épidémiologiques :**

❖ **Incidence des nouveaux cas de β thalassémie homozygote par année :**

A l'issu de notre étude, sur une période de 5 ans on a colligé 15 cas de β thalassémie homozygote avec une incidence spécifique de 6cas/1000 demandes/an.

Dans l'étude faite par Dr Djilali et al. en Mars 2018, 35 cas ont été enregistrés sur une période de 30 ans allant de 1987 à 2016. [83]

A l'heure actuelle, malgré que la β thalassémie homozygote a fait l'objet de plusieurs études vu la gravité de son tableau clinique et la lourdeur de sa prise charge, on a pas pu éradiquer cette pathologie et chaque année on enregistre de nouveaux cas.

Les 15 cas de β thalassémie homozygotes se répartissent en 10 cas de forme majeures et 5 cas de formes intermédiaires.

❖ **Origine des malades :**

La plupart de nos patients étaient originaires de Blida, Chlef et Ain Defla.

On pense que notre unité Hassiba Benbouali du CHU Blida était la plus proche et la plus disponible ce qui a facilité l'accès pour ces patients.

❖ **Le sexe :**

Le sexe masculin prédomine dans les deux formes de la maladie.

Une étude faite par Dr Brahimi au CHU Bejaïa en 2017 portant sur 21 sujets montre le même résultat, une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F = 1,62. [84]

Dans une autre étude faite par Dr Mansour de 2003 à 2016 à l'hôpital Mohamed Seghir Nekkache à Alger sur 21 malades, le sex-ratio était de 0,6 avec une prédominance féminine. [85]

Cette divergence des résultats dans la répartition selon le sexe est due au seul fait du hasard, la maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et les deux sexes sont touchés.

❖ **L'âge du diagnostic :**

Plus de la moitié des patients β thalassémiques majeurs étaient diagnostiqués à l'âge nourrisson, avec un âge médian de 13 mois alors que les malades intermédiaires peuvent être diagnostiqués même à l'adolescence avec un âge médian de 36mois (3ans).

Nos résultats vont dans le même sens que l'étude nationale faite par Dr Grifi portant sur 775 patients β thalassémiques homozygotes, où 86% des formes majeurs étaient diagnostiqués à l'âge nourrisson avec une moyenne de 16,3 mois alors que 55% des formes intermédiaires étaient diagnostiquées à un âge > 2ans avec une moyenne de 65,4mois (5,5 ans). [86]

❖ **La consanguinité :**

Dans notre série, on note une proportion égale (20%) de patients issus de mariages consanguins pour la forme majeure et intermédiaire.

Une étude faite par Dr Djilali et al. sur 35 patients enregistrés sur une période de Janvier 1987 à Décembre 2016 à l'hôpital central de l'armée a trouvé que la notion de consanguinité était présente dans 58% des formes majeures et dans 68% des formes intermédiaires.

La consanguinité seule, ne semble pas être la cause principale de la thalassémie mais elle augmente la probabilité de son apparition. Sa fréquence élevée dans les pays du Maghreb est expliquée par la fréquence élevée des mariages consanguins dans ces régions.

➤ **L'examen clinique des malades :**

Dans notre étude, l'anémie est présente chez 100% des patients β thalassémiques majeurs et intermédiaires, associée ou non à un ictère.

La splénomégalie est retrouvée chez 60% pour les deux formes. Dans une étude réalisée par Dr Sfaoui à Oran sur une période de 15ans, la splénomégalie est retrouvée chez 100% des malades (13 majeures et 15 intermédiaires). [87] Seulement 1 malade thalassémique intermédiaire avait un retard pubertaire (6,6%). Dans l'étude réalisée par Dr Djilali, sur 35 cas, 53% des malades majeurs et 33% des malades intermédiaires le présentent.

➤ **Données biologiques :**

❖ **L'hémogramme :**

L'hémogramme montre une anémie microcytaire hypochrome dans les deux formes mais avec des degrés de sévérité variables, sévère dans la forme majeure, modérée dans la forme intermédiaire.

Les mêmes résultats sont obtenus par Dr Djilali où les formes majeures présentent une anémie sévère avec un taux moyen d'Hb de 6g/dl alors que dans les formes intermédiaires, l'anémie est modérée, le taux d'Hb moyen est de 8 gr/dl.

❖ **L'électrophorèse de l'Hb :**

Les résultats du profil électrophorétique de l'Hb révèlent que les deux phénotypes β^0 et β^+ sont présents dans les deux formes, majeure et intermédiaire. Les mêmes résultats ont été obtenus par Dr Djilali et al.

Cela signifie qu'il n'existe pas une relation entre les forme majeure/intermédiaire et les formes β^0/ β^+ de la maladie.

➤ **Traitement :**

❖ **Transfusion sanguine :**

Les besoins transfusionnels sont beaucoup plus importants dans les formes majeures que les formes intermédiaires qui ne sont transfusés qu'occasionnellement. Ceci est lié à la différence dans la sévérité de l'anémie et le degré de l'hémolyse entre les deux formes.

Des résultats proches sont obtenus par Dr Grifi rapportant que sur 598 patients, 96,15% des β -thalassémiques majeurs ont suivi un programme de transfusion régulier, alors que dans les formes intermédiaires, sur 177 patients, 54,8% ont été transfusés occasionnellement et 33,3% n'ont jamais été transfusés.

❖ **La splénectomie :**

Aucun malade β thalassémique majeur n'a été splénectomisé. Ceci peut être expliqué par l'âge de nos patients majeurs qui étaient assez jeunes pour faire une splénectomie pour la majorité, alors que 2 patients thalassémiques intermédiaires ont bénéficié d'une splénectomie.

Selon Dr Grifi, et parmi 535 patients, 85% et 78,7% des malades majeurs et intermédiaires respectivement ont été splénectomisés.

➤ **Enquête familiale :**

Dans notre série, tous les parents des patients sont des hétérozygotes (100%). Aucun cas similaire dans la fratrie n'a été rapporté. Par contre, le trait β thalassémique a été retrouvé dans la fratrie chez 27% des familles alors que 13% des familles avaient des enfants sains.

Une étude faite par Dr Djenouni au CHU Annaba de Décembre 1995 à Janvier 2017

sur 68 patients rapporte en fait des cas similaires dans la fratrie chez 40% de ces sujets. [88]

La prise en charge de ces couples passe par la proposition du diagnostic prénatal à chaque grossesse et de pratiquer le conseil génétique des porteurs hétérozygotes dans la fratrie.



Conclusion

La β thalassémie est une pathologie dont la forme influence considérablement les manifestations cliniques et biologiques et les complications, par conséquent. C'est une maladie grave, nécessitant une prise en charge lourde qui doit être complétée par un traitement préventif basé essentiellement sur le dépistage des porteurs hétérozygotes et le conseil génétique pour limiter le nombre de naissances d'enfants homozygotes, mais aussi sur l'éducation sanitaire de la société et en rendant obligatoire l'électrophorèse de l'hémoglobine dans le bilan prénuptial.

Diagnostiqués précocement et bien pris en charge, la qualité et l'espérance de vie des patients thalassémiques peuvent être améliorées. Ils puissent même avoir des enfants.

Toutefois, ces conclusions méritent d'être confirmées par des études sur des échantillons de taille plus importante.

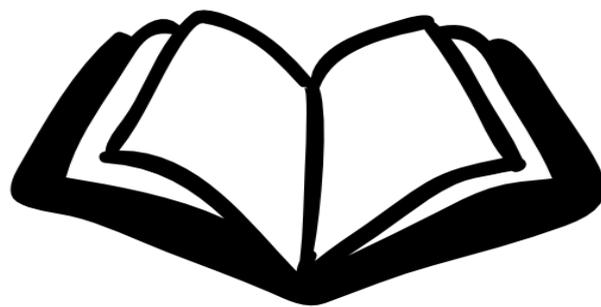
RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous avons trouvé quelques points importants à proposer comme recommandations afin de diminuer l'incidence de la β thalassémie homozygote :

- ❖ Développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire (diminution des mariages consanguins).
- ❖ Encourager les consultations prénuptiales afin de mieux dépister les hémoglobinopathies.
- ❖ Sensibiliser les nouveaux mariés ayant un trait thalassémique à faire des analyses biologiques avant toute grossesse afin d'éviter la forme majeure grave.
- ❖ Créer des centres spécialisés pour le dépistage anténatal de la maladie.
- ❖ Aux malades et leurs familles : suivre correctement les conseils et les prescriptions du médecin et élaborer un programme d'éducation thérapeutique.

➤ **Difficultés rencontrées :**

- * La taille de l'échantillon était très faible.
- * Rares sont les études qui sont menées pour évaluer les deux formes, majeure et intermédiaire de la β thalassémie homozygote, séparément.
- * Le fait d'avoir réalisé une étude rétrospective a limité les possibilités d'accéder à quelques dossiers de consultation et de suivi des malades, et d'obtenir certaines informations supplémentaires utiles.



Références bibliographiques

- 1. Vincenzo De Sanctis et al. :** Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives, *Metabolism*, 10 septembre 2017.
- 2.** Thalassémies et autres hémoglobinopathies, organisation mondiale de la santé, rapport du Secrétariat, 11 mai 2006, EB118/5.
- 3. Patricia Aguilar-Martinez et al. :** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des Hémoglobinopathies, *Ann Biol Clin*, vol. 68, no 4, juillet-août 2010.
- 4. E.A. Roselli et al. :** Correction of β -thalassemia major by gene transfer in haematopoietic progenitors of pediatric patients, *EMBO Molecular Medicine* 2, 315–328, 21 Juin 2010.
- 5. A.Has :** Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaire, 2008, Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. [http : // www.hassanté.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds-thalassemiees-finalweb.pdf](http://www.hassanté.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds-thalassemiees-finalweb.pdf).
- 6. K.H : A.Bastandji :** La thalassémie en Algérie ! Un défi du troisième millénaire, revue de Presse Sante-Maghreb, 27 septembre 2010.
- 7. Nicole COUPRIE :** Les hémoglobinopathies, Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée, Formation Continue du 10/02/2000.
- 8. Isabelle Vinatier :** Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine, *Haemoglobinopathy diagnosis* 2nd edition, LES CAHIERS CERBA, 2006 ; 313 p.
- 9. N. Couque, M. De Montalembert :** Diagnostic d'une hémoglobinopathie, *HEMATOLOGIE*, feuillets de Biologie VOL LIV N° 311 - MARS 2013.
- 10. Ghalmane M :** Rôle du laboratoire dans le diagnostic des hémoglobinopathies, ThD Pharm, université Mohamed V - RABA, 2012 .
- 11. Christopher S. Thom et al. :** Hemoglobin variants : Biochemical Properties and Clinical Correlates, *Cold spring harbor perspectives in medicine* 2013;3:a01185
- 12. Bruno Baudina :** Les hémoglobines normales et pathologiques, Les maladies de l'hémoglobine, *Revue Francophone des laboratoires* - Avril 2016 - N°481

- 13. Wajcman H :** Hémoglobines : structure et fonction, EMC hématologie, 2013, Vol 8, n°4, P 2-3.
- 14. Bardakdjian Michau et al. :** Les bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine, annales de biologie clinique, vol. 61, n° 4, juillet-août 2003.
- 15. Alan N. Schechter :** Hemoglobin research and the origins of molecular medicine, BLOOD, 15 November 2008 _Volume 112, Number 10.
- 16. Nathalie Couquea, Elisabeth Trawinskia, Jacques Eliona :** Génétique des maladies de l'Hb, les maladies de l'hémoglobine, Revue Francophone des laboratoires - Avril 2016 - N°481.
- 17. Lois R. Manning et al. :** Developmental expression of human hemoglobins mediated by maturation of their subunit interfaces, PROTEIN SCIENCE 23 June 2010 VOL 19:1595—1599.
- 18. Androulla Eleftherio :** à propos de la thalassémie, 2007.
- 19. Kpowbie E D :** Etude des hémoglobinopathies SS et SC : Etats des paramètres biologiques témoins chez les patients en phase stationnaire reçus au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraog de Ouagadougou. ThD Pharm, Université de Ouagadougou, 2011.
- 20. Labie D, Elion J :** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine, EMC-Hématologie 2 (2005), pg 222.
- 21. Umar Saeed, Zahra Zahid Piracha :** Thalassemia: Impact of consanguineous marriages on most prevalent monogenic disorders of humans, Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 15 Aug 2016.
- 22. Stamatoyannopoulos G et al. :** The molecular Basis of Blood Diseases Philadelphia: W.B Saunders Company, 2001, p.183-273.
- 23. ALAIN J, MARENGO-ROWE MD :** The thalassemias and related disorders, Baylor university Medical Center Proceedings, 2007, 20 : 27-31.
- 24. GALANELLO R, ORIGA R:** Beta-thalassemia, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010, 5:1-15.
- 25. SANDHYA RP et al. :** β -Thalassemia-Mini Review, 2013, International Journal of Pharmacology Research. 2(3): 71-79

- 26. Marengo-Rowe AJ :** The thalassemias and related disorders, Proc (Bayl Univ Med Cent), 2007, 27–31., 20(1)
- 27. Swee Lay Thein :** Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets, Blood Cells, Molecules and Diseases (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.06.001>.
- 28. Philippe Joly, Corinne Pondarre, Catherine Badens :** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques, Annales de Biologie Clinique, volume 72, n°6, novembre-décembre 2014; page 641- 642.
- 29. Weatherall D.J, Fuchroen S:** The hemoglobin E thalassemias, 2012 Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2(18) :1-16.
- 30. Amrita P; Tapan K G :** Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health, 2012, 1(1); 39-46.
- 31. CAPPELLINI MD et al. :** Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions, 2014, (TDT) Thalassemia International Federation. pp 16-17.
- 32. Grosveld F, Dillon N, Higgs D :** « The regulation of human globin gene expression », in the Haemoglobinopathies, Bailliere's editor, 1993.
- 33. L.Hessissen, M Harif :** société marocaine d'oncologie et d'hématologie pédiatrique. Annale de médecine et de thérapeutique AMETHER , janvier 2010 volume 2 .N°1 :14-24.
- 34. YACOUBA I : La Bêta-thalassémie :** Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de HMIMV;Rabat. Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie, 2015.
- 35. Weatherall D, Clegg JB :** The Thalassaemias as Genetically Determined, Disorders of Haemoglobin Synthesis, in The Thalassemia Syndromes, Blackwell Scientific Publications, third edition, 1981.
- 36. Encyclopédie Orphanet Grand Public :**
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf | Juin 2008.
- 37. Vichinsky EP, Macklin EA, Wayne JS :** Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease Pediatrics, 2005, 818–25; 116(6).

- 38. Dictionnaire médicale** de l'académie de médecine, version janvier 2016.
- 39. Farida Smali :** abrégé d'hématologie, 2009, page 69 – 70.
- 40. De Montalembert M :** Syndromes thalassémiques, 2008, EMC Hématologie, 13-006-D-17.
- 41. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire :** Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassemia in the UK, 2nd Edition, 2008.
- 42. Girot R, De Montalembert M :** Thalassémies chez l'enfant, EMC Pédiatrie 2006, 4-080-A-30.
- 43. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire :** Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassemia in the UK, 2nd Edition, 2008.
- 44. Borgna-Pignatti C et al. :** Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine, Haematologica, 2004, 89:1187-93.
- 45. Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic JL :** Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire, Médecine tropicale, 2011.71.3.
- 46. P.S Rani, S Vijayakumar :** Beta thalassemia, mini review. International journal of Pharmacology research, 3(12) : 71-79.
- 47. CL karlin, T Coman :** Hématologie, 2009, page 148.
- 48. Wafaa F. Al-Mosawy :** THE BETA-THALASSEMIA, REVIEW ARTICLE, Scientific Journal of Medical Research, Vol. 1, Issue, 1, pp.24 - 30, Winter, 1 March 2017.
- 49. Arthur W Nienhuis , David G. Nathan :** Pathophysiology and Clinical Manifestations of the b-Thalassemyias, Cold Spring Harbor Perspectives In Medecine, 2012;2:a011726.
- 50. I. Vasileiadis et al. :** Blood transfusion improves tissue, 2010.
- 51. Glickstein H, El RB, Link G et al. :** Action of chelators in iron loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. Blood, 2006, 108:3195-3203.
- 52. Hajipour M et al. :** A Retrospective Cohort Study. Ann Public Health Res. (2015), 2(2): 1020.

- 53. Eliezer A. Rachmilewitz, Patricia J. Giardina :** How I treat thalassemia, American society of hematology, Blood journal, 2011.
- 54. Olivieri NF :** The beta-thalassemyias. N Engl J Med. 1999;341(2):99-109.
- 55. Rose C et al. :** Positive Impact of Iron Chelation Therapy (CT) On Survival In Regularly Transfused MDS Patients, A Prospective Analysis By the GFM, Blood, 2007, 110(11).
- 56. Porter JB :** Practical management of iron overload. Br J Haematol; 232001; 9-52., 115.
- 57. Pennell DJ, Berdoukas Vet al.:** Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis, Blood, 2006, 3738-44, 107.
- 58. Borgna-Pignatti C et al. :** Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or déferiprone treated patients with thalassemia major, Blood, 2006, 3733-7; 107.
- 59. Dr Pierrick HORDE :** Syndrome thalassémique majeur et intermédiaire, HAS, juin2008, page 9.
- 60. K M. Musallam et al. :** Cross-Talk between Available Guidelines for the Management of Patients with Beta-Thalassemia Major, Acta Haematologica, 2013, 130:64–73.
- 61. Isabelle Thuret :** Prise en charge des béta thalassémies, LA REVUE DU PRATICIEN, VOL. 64, Octobre 2014.
- 62. C. pondarré et al. :** Recommandations pour les GCSH dans les β thal, correspondance en onco hémato, vol 7 N, 12012.
- 63. Antonio Cao and Renzo Galanello :** Beta-thalassemia, Genetics IN Medicine • Volume 12, N° 2, February 2010.
- 64. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S & Leboulch P :** Transfusion independence and HMGA2 Activation after gene therapy of human β -thalassemia, Nature, 2010.
- 65. Edouard de Dreuzy et al.:** Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major, biomedical journal 39 (2016)24e38.
- 66. Arthur Bank :** Hemoglobin GeneTherapy for b-Thalassemia, Hematologica Oncol Clin N Am 24 (2010) 1187–1201.

- 67. Sadelain M et al. :** Progress toward the genetic treatment of the beta-thalassemias, Ann N Y Acad Sci; 2005, 78–91, 1054.
- 68. Stefano Rivella :** b-thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies, haematologica | 2015, 100(4).
- 69. Shanmuganathan Ch et al. :** Gene Therapy for Hemoglobinopathies: The State of the Field and the Future Hematol Oncol Clin North Am, 2014, 199–216, 28(2).
- 70. I. Thuret :** Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure, Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 2, 95-97.
- 71. Dussiot M et al.:** An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia, 2014.
- 72. Carole Emile :** Hcpidine : aspects analytiques et intérêt clinique, OptionBio | Lundi 31 mars 2014 | n° 505.
- 73. Khaled M. Musallam et al. :** Non-transfusion dependent thalassemias, haematologica | 2013; 98(6).
- 74. J-B Arlet et al. :** Rôle d’HSP70 dans l’érythropoïèse inefficace des b-thalassémies majeures, médecine/sciences Janvier 2015, Vol.31 : 9-34.
- 75. Laura Breda, Stefano Rivella :** Modulators of Erythropoiesis: Emerging Therapies For Hemoglobinopathies And Disorders Of Red Cell Production.
- 76. Prati D :** Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. Vox Sang 2000;79:129-37.
- 77. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF :** Regression of extramedullary haematopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia. Br J Haematol 1998; 101:416-9.
- 78. Fathallah H, Sutton M, Atweh GF :** Pharmacological induction of fetal hemoglobin: why haven't we been more successful in thalassemia? Ann N Y Acad Sci 2005;1054:228-37.
- 79. Cohen AR, Glimm E, Porter JB :** Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta thalassemia major, Blood, 2008, 583-7, 111.

80. Comité international de bioéthique : Le conseil génétique, Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture International, (CIB) Distribution: limitée CIP/BIO/95/CONF.002/4 Paris, 15 décembre 1995, Originale : anglais.

81. N. Bonello-Palot, M. Cerino, P. Joly et C. Badens : les thalassémies en 2016, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2016 - N°481.

82. Antonio Cao, Yuet WK : Prevention of Thalassemia, CSH perspectives in Department of Medicine, University of California, San Francisco, California Med; 94143-0793.

83. M.Djilali et al. : Analyse comparative des aspects cliniques entre les β -thalassémiques homozygotes forme majeure et forme intermédiaire, revue algérienne d'hématologie, vol. 24, supplément 1, Mars 2018.

84. Brahimi. Z et al. : β thalassémie homozygote : épidémiologie et traitement, revue algérienne d'hématologie, vol. 24, supplément 1,pg 68, Mars 2018.

85. Mansour. H et al. : Evaluation de l'Hydréa dans la bêta thalassémie homozygote à court et à long terme, revue algérienne d'hématologie, vol. 24, supplément 1, pg 89 Mars 2018.

86. F.Grifi et al. : la β thalassémie en Algérie : une étude nationale multicentrique, Revue Algérienne d'hématologie, Mars 2018.

87. Sfaoui W et al. : état des lieux des bêta thalassémiques au CHU Oran, revue algérienne d'hématologie, vol. 24, supplément 1,pg 81, Mars 2018.

88. Djenouni. A, M.Benchikh, F.Grifi : Caractéristiques des β -thalassémiques majeures, revue algérienne d'hématologie, vol. 24, pg 67, Mars 2018.

89. E. Laineya, M. Boiriea, O. Fenneteau : Hémogramme en pédiatrie : valeurs physiologiques, Revue Francophone des laboratoires, Novembre 2009, N°416, pg 50.

90. Troussard et al. : Etude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire, Ann Bio Clin 2014 ; 72 : 561-581.



Annexes

Annexe I : Fiche de demande d'examen « Electrophorèse de l'HB »

**CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA
UNITE HASSIBA BEN BOUALI**

**Laboratoire Mère/Enfant - Unité d'Hémobiologie
Numéro de téléphone : 025 41 18 95 (Poste : 233)**

**FICHE DE DEMANDE D'EXAMEN
« ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE »**

N° : DATE :/...../.....
NOM : PRENOM :
NE LE :/...../..... A :
HOPITAL : SERVICE : NOM DU MEDECIN :

Renseignements médicaux à remplir

Clinique : Accidents d'hémolyse : Oui Non
Ictère : Oui Non
Cyanose : Oui Non
Splénomégalie : Oui Non
Prise médicamenteuse : Oui Non Si oui, lesquels :
Fèves : Oui Non
Transfusion : Oui Non Si oui, nombre : Date dernière T.S :

Biologique :

GR Hb Ht Réticulocytes Bilirubine Coombs

Renseignements familiaux ethniques :

Des membres de la famille ont-il eu les mêmes accidents : Oui Non
Si oui lesquels :

Autres renseignements :

RESULTATS

Données Hématologiques :

GR/mm³ Hb.....g/100 ml Ht %
VGM.....M³ TGMH.....Ppg CCMH %
Réticulocytes.....mm³

Données biologiques :

Bilirubine mg/l Fer TIBC

Electrophorèse de l'Hb :

Sur acetate de cellulose :
Fraction HB A2 : RDA : %

Conclusion :
.....
.....

Signature du médecin :

Annexe II : Matériel non biologique

a) Appareillage :

- Centrifugeuse
- L'automate SYSMEX KX21 et KxP300
- Microscope optique
- Chambre de migration TITAN PLUS
- Etuve
- Densitomètre HELENA PROCESS 24

b) Consommables :

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

c) Réactifs :

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

Annexe III : Liste des sujets atteints de β thalassémie homozygote

Nom/Pré	Service	Sexe	Age de diagnostic	Origine	Notion de consanguinité	Examen clinique	GR	Hb	Hte	VGM	CCMH	TGMH	HbA	HbF	HbA2
S.H	Ped	F	1	HADIOUT	ABSENCE	Anémie, PCM, SPMII	3,15	6,2	203	64,4	30,5	19,7	0	96,6	3,4
A.Y	Ped	M	1	AINDEFIA	ABSENCE	Anémie, PCM, ICM, SPMII, asthénie	3,44	8,3	258	75	32,2	24,1	71,6	25,7	2,7
C.AK	Ped	M	2 1/2	CHIEF	ABSENCE	ICM, PCM, SPMII, anémie	1,87	3,9	13	69,5	30	209	58,9	38,8	2,3
S.S	EXT	M	6	BUDA	PRESENCE	Anémie, PCM, SPMIII	3,83	8,7	271	70,8	22,7	32,1	0	97,9	2,1
G.M	CACBUDA	M	12	CHIEF	ABSENCE	Anémie, SP, GV, retard pubertaire	3,72	10,4	312	65	33,3	28	87,6	10	2,4
H.R	CHU Hématol	M	9mois	BUDA	ABSENCE	Anémie, PCM	3,96	8,4	266	67,2	31,6	21,2	71,4	23,9	4,1
B.L	Ext	F	14mois	FOUKA	ABSENCE	SPMIV, PCM, anémie	2,86	5,9	20	69,9	29,5	20,6	47,7	48,2	4,1
H.K	Ped	M	9mois	BUDA	ABSENCE	Anémie, PCM	2,92	7,8	233	79,8	35,5	26,7	80,54	17,14	2,32
E.A	Ped	M	3	BECHAR	ABSENCE	Anémie, SPMI	4,37	8,9	30	68,6	29,7	20,4	0	97,5	2,5
H.MA	Ext	M	10mois	BUDA	ABSENCE	Anémie, PCM	3,54	7,6	2243	63	33,9	21,5	56	41	3,2
B.MA	CACBUDA	M	16	CHIEF	PRESENCE	Anémie, PCM, asthénie	5,16	8,6	2561	50	33,4	16,6	72,6	22,9	4,5
B.O	Ext	M	5	AINDEFIA	ABSENCE	Anémie, PCM	2,26	5,3	166	73,5	31,9	23,5	70,2	26,7	3,1
A.R	Ped	F	5mois	HATTATBA	PRESENCE	PCM, SPMII, anémie, asthénie, ICM	2,26	4,4	15	66,4	29,3	19,5	0	95,7	2,6
C.M	Ped	M	9mois	CHIEF	ABSENCE	PCM, anémie, SPMI	5,58	5	174	67,4	28,7	19,4	0	97,3	2,7
A.S	Ped	M	14mois	AINDEFIA	ABSENCE	Anémie, PCM	3,02	6,1	213	70,5	28,6	20,2	0	97,81	2,19

Annexe IV : Normes de l'hémogramme en pédiatrie [89]

Catégorie d'âge	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (%)	Hématies ($\times 10^{12}/l$)	VGM (fl)	TCMH (pg)	CCMH (g/dl ou %)
	Moyenne \pm SD	Moyenne \pm SD	Moyenne \pm SD	Moyenne \pm SD	Moyenne \pm SD	Moyenne \pm SD
Nouveau-né (N = 284)	17,6 \pm 2	51,3 \pm 5,9	4,92 \pm 0,6	104,4 \pm 4,8	35,7 \pm 1,7	34,4 \pm 1,4
2 jours (N = 211)	17,9 \pm 2,1	52,2 \pm 6,1	5,01 \pm 0,6	103,3 \pm 5,4	35,6 \pm 1,9	34,4 \pm 1,5
3 - 7 jours (N = 892)	17,6 \pm 2,1	50,5 \pm 6	4,98 \pm 0,6	101,6 \pm 5,4	35,3 \pm 1,7	34,5 \pm 1,4
8 - 14 jours (N = 151)	15,6 \pm 1,7	45,7 \pm 3,8	4,52 \pm 0,4	101,2 \pm 5	34,6 \pm 1,9	33,3 \pm 1,4
15 jours - 1 mois (N = 69)	13,4 \pm 1,7	39,2 \pm 4,9	4 \pm 0,5	98,1 \pm 5,1	33,5 \pm 2,4	32 \pm 1,6
1 - 2 mois (N = 49)	11,2 \pm 1,1	32,8 \pm 3,4	3,65 \pm 0,4	90,1 \pm 5,5	30,7 \pm 1,8	35,1 \pm 1,3
2 - 6 mois (N = 109)	11,1 \pm 0,9	32,9 \pm 2,9	4,05 \pm 0,4	81,7 \pm 4,1	27,7 \pm 1,5	33,9 \pm 1,2
6 mois - 2 ans (N = 390)	12 \pm 0,9	35,4 \pm 2,4	4,66 \pm 0,3	76,1 \pm 3,2	25,7 \pm 1,4	33,9 \pm 1,1
2 - 6 ans (N = 590)	12,2 \pm 0,7	36,4 \pm 2,4	4,67 \pm 0,3	77,6 \pm 3,3	26,3 \pm 1,3	33,9 \pm 1,1
6 - 12 ans (N = 289)	12,7 \pm 0,8	37,5 \pm 2,3	4,68 \pm 0,3	80,4 \pm 3,4	27,3 \pm 1,3	33,9 \pm 1
12 - 16 ans (N = 183)	13,5 \pm 1,1	39,7 \pm 3	4,74 \pm 0,4	83,8 \pm 4	29,2 \pm 1,5	33,9 \pm 1,1

Annexe V : Normes de l'hémogramme chez l'adulte [90]

	Adulte (15 - 69 ans)		Adulte (70 - 89 ans)	
	Homme	Femme	Homme	Femme
GR (T/L)	4,25 - 6	3,8 - 5,9	4,08 - 5,60	3,84 - 5,12
Hte (%)	39 - 49	34 - 45	38 - 49	35 - 45
Hb (g/dl)	13,4 - 16,7	11,5 - 15,0	12,9 - 16,7	11,8 - 15,0
VGM (fl)	78 - 98	76 - 98	83 - 97	83 - 97
TCMH (pg)	26 - 34	24,4 - 34	27,8 - 33,9	27,5 - 33,2
CCMH (g/dl)	31 - 36,5	31 - 36	32,3 - 36,1	31,3 - 35,9

Résumé

En Algérie, la β thalassémie représente une réalité car près de 2% de la population en est atteinte. C'est une anémie hémolytique héréditaire due à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. La prise en charge de cette maladie nécessite un suivi régulier, avec un programme transfusionnel adéquat, associé à une chélation du fer et si possible une transplantation médullaire. Ce travail est une étude rétrospective descriptive avec analyse des paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques portant sur des patients reçus dans le laboratoire d'hémo-biologie unité Hassiba Benbouali CHU Blida sur une période de 5 ans (Juillet 2013-Juin 2017). Nous avons révélé 15 cas de β thalassémie homozygote, 10 majeurs et 5 intermédiaires, âgés entre 5 mois et 16 ans. La tranche d'âge la plus touchée est entre 5 mois et 2 ans dans la forme majeure avec une médiane de 13 mois et une prédominance masculine dans les deux formes. 20 % de ces patients majeurs et intermédiaires sont issues de mariages consanguins. L'hémogramme de nos malades montre dans l'ensemble une anémie microcytaire hypochrome plus sévère chez les formes majeures. L'électrophorèse d'hémoglobine a confirmé la maladie par un taux élevé d'HbF notamment chez les formes β^0 . La moyenne de transfusion sanguine est de 3 semaines chez les formes majeures. Les patients intermédiaires sont peu ou pas transfusés. Il serait nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, le conseil génétique, diminution des mariages consanguins et le dépistage des hétérozygotes afin de diminuer l'incidence de la maladie.

Mots clés : β thalassémie, majeure, intermédiaire, épidémiologique, anémie, le conseil génétique.

Summary

In Algeria, β thalassemia is a reality because nearly 2% of the population is affected. It is an inherited hemolytic anemia due to abnormal hemoglobin genes. The management of this disease requires regular follow-up, with an adequate transfusion program, associated with iron chelation and, if possible, medullary transplantation. This work is a descriptive retrospective study with analysis of epidemiological, clinical, biological and therapeutic parameters, covering patients received in the hemobiology laboratory of the Hassiba Benbouali unit of CHU Blida over a period of 5 years (July 2013-June 2017). We have revealed 15 cases of β thalassemia homozygous, 10 majors and 5 intermediates aged between 5 months and 16 years. The most affected age group is between 5 month and 2 years old in the major form with an median of 13months and a male predominance in the two forms. 20% of these patients were from inbred marriages. The hemogram of our patients shows a hypochromic microcytic anemia more severe in the major form. hemoglobin electrophoresis confirmed the disease by a high level of HbF, especially in the β^0 forms. The average blood transfusion is 3 weeks in the major forms. Intermediate patients have little or no transfusion. It would be necessary to develop a prevention program based on health education, genetic counseling, decreasing consanguineous marriages and the detection of heterozygotes to reduce the incidence of the disease.

Key words : β thalassemia, major, intermediate, epidemiological, anemia, genetic counseling.

ملخص

في الجزائر ، ثلاثيميا بيتا تمثل واقعا لأن ما يقارب من 2 ٪ من السكان متأثرون. هي عبارة عن فقر دم انحلالي ناتج عن طفرات في جينات الهيموغلوبين. يتطلب التكفل بهذا المرض متابعة و برنامج مناسب لنقل الدم مع عملية زراعة الحديد و إذا أمكن زراعة نخاعية. هذا العمل هو دراسة إستعدادية وصفية مع تحليل الأوضاع الوبائية، البيولوجية و العلاجية للمرضى الذين تم تلقيهم في مختبر علم الدم لوحدة حسيية بن بو علي لمستشفى البليدة على مدى خمس سنوات (جويلية 2013- جوان 2017). لقد حددنا 15 حالة فقر دم وراثي بيتا متماثل العوامل الوراثية، 10 الرئيسية و 5 المتوسطة المتروحة أعمارهم بين 5 أشهر و 16 سنة. الفئة العمرية الأكثر تضررا هي ما بين خمس أشهر و سنتين في شكل رئيسي بوسيط قدره 13 شهرا و هيمنة الذكور في كلا النسختين. 20 ٪ من هؤلاء المرضى هم من زواج الأقارب. يظهر شكلي الدم لمرضانا فقر دم أكثر حدة لدى المرضى الرئيسيين عملية الهيموغلوبين الكهربائي أكدت المرض من خلال مستوى عال من الهيموغلوبين "ف" خاصة في أشكال بيتا0 . متوسط نقل الدم هو ثلاث أسابيع لدى المرضى الرئيسيين ، بالنسبة للوسطيين ، يتم النقل بصفة قليلة أو منعدمة . سيكون من الضروري تطوير برنامج وقائي قائم على التنقيف الصحي ، الاستشارة الوراثية ، والحد من زواج الأقارب والكشف عن الأفراد المتغيرة للحد من حدوث المرض.

كلمات مفتاحية : β ثلاثيميا ، وسط، رئيسي ، الوبائيات ، فقر الدم ، الاستشارة الوراثية.