



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des sciences biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du master
Domaine : sciences de la nature et de la vie
Filière : sciences biologiques
Spécialité : biochimie

Thème

**Caractéristiques génétiques et hématologiques des bêta
thalassémies : Etude bibliographique**

Présenté par :

BELAID Imane & BENDRIMIA Amel

devant le jury :

	Nom & Prénom :	Grade	Affiliation / institution
President:	M. BECHAMI Sofiane	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrante:	M ^{me} . BAKHOUCHE Imene	MAB	Université de Bordj Bou Arreridj
Examinatrice:	M ^{me} . ROUAIGUIA Nadia	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire 2023/2024

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU tout puissant :

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire,
merci de nous avoir guidées vers le chemin de la lumière et du savoir, merci
de nous avoir donnée la force et le courage d'entreprendre ce travail .

Nous tenons à remercier Monsieur **BECHAMI Sofiane** , nous sommes très
honorées de vous avoir comme président du jury.

Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre
encadrante Madame **BAKHOUCHE Imene** , pour ses conseils avisés, son
aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport
considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port

Nous remercions Mme **ROUAIGUIA Nadia** , pour avoir acceptée
d'examiner notre travail

Nos sincères remerciements à **tout les professeurs** qui nous ont enseigné et
qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, on remercie **toutes les personnes** qui ont participés de près ou de loin
à l'élaboration de ce mémoire de Master.

MERCI

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire : À ma très chère maman Habiba, affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

À mon père Mahmoud, à l'homme que j'aime, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir. Sans toi ce jour n'aurait pas existé ! Merci tout simplement d'être ...mon père

Je remercie mon mari Ramzi pour leur soutien, leur conseil et leur encouragement

À mon fils Mohamed acil ton présence dans ma vie m'a donné la force et l'encouragement pour atteindre ce but

À mes chères frères Fares; hamza ;Djoudi et

Ma sœur Aya

À toute ma famille et la famille de mon mari

Un énorme merci

Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Imane

Dédicace

*Je dédie ce modeste mémoire : À ma très chère maman
Djamila Baghdadi, affable, honorable, aimable : Tu
représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la
source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas
cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*À mon père El-Houes, à l'homme que j'aime, mon exemple
éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,
celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir. Sans
toi ce jour n'aurait pas existé ! Merci tout simplement d'être
...mon père*

*Je remercie mon mari Trirat Zaki pour leur soutien, leur
conseil et leur encouragement*

*À ma chère fille Talin ta présence dans ma vie m'a donné la
force et l'inspiration nécessaires pour atteindre ce but*

*À mes chères frères Yacine et Abderrahmane Et ma sœur
Meriem*

À toute ma famille et la famille de mon mari

Un énorme merci

Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

Amel

Résumé :

La bêta-thalassémie est une maladie génétique causée par une mutation du gène de la bêta-globine. Cette affection héréditaire entraîne une production réduite ou absente des chaînes β , composantes essentielles de l'hémoglobine, ce qui conduit à une anémie microcytaire hypochrome de gravité variable. L'objectif de notre étude est d'analyser et de synthétiser les connaissances actuelles sur les caractéristiques génétiques et hématologiques de la bêta-thalassémie pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette maladie, ainsi que ses implications cliniques et thérapeutiques pour évaluer les options de traitement et de gestion. Notre recherche démontre que la gravité clinique de la bêta-thalassémie est étroitement liée au type de mutation génétique. Une caractérisation précise de ses dernières et des paramètres hématologiques est cruciale pour un diagnostic et un traitement optimal de la bêta-thalassémie. Le dépistage génétique associé à une analyse hématologique détaillée améliore la gestion clinique et la qualité de vie des patients. Par conséquent, l'intégration des tests génétiques dans le diagnostic de routine, la promotion des programmes de dépistage pour les populations à risque, l'offre de conseils génétiques aux familles affectées, ainsi que la formation continue des professionnels de santé à l'utilisation et à l'interprétation des différentes techniques de diagnostics, sont fortement recommandées.

Mots clés : bêta-thalassémie , génétique , hémoglobine , anémie , mutation , diagnostique

Abstract :

Beta-thalassemia is a genetic disorder resulting from a mutation in the beta-globin gene. This hereditary condition leads to reduced or absent production of beta chains, which are essential components of hemoglobin, resulting in hypochromic microcytic anemia of varying severity. The aim of our study is to analyze and summarize the current knowledge on the genetic and hematological characteristics of beta-thalassemia to understand the underlying mechanisms of this disease, as well as its clinical and therapeutic implications, in order to assess treatment and management options. Our research shows that the clinical severity of beta-thalassemia is closely related to the type of genetic mutation. Accurate characterization of these mutations and hematological parameters is crucial for the optimal diagnosis and treatment of beta-thalassemia. Genetic screening combined with detailed blood analysis enhances clinical management and patient quality of life. Therefore, it is highly recommended to integrate genetic testing into routine diagnosis, enhance screening programs for at-risk populations, provide genetic counseling for affected families, and offer continuous training for healthcare professionals on the use and interpretation of various diagnostic techniques.

Keywords: beta-thalassemia, genetics, hemoglobin, anemia, mutation, diagnosis

ملخص:

بيتا-الثلاسيميا هي مرض جيني ناتج عن طفرة في مورثة بيتا-غلوبين. تؤدي هذه الحالة الوراثية إلى إنتاج منخفض أو غائب لسلاسل بيتا، وهي مكونات أساسية للهيموغلوبين، مما يؤدي إلى فقر دم صغير الكريات ناقص الصبغة بدرجات متفاوتة من الشدة. هدف دراستنا هو تحليل وتلخيص المعرفة الحالية حول الخصائص الجينية والدموية لبيتا-الثلاسيميا لفهم الآليات الكامنة وراء هذا المرض، وكذلك تداعياته السريرية والعلاجية من أجل تقييم خيارات العلاج والإدارة. تظهر أبحاثنا أن شدة بيتا-الثلاسيميا السريرية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بنوع الطفرة الجينية. يعد التوصيف الدقيق لهذه الطفرات والمعايير الدموية أمراً بالغ الأهمية للتشخيص الأمثل وعلاج بيتا-الثلاسيميا. يعزز الفحص الجيني المرتبط بتحليل دقيق للدم من الإدارة السريرية ونوعية حياة المرضى. وبالتالي، يوصى بشدة بدمج الفحوصات الجينية في التشخيص الروتيني، وتعزيز برامج الفحص للسكان المعرضين للخطر، وتقديم الاستشارة الوراثية للعائلات المتأثرة، وكذلك التدريب المستمر لمهنيي الصحة على استخدام وتفسير التقنيات التشخيصية المختلفة.

الكلمات المفتاحية : بيتا ثلاسيميا، وراثية، هيموغلوبين، فقر دم، طفرة، تشخيص.

Tables de matière :

Résumé : .

Tables des matière:	
Listes des tableaux	
Liste des figures:	
Liste des abréviations:	
Introduction :	2

Chapitre 01 : Erythropoïèse

1. Les érythrocytes:	5
1.1. Morphologie des érythrocytes	5
1.2. L'érythropoïèse :	5
1.3 .La régulation d'érythropoïèse :	7
1.4. La vie et mort des globules rouges :	8
2 . Présentation et structure de l'hémoglobine :	8
2.1. Biosynthèse de l'hémoglobine :	9
2.1.1. La synthèse de l'hème:	9
2.1.2. La synthèse de la globine :	9
2.2. Les différentes hémoglobines :	9
3. Génétique :	10
3.1. Structure et famille du gène de la globine :	10
3.2. Emplacement du gène de l'hémoglobine :	11
4. Fonction de l'hémoglobine :	12
5. Hémoglobinopathies :	12
6. Anémie :	13

Chapitre 02 : la bêta thalassémie

1. Histoire de la bêta thalassémie	Erreur ! Signet non défini.
2. Généralité	18

3. classifications des bêta thalassémies	18
4. Epidémiologie :	19
5. Etiologie :	20
6. Classification des syndromes bêta-thalassémiques :	20
6.1. bêta Thalassémie majeure :	20
6.2 . La bêta-thalassémie intermédiaire:	21
6.3. La bêta-thalassémie mineure:	22
7. Physiopathologie de la bêta thalassémie :	23

Chapitre 03 : génétique de bêta thalassémie

1. Transmission génétique :	27
2. les mutations ponctuelles :	28
2.1. Les formes délétionelles:	29
2.1.1. Suppression des gènes β :	29
2.1.2. Suppression de LCR :	30
3. Corrélation génotype-phénotype:	30
4. Les facteurs modulateurs d'origine génétique de la bêta thalassémie:	30
4.1. Les facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes alpha et bêta:	30
4.2. Les facteurs génétiques influençant la synthèse d'HbF à l'âge adulte:	31
5. Polymorphismes génétiques:	31
5.1. Méthylène-Tétrahydro-Folate-Réductase (MTHFR) et la β -thalassémie:	32
5.2. Le polymorphisme C677T :	32

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement

1. Diagnostic :	34
2. L'enquête familiale :	34
3. Diagnostic prénatale :	34
4. Diagnostic biologique et clinique de bêta-thalassémie:	35
4.1. Diagnostic de la bêta thalassémie majeure:	35
4.2. Diagnostic de la beta thalassémie intermédiaire:	37

4.3. Diagnostic de la bêta thalassémie mineure:	38
5. Diagnostic génétique et moléculaire:	38
6. Traitement:	39
6.1. Transfusion sanguine:	39
6.1.1. Bêta Thalassémie majeur :.....	39
6.1.2. Bêta Thalassémie intermédiaire:	39
6.1.3 Bêta Thalassémie mineur:	39
6.2. Traitement de la surcharge en fer :.....	40
6.3. La splénectomie:	40
6.4. La greffe des cellules souches hématopoïétiques :	40
Conclusion:.....	43
Références bibliographiques:.....	.

Listes des tableaux

Tableau 1 : Classification des anémies	14
---	----

Liste des figures:

Figure 1 : une image d'un érythrocyte capturée à la fois en microscopie optique (à gauche) et électronique (à droite), illustrant la morphologie cellulaire de profil et de face. 05

Figure 2 : L'érythropoïèse.....07

Figure 3 : Représentation de la molécule $\alpha_2\beta_2$ du tétramère d'hémoglobine adulte normale09

Figure 4 : Site β -globine.....12

Figure 5 : Distribution de β -thalassémie dans le monde 19

Figure 7 : Physiopathologie de la β -thalassémie25

Figure 8 : Mode de transmission de la β -thalassémie.....27

Figure 9 : Etude par immuno-précipitation de chromatine de la fixation de BCL11A dans différentes régions de locus β -globine.....28

Figure 10 : Hépatosplénomégalie et déformation de l'abdomen35

Figure 11 : Déformation cranio-faciale d'un patient thalassémique.....36

Figure 12 : Morphologie des globules rouges chez un individu sain (a) et chez un patient atteint de thalassémie majeure37

Liste des abréviations:

AHC : Anémie hémolytique constitutionnelle

BFU-E: Burst forming unit erythrocyte

BCL11A : Transcription Factor A

B TM: Béta Thalassémie Majeure

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CFU-E : Colony Forming unit erythrocyte

CSC: Le compte sanguin complet

CYPs: Cytochrome P 450

EPO : L'érythropoïétine

Fl: Femtolitre

GR : Globule rouge

Hb : L'hémoglobine

HBA : L'hémoglobine Adulte

HBS: L'hémoglobine S

HBF : L'hémoglobine Fœtale

HBA2: L' hémoglobine normale A

HBE : L'hémoglobine E

LCR : Locus Control Region

MTHFR : Méthylène-Tétrahydro-Folate-Réductase

OMS : Organisation Mondiale de la santé

Pg: Picogramme

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

Pb : paire de base

RBC : Red blood cell

TATA : boîte tata

TCMH : Taux de concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire

TDT : Thalassémie Dépendant des Transfusions

VGM : Volume Globulaire moyen

ζ : Zeta

$\alpha_2\epsilon_2$: l'hémoglobine Gower-2

$\zeta_2\gamma_2$: l'hémoglobine de Portland-1

$\delta_2\beta_2$: l'hémoglobine de Portland-2

INTRODUCTION
GENERALE

Introduction :

Les troubles des hémoglobines humaines, connus sous le nom d'hémoglobinopathies, investissent une place unique en génétique. À l'échelle planétaire, ces affections génétiques sanguines, parmi les plus répandues, engendrent une morbidité notable (**Higgs et al., 2001**).

La baisse du taux de l'Hémoglobine est responsable du syndrome anémique. Dans les pays en développement, les anémies héréditaires posent un défi majeur pour la santé publique, étant donné leur impact sur la mortalité et la morbidité (**Weatherall, 1983**). Les thalassémies sont des formes d'anémies héritées qui résultent d'un manque de synthèse de globine, causant ainsi une insuffisance d'hémoglobine dans les globules rouges (**Modell et Darlison, 2008 ; Galanello et Origa, 2010**).

La bêta-thalassémie est l'une des causes de ces anémies en Afrique tropicale, avec une fréquence estimée entre 0,3% et 2% (**Cabannes, 1987**). C'est une maladie héréditaire qui altère la synthèse de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Plus de 200 mutations distinctes, implantées à divers endroits des gènes, sont responsables de ces conditions. Ces mutations peuvent se manifester sous forme d'altérations ponctuelles à l'intérieur ou à l'extérieur des gènes, ainsi que de délétions, bien que ces dernières soient moins courantes.

C'est une maladie grave qui présente trois formes : bêta thalassémie majeure, mineure et intermédiaire (**Nadkarni et al., 2001**). Elle peut altérer le fonctionnement de multiples organes, entraînant un déséquilibre à la fois au niveau des paramètres sanguins et biochimiques (**Rosa et al., 1993**) et des complications comme l'hémolyse, la formation de calculs biliaires, une production anormale de cellules sanguines en dehors de la moelle osseuse, la formation de caillots sanguins, des infections et une accumulation excessive de fer dans l'organisme (**Thuret, 2014**).

Ce trouble représente un réel défi pour la santé publique, notamment en raison du taux élevé de parenté par le sang au sein de la population (30 à 32%) (**Bellis et al., 2001**).

Notre recherche comprend une étude bibliographique visant à atteindre les objectifs suivants :

-Mise à jour des données bibliographiques, particulièrement en ce qui concerne la génétique de cette maladie.

-Connaître les différents types de cette affection, les symptômes cliniques, biologique et hématologique.

Chapitre 01 : *Erythropoïèse*

1. Erythrocytes

Les hématies ou érythrocytes (terme dérivé du grec "**erythro**" pour rouge et "**kutos**" pour cellule), communément connus sous le nom de globules rouges (GR), ont pour tâche essentielle de protéger et de transporter l'hémoglobine afin de faciliter le processus de la respiration, également connu sous le nom d'échange gazeux pulmonaire. Il s'agit du transfert de l'oxygène des poumons vers les tissus, où il est utilisé pour divers processus métaboliques, et de l'évacuation du dioxyde de carbone produit par ces processus métaboliques des tissus vers les poumons, où il est expiré hors du corps (Guyton et Hall, 2001).

1.1. Morphologie des érythrocytes

Les érythrocytes adoptent une morphologie de petits disques dépourvus de noyau (Coiffier et al., 1981), mesurant 7,8 μm de diamètre. Leur épaisseur est de 2,5 μm sur les côtés et de 1 μm au centre (voir la Figure 1) (Guyton et Hall, 2001).

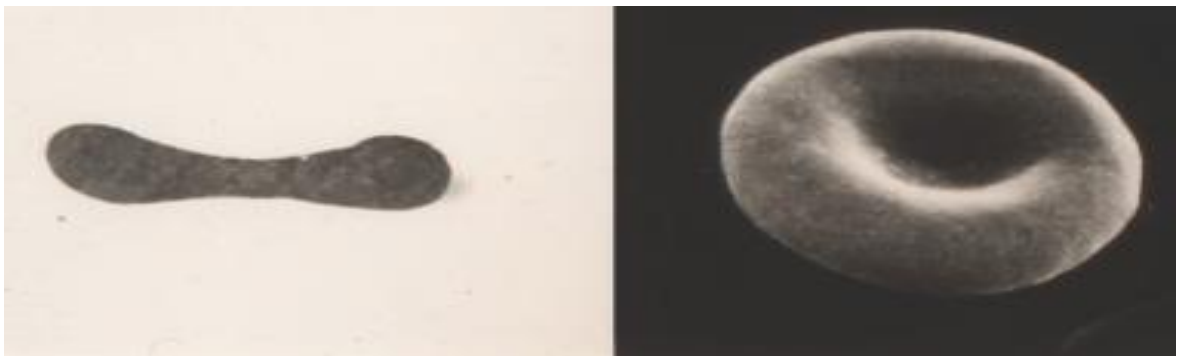


Figure 1: Une image d'un érythrocyte capturée à la fois en microscopie optique (à gauche) et électronique (à droite), illustrant la morphologie cellulaire de profil et de face (Young et al., 2006).

Leur composition est principalement constituée d'hémoglobine, représentant environ 95 % de leur poids sec, et ils sont remarquablement capables de se déformer pour traverser les vaisseaux sanguins les plus fins (Coiffier et al., 1981). La bicouche lipidique des érythrocytes présente une structure comprenant des couches protéiques internes et externes discontinues. Elle est parsemée d'environ 100 000 pores dont le diamètre oscille entre 3 et 4 angströms (Nicard, 2017).

1.2. L'érythropoïèse :

C'est une étape complexe qui se déroule dans la moelle osseuse adulte, produisant quotidiennement environ 100 milliards de globules rouges (Zermati et al., 2001). Cette

phase transforme les cellules souches en globules rouges par divers mécanismes cellulaires. L'érythropoïétine (EPO), une hormone joue un rôle crucial dans ce processus de production. L'érythropoïèse vise à maintenir un nombre adéquat de globules rouges et un taux d'hémoglobine optimal malgré leur courte durée de vie d'environ 120 jours. Pour maintenir cet équilibre, le taux de production des globules rouges est légèrement supérieur à celui de leur élimination naturelle (**Binet, 2009; Nicard, 2017**).

Durant l'embryogenèse, la production des cellules sanguines se déplace progressivement du sac vitellin vers le foie et la rate, pour ensuite se localiser exclusivement dans la moelle osseuse après la naissance, devenant ainsi le principal site de la production (**Guyton et Hall, 2001**).

Les cellules sanguines ont un cycle de vie limité et doivent être régulièrement remplacées par de nouvelles cellules produites dans le tissu hématopoïétique. L'érythropoïèse est un processus continu de multiplication et de différenciation qui démarre avec la cellule souche hématopoïétique et se termine par la formation de l'érythrocyte (**Koury et Bondurant, 1990; Koury et al., 2002**).

Les cellules souches hématopoïétiques, qui sont rares dans la moelle osseuse, ont la capacité de se renouveler ou de se différencier en divers types de cellules sanguines et immunitaires. Leur orientation vers la lignée érythroïde ou le processus par laquelle les CSH se développent en érythrocyte fonctionnelles, et celle de leurs descendants semble être un événement aléatoire (**Cantor et Orkin, 2001**).

Durant la différenciation érythroïde, les cellules connaissent des modifications morphologiques telles que la diminution de leur taille et de leur noyau, la condensation de la chromatine, l'augmentation de leur contenu en hémoglobine, et finalement l'expulsion du noyau (énucléation). En même temps, leur capacité de division cellulaire diminue (**Ferreira et al., 2007**).

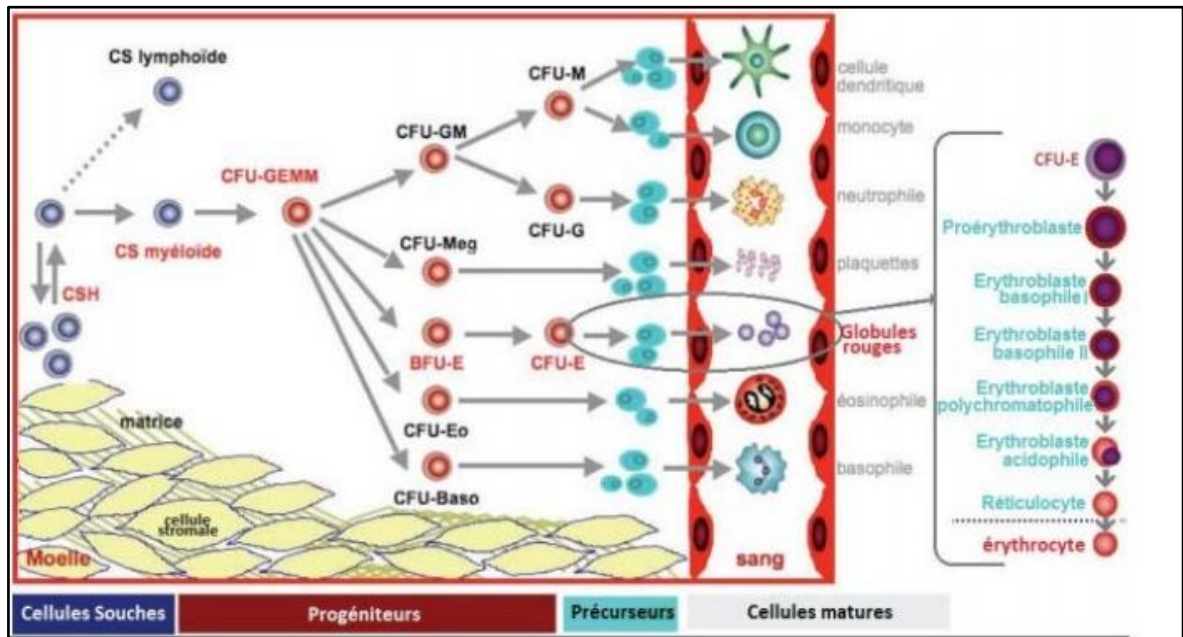


Figure2 : L'érythropoïèse (Binet, 2009).

1.3 . Régulation de L'érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) est le principal régulateur de l'érythropoïèse (**Koury et Bondurant, 1990; Krantz, 1991**). Cette hormone glycoprotéique est produite par un groupe spécifique de cellules interstitielles péri-tubulaires dans le cortex rénal , utérus , cerveau , et le foie (**Koury et al., 1988; Lacombe et al., 1988**). En conditions normales, seules quelques-unes de ces cellules produisent de l'EPO. Lorsqu'il y a une diminution de l'oxygénation, comme en cas d'anémie, le nombre de cellules produisant de l'EPO augmente de façon exponentielle (**Koury et al., 1989**). Dans la moelle osseuse, l'EPO agit sur les progéniteurs érythroïdes , depuis les unités formant colonier érythroïde (CFU-E) jusqu'aux premiers érythroblastes basophiles. Cette phase de dépendance à l'EPO précède la période de synthèse de l'hémoglobine et ne la chevauche pas, c'est-à-dire que une fois les précurseurs des globules rouges ont quitté cette phase et ont commencé leur maturation, ils entrent dans la phase où ils commencent à synthétiser de l'hémoglobine dans un ordre chronologique strict . Les progéniteurs érythroïdes à ces stades dépendent de l'EPO pour éviter l'apoptose (**Koury et Bondurant, 1990; Wu et al., 1995**).

Pour qu'une érythropoïèse soit efficace, une moelle osseuse saine est indispensable, capable de produire suffisamment d'érythroblastes dotés de capacités normales de prolifération et de différenciation. La régulation de l'érythropoïèse peut être influencée par

plusieurs substances, notamment la vitamine B12 et l'acide folique, qui stimulent la production, ainsi que d'autres vitamines comme la vitamine B2, B6, E, et PP. De plus, l'érythropoïétine, une hormone rénale, augmente le nombre de divisions des hémocytoblastes et accélère le processus. Elle est également activée par la testostérone, produite par les testicules, les ovaires et la corticosurrénale. Une érythropoïèse efficace dépend de niveaux appropriés de fer, nécessaire à la production d'hémoglobine. Les métaux tels que le cuivre, le cobalt et le zinc sont également requis. De plus, des facteurs non spécifiques jouent un rôle crucial dans la croissance des cellules hématopoïétiques, surtout au début du processus (Diallo, 2014).

1.4. Vie et mort des globules rouges

Chez les adultes en bonne santé, les érythrocytes dérivent des cellules souches présentes dans la moelle osseuse hématopoïétique, qui produisent également d'autres types de cellules sanguines. Pendant leur maturation sur une période de 3 à 5 jours, ces cellules accumulent de l'hémoglobine avant de devenir des réticulocytes, qui rejoignent la circulation sanguine par diapédèse (Müller et Perret, 1977). Les réticulocytes subissent ensuite un processus de maturation sur environ 2 jours, perdant progressivement les éléments cellulaires actifs tels que l'ARN et les mitochondries pour se transformer en érythrocytes matures. Ces érythrocytes ont une durée de vie d'environ 120 jours et perdent leur capacité à synthétiser des protéines.

L'hémolyse, qui consiste en la dégradation des globules rouges, est principalement orchestrée par les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial, avec une activité prédominante dans la moelle osseuse. Le foie et la rate contribuent de manière périphérique à ce mécanisme, la rate jouant un rôle mineur. Après cette dégradation, les composants des globules rouges connaissent des destins variés (Orsini et al., 1982).

2 . Présentation et structure de l'hémoglobine

La substance principale des globules rouges est l'hémoglobine (Hb). Un érythrocyte sain est constitué de près de 640 millions de molécules d'Hb qui donnent au sang sa teinte rouge et qui transportent l'oxygène des poumons vers les autres tissus (Steiger, 2010).

L'hémoglobine est un tétramère composé de quatre chaînes polypeptidiques. Les chaînes de globulines, qui possèdent plusieurs entités dans leur structure primaire, sont identiques par paire. Chaque globuline est associée à une molécule d'hème, laquelle contient un atome de fer capable de se lier aux molécules d'oxygène. L'hémoglobine A

(HbA), la forme la plus courante dans le sang des adultes humains, est constituée de deux paires de chaînes identiques : une paire de chaînes alpha et une paire de chaînes bêta, ce qui est représenté par l'abréviation $\alpha_2\beta_2$ (voir Figure 3). La chaîne alpha comprend 141 résidus d'acides aminés tandis que la chaîne bêta en compte 146 (Schechter, 2008).

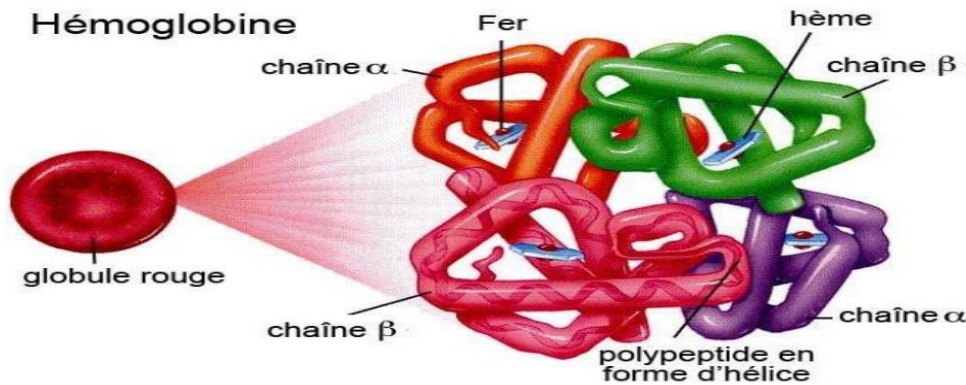


Figure 3 : Représentation de la molécule $\alpha_2\beta_2$ du tétramère d'hémoglobine adulte normale (Weatherall *et al.* 1989).

2.1. Biosynthèse de l'hémoglobine

2.1.1. synthèse de l'hème

La synthèse de l'hème se déroule dans les mitochondries des érythroblastes, qui contiennent toutes les enzymes nécessaires. Ce processus implique une série de précurseurs, tels que la glycine et l'acide succinique, qui servent d'intermédiaires de synthèse. La protoporphyrine III, une porphyrine, voit le fer incorporé en elle pour produire l'hème (Belhani, 1987).

2.1.2. La synthèse de la globine

La synthèse de la globine a lieu dans les polyribosomes, de manière similaire à d'autres synthèses protéiques (Auclerc et Khayat, 1990). Ce processus implique la transcription de l'ADN génétique en ARN messager, suivi de la traduction qui mène à la synthèse d'hémoglobine (Belhani, 1987).

2.2. Différentes hémoglobines

Pendant l'ontogenèse, le profil d'hémoglobine subit deux transitions importantes appelées "switch". La première conversion se produit lors du passage de la vie embryonnaire

à la vie fœtale, tandis que la seconde se produit simultanément avec la transition de la vie fœtale à la vie adulte (**Wajcman , 2005**).

Pendant la vie embryonnaire, l'hémoglobine de base est l'hémoglobine embryonnaire, dont la synthèse se produit dans le sac vitellin (**Diepstraten , 2019**). Il existe quatre types d'hémoglobine embryonnaire. L'hémoglobine Gower-1, de formule moléculaire $\zeta_2\varepsilon_2$, est la plus abondante mais aussi relativement instable. Les trois autres types d'hémoglobine embryonnaire, l'hémoglobine Gower-2 ($\alpha_2\varepsilon_2$), l'hémoglobine de Portland-1 ($\zeta_2\gamma_2$) et l'hémoglobine de Portland-2 ($\delta_2\beta_2$), sont présents en plus petites quantités au début de la vie embryonnaire et de la période fœtale (**He et Russell , 2001**).

Environ 12 semaines après la conception, l'hémoglobine fœtale commence à être produite progressivement à partir de l'hémoglobine F ($\alpha_2\gamma_2$). Ce changement dans la production d'hémoglobine survient lorsque la production de globules rouges passe du sac vitellin au foie et à la rate du fœtus (**Diepstraten , 2019**). Pendant cette période fœtale, il existe également une petite quantité d'hémoglobine adulte (hémoglobine A), de formule $\alpha_2\beta_2$, dont l'expression augmente progressivement avec le développement de la grossesse (**Couque , 2013**). Après 17 semaines de conception, seulement 1 % des cellules continuent à exprimer la delta globuline embryonnaire (**Diepstraten , 2019**).

Environ 6 semaines après la naissance, l'hémoglobine fœtale commence à diminuer progressivement pour être remplacée par l'hémoglobine adulte (hémoglobine A), dont la synthèse se produit dans la moelle osseuse (**Diepstraten , 2019**). Chez les adultes en bonne santé, l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$) représente la forme principale de l'hémoglobine (80 % à 97 % à partir de 1 an). Il existe également d'autres types d'hémoglobine en plus petites quantités, notamment l'hémoglobine A₂ (2 à 3,4 %) et l'hémoglobine F (< 1 %), de formule $\alpha_2\delta_2$ (**Couque , 2013**).

3. Génétique

3.1. Structure et famille du gène de la globine

Les gènes de la globine font partie d'une superfamille comprenant la myoglobine et les neuroglobulines, dont tous les membres partagent une protéine codée commune capable de se lier à l'oxygène grâce à l'hème. Ces gènes ont généralement une structure similaire, résultant d'un ancêtre commun il y a environ 450 millions d'années, caractérisée par trois exons et deux introns dans leur séquence génétique. L'ordre de ces gènes se reflète dans

chaque complexe, de l'extrémité 5' à l'extrémité 3', avec une expression séquentielle tout au long de l'ontogenèse (Lewin, 2004).

Les différents gènes de la globine sont le produit de recombinaisons et/ou duplications d'un seul gène ancestral. Chaque gène peut ensuite évoluer indépendamment via divers événements de mutation ou de recombinaison, conduisant aux variations observées entre les différents gènes (Hardison, 2012).

Le gène de la globine humaine est organisé en familles multigéniques, ou clusters, comprenant le cluster alpha (delta, alpha2, alpha1) et le groupe beta (epsilon, G gamma, A gamma, delta, beta). Ces gènes sont relativement petits, mesurant respectivement 1,8 kb et 1,2 kb (Greene *et al.*, 2015).

3.2. Emplacement du gène de l'hémoglobine

Les gènes de la famille α se trouvent près de l'extrémité des télomères sur le bras court du Chromosome 16 (16pter), tandis que les gènes de la famille β sont localisés à l'extrémité distale du bras court du Chromosome 11 (11p15.5) (Joly *et al.*, 2014). Trois gènes fonctionnels appartiennent à la famille α : le gène ζ , qui code pour la chaîne embryonnaire, précédant deux autres gènes codant pour les chaînes $\alpha1$ et $\alpha2$. Contrairement à $\alpha1$ et $\alpha2$, qui sont des pseudogènes non fonctionnels (Kaplan et Delpech, 2007; Belhadi, 2011; Schmidt, 2012).

Ce segment génomique est caractérisé par de longues répétitions de séquences homologues, présentes à la fois dans les gènes eux-mêmes ($\alpha1$ et $\alpha2$) et entre les séquences intergéniques. Ceci suggère une duplication ancestrale de ces séquences génétiques, ce qui a probablement contribué à leur co-évolution (Schmidt, 2012).

Les gènes $\alpha1$ et $\alpha2$ codent tous deux pour la même chaîne de globine, mais l'ARNm du gène $\alpha2$ est plus efficacement traduit en protéine en raison de la plus grande efficacité de son promoteur par rapport à l'ARNm du gène $\alpha1$ (Schmidt, 20

La famille bêta comprend cinq gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire ψ , suivi des deux gènes de la chaîne bêta fœtale (βA et βG), comme illustré dans la figure 4, puis des deux gènes de la chaîne bêta adulte δ et β . Le gène $\psi\beta 1$ est un pseudogène non fonctionnel (Kaplan et Delpech, 2007).

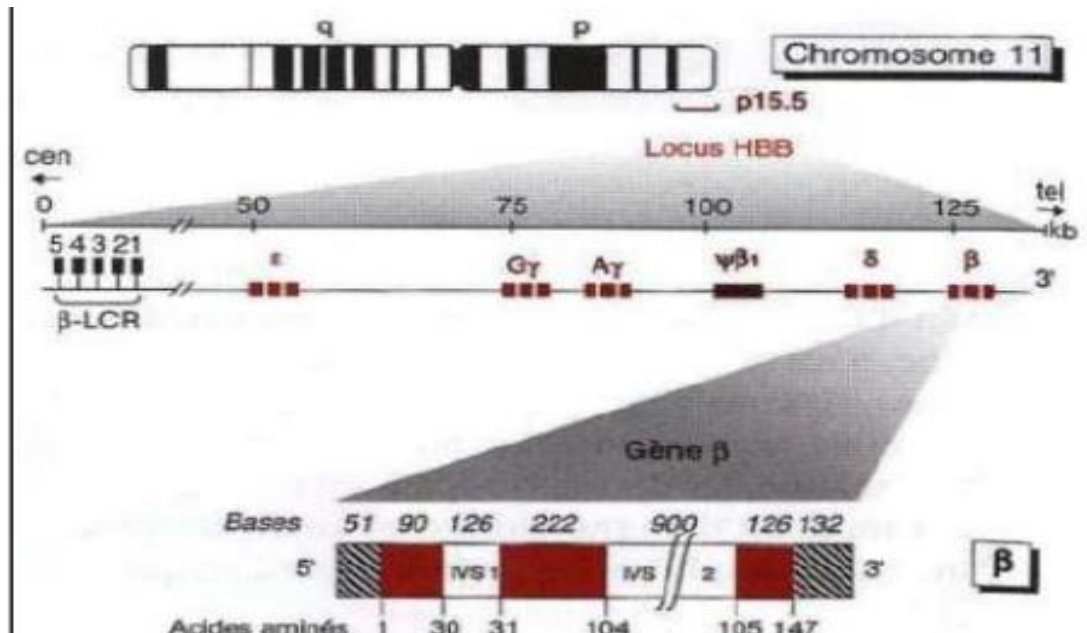


Figure 4 : Site de β -globine (Kaplan et Delpech, 2007)

4. Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine joue un rôle crucial dans le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons. Dans les poumons, l'oxygène se lie à l'hémoglobine, formant de l'oxyhémoglobine, une liaison réversible. Cette fixation de l'oxygène se produit selon une courbe caractéristique en forme de S appelée courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Auclerc et Khayat, 1990). Deux paramètres sont particulièrement importants dans l'étude de cette oxygénation : l'affinité et les coefficients d'interaction de l'oxygène (Orsini et Vovan, 1982).

5. Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont l'une des maladies héréditaires monogéniques les plus courantes, largement distribuées à travers le monde. Les zones les plus touchées sont les pays entourant le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Asie et l'Afrique de l'Ouest (Steiger, 2015).

Les hémoglobinopathies peuvent être divisées en trois grandes catégories :

- **Anomalies quantitatives** : réduction ou absence de la synthèse des chaînes de globine, entraînant des troubles de la synthèse de l'hémoglobine (syndromes thalassémiques).
- **Anomalies qualitatives** : synthèse de chaînes de globine structurellement anormales (comme l'anémie falciforme).
- **Persistance héréditaire de l'hémoglobine F** : les chaînes de globine ne parviennent pas à être converties après la naissance (**Giordano, 2013**).

6. Anémie

L'anémie est un état pathologique caractérisé par une diminution de la concentration d'hémoglobine, souvent accompagnée d'une masse réduite de globules rouges dans la circulation sanguine. Cette condition peut être causée par divers facteurs, notamment des problèmes nutritionnels tels que la carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12, ainsi que par des conditions d'hémolyse comme la drépanocytose ou la thalassémie. D'autres causes incluent les infections (telles que les infections intestinales ou le paludisme), les saignements, les problèmes d'absorption gastro-intestinale ou des lésions graves de l'intestin. L'anémie est plus fréquente chez les femmes et les enfants d'âge préscolaire. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'anémie comme un état physiologique dans lequel la concentration d'hémoglobine est inférieure à la normale en raison d'une carence en une ou plusieurs substances nutritives essentielles, quelle que soit la cause de cette carence (**OMS, 2001**).

La classification de l'anémie selon le taux d'hémoglobine est la suivante :

- **Anémie légère** : hémoglobinémie entre 10,0 et 10,9 g/dl.
- **Anémie modérée** : hémoglobinémie entre 7,0 et 9,9 g/dl.
- **Anémie sévère** : hémoglobinémie inférieure à 7,0 g/dl (**Demaeyer, 1989**). Cependant, le risque accru de décès maternel et infantile lié à un manque d'oxygène ou à une insuffisance cardiaque n'est observé qu'à des valeurs d'hémoglobine inférieures à 5,0 g/dl, ce qui est alors considéré comme une anémie très sévère (**Varat, 1972**). **Voire le tableau**

Tableau 1 : Classification des anémies (Perelman, 1977)

Par trouble de la production médullaire	Par hyper hémolyse
<p>A) Anémie causée par un déficit de facteurs essentiels pour l'érythropoïèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie ferriprive. • Anémie hypochrome causée par une carence en fer. • Anémie causée par une carence en vitamines : • Anémie causée par une carence en vitamines B12. • Anémie causée par une carence en acide folique. • Anémie causée par une carence en vitamine C. • Autres anémies par carence : • Anémie causée par une carence en protéines. • Anémie du rachitisme <p>B) Anémie aplasique de la moelle osseuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie dysplasique • Maladie de l'éventail noir. • Maladie de Diamant. • Aplasie acquise des globules rouges. • Anémie aplasique • Maladie de Fanconi. • Aplasie médullaire systémique acquise. <p>C) Anémie causée par le remplacement d'un élément médullaire normal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie aiguë. • Sympthoblastome. • Maladie d'Albers-Schöner. • Infiltration de la moelle osseuse par des cellules anormales . 	<p>A) Anémie hémolytique constitutionnelle (AHC)</p> <p>1. Hémoglobinopathies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thalassémie. • Anémie falciforme. • Hémoglobinopathie C. • Hémoglobinopathie D. • Hémoglobinopathie E. <p>1.1) Formes associées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drépanocytose marine. • Anémie falciforme – Hémoglobinémie C. <p>1.2) Autres hémoglobinopathies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine instable. <p>2. Déficit enzymatique AHC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. • Déficit en pyruvate kinase. • Autres déficits enzymatiques : • hexokinase, triose phosphate isomérase, phosphoglycérate kinase, glycérol diphosphate mutase. <p>3. AHC causée par des anomalies membranaires des globules rouges :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sphérocytose héréditaire (maladie du conducteur de Minkovsky). • Autres anomalies des globules rouges • ovalocytose, stomatocytose, polyglobulie compacte, acanthocytose. <p>B) Anémie hémolytique acquise :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Causes immunologiques de l'AHC causées par des alloanticorps : 2. Incompatibilité materno-fœtale. <ul style="list-style-type: none"> • Transfusion sanguine avec auto-anticorps. • Secondaire idiopathique (infectieuse, maladies hématologiques malignes, maladie du collagène, médicaments). 3. Non immunisé. <p>C) Autres formes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Marchiafava-Micheli. • Troubles congénitaux de l'érythropoïèse.

Chapitre 02 :
la bêta thalassémie

1. Histoire de la bêta thalassémie

Les origines de la bêta-thalassémie remontent à des périodes antérieures à l'histoire écrite, et sa répartition géographique en Eurasie est influencée par des événements historiques ultérieurs (**Brumpt et Pays, 1988**). Voici quelques dates importantes marquant les étapes clés dans la compréhension de la maladie, sa description clinique et sa physiopathologie :

➤ **En 1925**, les médecins Pearl Lee et Thomas Cooley ont signalé une forme sévère d'anémie liée à une splénomégalie affectant les enfants d'origine Italienne, avec des altérations osseuses spécifiques et distinctives également observées (**Cooley et Lee., 1925**). Le terme "thalassémie" a été donné à la maladie plus tard (**Whipple et Bradford, 1936**). Au cours des deux décennies suivantes, il est devenu évident que Cooley et Lee avaient identifié un état homozygote ou hétérozygote composé d'une maladie mendélienne récessive répandue dans les pays tropicaux plutôt que seulement en Méditerranée. Au cours des deux dernières décennies, les deux formes majeures de ce trouble, la thalassémie alpha et bêta de l'hémoglobine respectivement, ont été identifiées comme les maladies mono géniques les plus répandues chez les humains (**Weatherall et Cleeg, 1996**).

➤ **En 1944**, Valentine et Neel ont confirmé le caractère héréditaire de la maladie et ont avancé une explication génétique (**Valentine et Neel, 1944**).

➤ **En 1949**, Haldane a suggéré que la microcytose induite par la thalassémie pourrait offrir des avantages pour les individus atteints de maladies infectieuses comme le paludisme (**Lehmann, 1985**).

➤ **En 1959**, la découverte de l'existence de deux types de thalassémie a été faite (**Lehmann, 1985**).

➤ **En 1973**, Chypre a mis en place un programme de détection systématique de la bêta-thalassémie exigeant des transfusions fréquentes pour favoriser le développement et la survie de l'enfant (**Cousens et al., 2010**).

➤ **Ces dernières années**, plusieurs autres nations ont lancé des examens spécifiques pour détecter les maladies rares dans leur population (**Cousens et al., 2010**).

Le terme «thalassémie» trouve son origine dans les termes grecs "Thalassa" (mer) (**Whipple et Bradford, 1936**), et "Haema" (sang). Il est associé à des anomalies dans la production des sous-unités de globine alpha ou bêta (**Eliezer et Giardina, 2011**).

2 . Généralité

Les thalassémies sont des troubles hématologiques hérités selon un mode autosomique récessif. Ils se caractérisent par une anémie hémolytique causée par une synthèse réduite ou absente de chaînes de globine, ce qui perturbe l'érythropoïèse et conduit à des déséquilibres.

Ces conditions sont considérées comme des formes d'anémie génétique, avec une diminution ou une absence de production d'une chaîne protéique d'hémoglobine. Ces maladies mono géniques figurent parmi les plus répandues à l'échelle mondiale . En se basant sur la chaîne mutée, les thalassémies peuvent être classées en alpha-thalassémie et bêta-thalassémie (**Weatherall, 2001; Rund et Rachmilewitz, 2005**).

3. Classification des thalassémies

3.1. L'alpha thalassémie

Le trouble génétique le plus courant lié à la synthèse d'hémoglobine, connu sous le nom de thalassémie alpha, affecte environ 5 % de la population mondiale (**Vychinski, 2010**). Cette condition est particulièrement répandue parmi les populations d'Afrique subsaharienne, du Moyen-Orient, du sous-continent indien, d'Asie de l'Est et du Sud-est, ainsi que dans les pays où résident de grandes communautés issues de ces régions (**Weatherall et Clegg, 2001**). La cause principale de la thalassémie alpha réside dans une déficience ou une insuffisance de production de la chaîne alpha de la globine, localisée sur le chromosome 16, entraînant un excès de chaînes gamma et bêta de la globine dans l'hémoglobine adulte (**Chui et Ways,1998 ; Chui et al., 2003**).

3.2. Bêta thalassémie

La bêta-thalassémie constitue un ensemble des maladies monogéniques les plus courantes à travers le monde, avec une forte incidence parmi les populations méditerranéennes, du Moyen-Orient et indiennes (**Coa, Gossens et Pirastu, 2008**). Chypre affiche le taux le plus élevé de fréquence de porteurs, à 14 %. Cette anomalie se caractérise par une synthèse réduite ou absente des chaînes bêta de l'hémoglobine, ce qui peut entraîner une diminution de l'hémoglobine dans les globules rouges (GR), une baisse de la production de ces globules et, finalement, une anémie (**Flint et al., 1998**). Les gènes responsables de la formation des chaînes bêta de l'hémoglobine se trouvent sur le chromosome 11 (**Tracho et al., 2003**) et sont transmis par les parents (**Smith, 2015**).

Les trois principales formes de syndromes de bêta-thalassémie sont la thalassémie majeure, la thalassémie intermédiaire et la thalassémie mineure (Nadkarni *et al.*, 2001).

4. Epidémiologie

La bêta-thalassémie est une affection héritée selon un mode autosomique récessif, largement répandue dans les régions méditerranéennes, du Moyen-Orient, du Transcaucasie, d'Asie centrale, du sous-continent indien, d'Extrême-Orient, et parmi les populations d'ascendance africaine (Figure 5). Des prévalences élevées sont observées à Chypre (14 %), en Sardaigne (12 %), et en Asie du Sud-Est. L'augmentation de la prévalence génétique de la bêta-thalassémie dans ces régions est probablement due à la pression sélective exercée par le paludisme à *Plasmodium falciparum* (Weatherall et Clegg, 2001) (Weatherall *et al.*, 2007).

Les migrations de populations et les mariages interethniques ont favorisé la propagation de la thalassémie dans pratiquement tous les pays, y compris en Europe septentrionale où elle était rare auparavant. Environ 1 % de la population mondiale, soit entre 80 et 90 millions de personnes, est touchée par la bêta-thalassémie, avec environ 60 000 nouveaux cas chaque année, la majorité se produisant dans les pays en développement. Le nombre total d'individus présentant des symptômes est estimé à 1 sur 100 000 à travers le monde et 1 sur 10 000 personnes dans l'Union européenne. Cependant, il y a un manque de données précises sur les taux de porteurs dans de nombreuses populations, surtout dans les régions du monde connues ou prévues comme étant fortement touchées (Vichinsky, 2005).



Figure 5 : Distribution de la β -thalassémie dans le monde (Lahlou, 2016)

En Algérie, la proportion de personnes porteuses du β thalassémie hétérozygote se situe entre 1,66 % et 3 % (Belhani, 2009). La recherche épidémiologique montre une augmentation de l'incidence de la maladie. En 2006, on comptait 750 patients. En 2014, ce

chiffre est passé à 931 patients, parmi lesquels 56 sont des enfants (59,7 %) et 66 sont affectés par une thalassémie majeure (**Tenzaout, 2017**).

5. Etiologie

Les facteurs déclenchant la bêta-thalassémie sont principalement génétiques, car le gène de la bêta-globine présente plus de 200 mutations, principalement des mutations ponctuelles dans des régions cruciales du gène. Ces mutations sont rares et entraînent une diminution ou une absence de production des chaînes de bêta-globine (**Huisman et al., 1997 ; Giardine et al., 2007**). Les formes majeures de la bêta-thalassémie résultent de mutations qui peuvent être homozygotes ou combinées avec des mutations hétérozygotes (**Galanello et Origa, 2011**).

6. Classification des syndromes bêta-thalassémiques

Les bêta-thalassémies se présentent sous différentes formes, notamment la thalassémie majeure, intermédiaire et mineure.

6.1 . Bêta Thalassémie majeure

La bêta thalassémie majeure, également appelée anémie de Cooley, est la forme la plus sévère. Elle nécessite des transfusions dès le début de la vie, souvent avant l'âge de deux ans (**Galanello et Origa, 2010**). Cette affection génétique entraîne une baisse significative de l'hémoglobine, provoquant une anémie sévère chez les nourrissons. Son traitement implique des transfusions régulières et une thérapie chélatrice à long terme. Bien qu'elle ne se manifeste généralement qu'après plusieurs mois, elle peut être détectée dès la naissance grâce au dépistage néonatal (**Bonello-Palota et al., 2016**). Elle est également connue sous le nom de Thalassémie Dépendante des Transfusions (TDT) (**Galanello et Origa, 2010**).

6.1.1. Signes cliniques

Habituellement, les premiers signes de la maladie se manifestent entre 6 et 24 mois, moment où la chaîne gamma se transforme en chaîne bêta, induisant ainsi une anémie grave caractérisée par un teint blême, une sensation de manque d'air et une jaunisse (**Chevet, 2015**). Les symptômes comprennent également la défaillance cardiaque, l'asthénie et un amaigrissement extrême (**Lei et al., 2019**). Cette condition anémique encourage la sécrétion d'érythropoïétine, ce qui provoque une prolifération excessive de précurseurs de globules rouges dans la moelle osseuse. Cette suractivité médullaire entraîne des altérations de la structure osseuse, particulièrement au niveau de la tête et du visage (**Pootrakul et al., 2000**).

Les symptômes couramment observés comprennent des difficultés alimentaires, des épisodes de diarrhée et de l'irritabilité (**Galanello et Origa, 2010**).

6.1.2 . Signes biologiques

Un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dL et une fraction d'hémoglobine F (HbF) inférieure à 90 % sont observés. La diminution de l'hémoglobine entraîne une expansion de la moelle osseuse pour compenser la perte de globules rouges, ce qui peut à son tour causer des anomalies osseuses, une hypertrophie de la rate et un retard de croissance (**Lei et al., 2019**).

6.1.3 . Signes hématologiques

Les analyses sanguines révèlent des niveaux de volume globulaire moyen (VGM) situés entre 50 et 70 fl et un taux de concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire (TCMH) de 12 à 20 pg, avec une coloration jaunâtre de la peau et des yeux (**Fenneteau et al., 2006**).

6.1.4 . Manifestations radiologiques

Sur le plan radiologique, les patients ayant reçu des transfusions inappropriées présentent fréquemment une hypertrophie cardiaque persistante, une hypertrophie médullaire, une diminution de l'épaisseur corticale et une ostéoporose diffuse (**Giort et Montalembert, 2006**).

6.2 . Bêta-thalassémie intermédiaire

Impliquant une gamme variée de modifications génétiques, la bêta-thalassémie intermédiaire se caractérise par une capacité légèrement diminuée à produire la chaîne bêta de l'hémoglobine (B+/B+, B+/B0). Dans certains cas, des mutations alpha et bêta peuvent être présentes simultanément (**Galanelo et Origa, 2010**).

Les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire présentent des symptômes plus tardifs que celles atteintes de thalassémie majeure, avec une anémie moins grave et généralement pas besoin de transfusions, sauf dans certains cas exceptionnels (**Galanello et al., 2001**).

Même sans recevoir de transfusions régulières, une accumulation excessive de fer dans l'organisme, appelée surcharge en fer, peut survenir à partir de la troisième décennie en

raison de la prolifération anormale des précurseurs des globules rouges, entraînant une absorption excessive de fer dans le tractus gastro-intestinal. Cela peut également entraîner des altérations morphologiques au niveau de la tête et parfois conduire à la présence de fausses tumeurs érythroblastiques près des vertèbres thoraciques (**Perrimond, 2000**).

6.2.1. Signes cliniques

Les patients atteints de thalassémie intermédiaire présentent une grande variété de symptômes cliniques, notamment la pâleur, la jaunisse, la formation de calculs biliaires, une augmentation de la taille du foie et de la rate, des ulcères aux jambes, des changements osseux, une tendance à développer une ostéopénie et une ostéoporose, ainsi que des complications thrombotiques liées à un état d'hypercoagulabilité (**Weatherall et Cleeg, 2001 ; Eldor et Rachmilewitz, 2002**).

À un stade sévère de la maladie, les patients présentent des symptômes entre l'âge de 2 et 6 ans, et bien qu'ils puissent suivre sans nécessiter de transfusions sanguines fréquentes, leur développement et leur évolution sont ralentis (**Galanello et al., 2001**).

6.2.2. Signes biologiques

L'analyse de la séparation électrophorétique de l'hémoglobine révèle une hausse remarquable du taux de HbF, souvent dépassant les 7 à 8 %. Ce pourcentage présente des variations importantes selon le degré de l'insuffisance relatives de la chaîne bêta-globine, a une valeur estimée de 60 à 70 % chez certains malades (**Joly et al., 2014**).

6.2.3. Signes hématologiques

Les données sanguines révèlent, un volume globulaire moyen entre 50 et 80 Fl, avec une concentration corpusculaire moyenne entre 26 et 30 pg (**Bonello-Palot et al., 2016**).

6.3. Bêta-thalassémie mineure

Également désignée sous le nom de trait bêta-thalassémique ou bêta-thalassémie hétérozygote, en raison d'un dysfonctionnement dans la fabrication de la chaîne bêta (**Galanello et al., 1981**). C'est une condition dans laquelle une des copies du gène de la bêta-globine est normale tandis que l'autre est altérée (B⁰/B, B⁺/B). Cela signifie qu'il y a un seul gène fonctionnel pour la chaîne bêta-globine, mais cela n'affecte pas la santé, car le gène intact compense le défaut en produisant suffisamment de chaînes bêta pour maintenir des concentrations normales d'hémoglobine.

Parmi les divers types de bêta thalassémie, cette forme est réputée comme la plus sévère. Les individus souffrant de beta thalassémie mineure présentent habituellement une légère anémie sans symptômes évidents (**Galanello et Origa, 2010; Tari et al., 2018**).

6.3.1. Signes cliniques

Les individus porteurs de la thalassémie mineure sont généralement asymptomatiques sur le plan clinique et n'ont généralement aucun symptôme, mais peuvent présenter une légère anémie. Lorsque les deux parents sont porteurs, chaque grossesse comporte un risque de 25 % d'avoir des enfants atteints de thalassémie homozygote (**Thein , 1992**).

6.3.2. Signes biologiques

Les indicateurs biologiques révèlent un taux d'hémoglobine de 11 g/dl (**Haghshenas et Zamani , 1997**). Il semble également que la chromatographie de l'hémoglobine montre une élévation de la fraction d'HbA2 (3,5-5%), ainsi qu'une augmentation de 2-7% de l'HbF dans 30-50% des cas (**Isabelle , 2010**).

6.3.3. Signes hématologiques

On observe une diminution de la MCH et du VGM, associée à une légère augmentation du nombre de cellules dans la moelle osseuse (**Haghshenas et Zamani, 1997**).

7. Physiopathologie de la bêta thalassémie

La pathogenèse de la bêta-thalassémie se caractérise par une diminution quantitative des chaînes de globine normalement structurées, due à une variété de mutations affectant presque toutes les parties du locus de la globine (**Weatherall et Cleeg, 2001**). Ces mutations, très diverses, entraînent des altérations potentielles de l'expression génétique, principalement au niveau de la transcription ou de la post-transcription, provoquant ainsi des anomalies (**Forget , 2001**).

Cette déficience dans la synthèse de la chaîne bêta-globine, qu'elle soit insuffisante (B0) ou réduite (B+), entraîne deux répercussions cliniques distinctes : une anémie due à une érythropoïèse inadéquate (**Shariati et al., 2016**), se manifestant par des hématies hypochromes et microcytaires, ainsi qu'une destruction des globules rouges (hémolyse) dans les organes producteurs de cellules sanguines, en raison d'un excès de chaînes alpha non appariées qui s'accumulent sur la membrane des cellules érythroïdes en développement.

L'anémie déclenche une réaction de surproduction de tissu érythroïde, pouvant conduire à une érythropoïèse extramédullaire c'est une adaptation complexe du corps pour maintenir des niveaux de globules rouges adéquats malgré la réduction de la production dans la moelle osseuse. Ce processus, dont les mécanismes restent largement méconnus, entraîne une réduction significative de la production d'hépcidine, l'hormone principale régulant la sidérémie et notamment l'absorption du fer dans l'intestin. En conséquence, la quantité de fer dans l'organisme augmente de manière inappropriée,

conduisant à une surcharge en fer ou une hémochromatose à long terme, causant la peroxydation des lipides membranaires et affectant divers organes, notamment les glandes endocrines, le foie et le cœur. De plus, l'état pro-inflammatoire et pro-oxydant lié à l'hémolyse favorise un état d'hypercoagulabilité, source de nombreux dysfonctionnements (Libbey,2014 ;Hoban *et al.*, 2015).

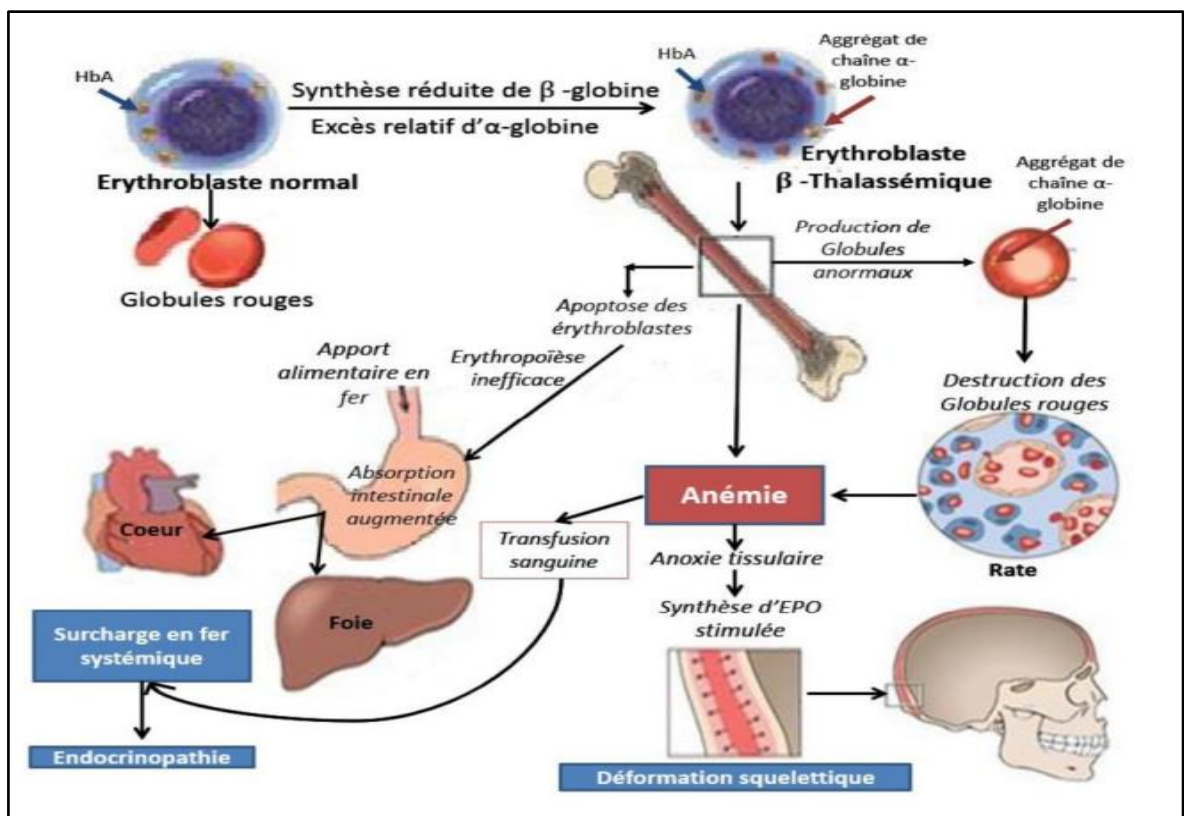


Figure 7: Physiopathologie de bêta-thalassémie (Rani et Vijayakimar, 2013).

Chapitre 03 :
généétique de bêta
thalassémie

1. Transmission génétique

La bêta-thalassémie se transmet selon un mode autosomique récessif. Les parents de l'enfant sont nécessairement hétérozygotes, portent une seule copie du gène muté de la bêta-globine. À la conception, chaque enfant issu de parents hétérozygotes a 25 % de chances d'être affecté (homozygote), 50 % de chances d'être porteur asymptomatique (hétérozygote), et la probabilité d'être en bonne santé et non porteur est de 25 % (**voire figure 8**).

Un défi associé à cette transmission autosomique récessive est que les couples à risque ne s'en rendent souvent pas compte, car les hétérozygotes sont asymptomatiques et leur statut de porteur sain n'est pas nécessairement connu. Parfois, cela n'apparaît qu'à la naissance d'un enfant malade, révélant ainsi les mutations chez les parents (**Sandhya et al., 2013**).

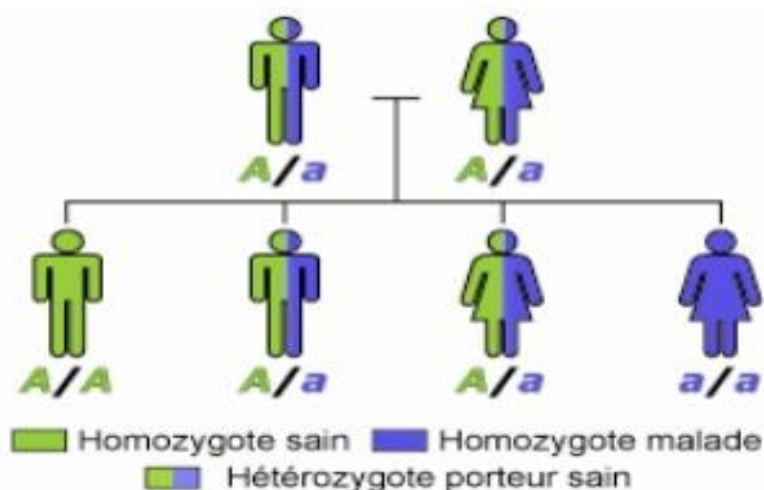


Figure 8 : Mode de transmission de la β -thalassémie (**Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2008**).

Bien que les manifestations cliniques de la thalassémie soient relativement uniformes, leur base moléculaire est extrêmement diversifiée. Plus de 300 mutations ponctuelles, ainsi que quelques délétions, ont été identifiées, avec des effets sur l'expression des gènes de la globuline. Parmi celles-ci, les trois quarts affectent les loci β -globine (**Bonello-Palot et Badens, 2010 ; Couque et al., 2016**).

Il est bien établi que la majorité des cas de bêta-thalassémie résultent de mutations ponctuelles, de microdélétions ou d'insertions de nucléotides. Ces mutations ont été observées dans tout le gène β : exons, introns, promoteurs, ainsi que dans d'autres régions

non transcrites ou non traduites en 5' et 3' (voir **Figure 9**). Elles ont également été identifiées à diverses étapes de la synthèse des protéines, y compris la transcription, la maturation de l'ARNm, la traduction, et même lors des étapes post-traductionnelles (**Labie et Elion, 2005**).

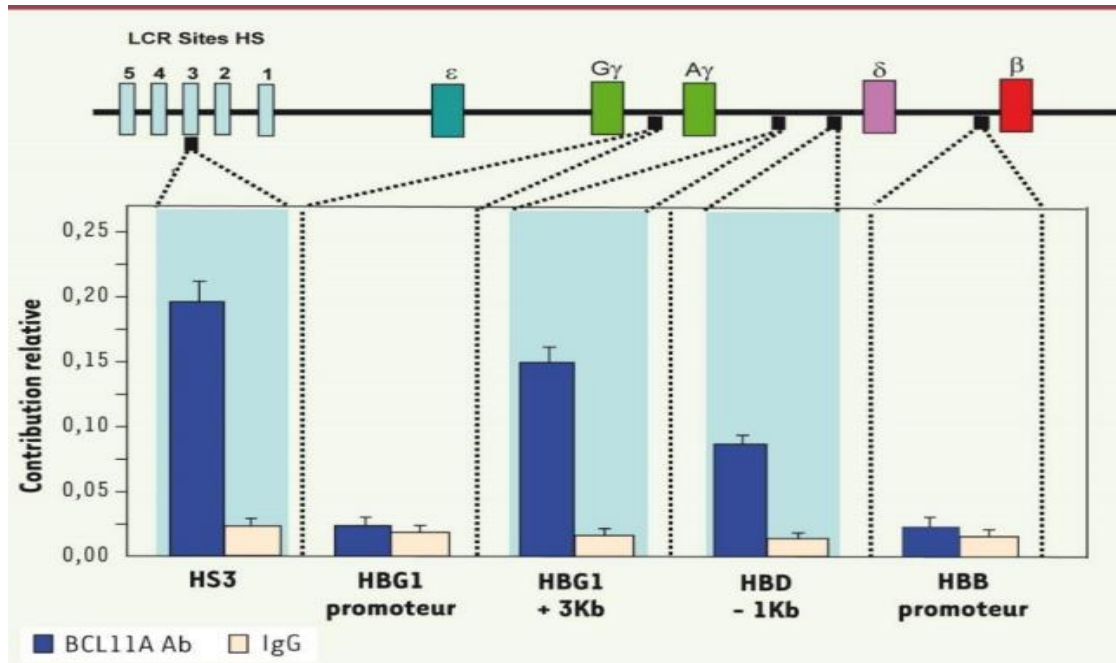


Figure 9 : Étude par immuno-précipitation de chromatine de la fixation de BCL11A dans différentes régions du locus β -globine (**D. Labie, 2009**)

2. Type des mutations

Les anomalies les plus fréquentes au locus bêta sont les mutations ponctuelles. On distingue les mutations β^+ de la thalassémie, qui réduisent l'expression du gène sans l'éliminer complètement, des mutations β° de la thalassémie, qui suppriment entièrement l'expression du gène β -globine :

- Les mutations β° -thalassémie résultent en une inhibition complète ou presque complète de l'expression du gène. Elles peuvent être des mutations, des insertions ou des suppressions entraînant des changements de cadre de lecture, des mutations de sites codon d'épissage ou d'initiation . (**Bonello-Parrot et Badens, 2010**).
- Les mutations conduisant à une expression réduite peuvent affecter des séquences régulatrices telles que les séquences promotrices conservées (comme la boîte TATA, la boîte CAAT ou le motif CACCC) ou des régions non traduites en 5' ou en 3'. D'autres mutations peuvent créer ou activer des sites d'épissage alternatifs. Ce dernier type de mutation peut être situé dans la région codante du gène, entraînant deux effets principaux : un effet faux-sens, entraînera la synthèse de chaînes de globine

anormales, conduisant à une hémoglobine anormale, et des effets sur l'épissage (en créant ou activant des sites d'épissage cryptiques), ce qui entraîne une réduction des niveaux de production de chaînes protéiques anormales. Ces variantes peuvent induire des effets thalassémiques ; parmi les plus courantes figure l'HbE, qui est particulièrement répandue en Asie. (**Bonello-Parrot et Badens, 2010**).

- Certaines mutations situées dans les régions promotrices ou en 5' et 3' n'affectent pas directement la traduction, mais ont un effet notable sur le niveau de synthèse de la chaîne β -globuline. Chez les individus hétérozygotes, ces mutations n'induisent aucun changement clinique ni biologique significatif. En revanche, chez les homozygotes, elles produisent un profil de traits caractéristiques de la thalassémie, comprenant une microcytose, une polyglobulie et un taux élevé d'HbA2. Bien qu'elles ne soient pas la véritable cause de la maladie, étant donné que la mutation β^0 -thalassémie est l'allèle responsable du phénotype thalassémique complet, l'autre allèle peut donner lieu au phénotype de la thalassémie intermédiaire. Ces mutations sont appelées mutation silencieuse de la β -thalassémie ou mutation β^{++} -thalassémie (**Bonello-Parrot et Badens, 2010**).

2.1. Formes délétionelles

La bêta-thalassémie due à une délétion est rare mais pas exceptionnelle (**Pissard et al., 2013**). Elle se divise en deux principaux types, l'un étant relativement commun tandis que l'autre est extrêmement rare :

2.1.1. Suppression des gènes β

La suppression des gènes β peut se manifester de différentes manières : soit uniquement le gène β lui-même est supprimé (ce qui entraîne la β^0 -thalassémie), soit les gènes delta et bêta sont supprimés (ce qui conduit à la $(\delta\beta)^0$ -thalassémie), ou encore l'ensemble du cluster β -globine est affecté ($(\epsilon\gamma\delta\beta)^0$ -thalassémie). Bien que les conséquences hématologiques soient similaires, il existe des variations dans les allèles de β^0 -thalassémie chez les adultes. Dans les deux derniers cas, le taux d'HbA2 n'est généralement pas élevé. Certaines suppressions, notamment celles impliquant les gènes bêta, delta et parfois $G\gamma$, peuvent entraîner une persistance de l'HbF avec l'âge, ce qui atténue le phénotype de la thalassémie delta-bêta chez les adultes en bloquant la conversion du gamma en bêta. Ce blocage est attribué à la suppression de la région située entre les gènes $A\gamma$ et δ , une région

essentielle où la protéine BCL11A se lie et réprime les gènes de la γ -globuline à l'âge adulte (Couque *et al.*, 2016 ; Sankaran *et al.*, 2011).

2.1.2. Suppression de locus contrôle région (LCR)

Ces suppressions peuvent être de différentes tailles et affecter partiellement ou totalement la transcription de l'ensemble du cluster β -globine. Les suppressions observées dans cette région suggèrent que la région HS3 est cruciale pour la transcription du cluster β -globine, car ces suppressions sont communes à toutes ces variations, conduisant à la $(\epsilon\gamma\delta\beta)^\circ$ -Thalassémie (Joly *et al.*, 2011). Sur le plan hématologique, une hypochromie et une microcytose surviennent au cours de la vie embryonnaire en raison de l'inactivation des gènes ϵ , $G\gamma$ et $A\gamma$, ce qui affecte également leur expression embryonnaire et fœtale (Couque *et al.*, 2016 ; Joly *et al.*, 2014).

3. Corrélation génotype-phénotype

Il existe une corrélation significative entre les types de mutations de la bêta-thalassémie et le degré de perturbation de la synthèse de la chaîne protéique ainsi que de sa gravité clinique. L'impact d'une mutation sur les niveaux d'expression des gènes dépend de sa nature et de son emplacement. Les mutations de la β -thalassémie sont généralement catégorisées en β° , β^+ , β^{++} ou réduit en fonction des effets sur les niveaux d'expression des gènes. En principe, les mutations sont moins délétères lorsqu'elles se situent au niveau du promoteur ou de l'intron par rapport aux mutations non-sens ou aux mutations affectant les sites d'épissage consensus, voire même entraînant une suppression complète du gène. Les individus hétérozygotes β -thalassémique, ou porteurs sains, ne présentent généralement aucun symptôme, se manifestant uniquement par des modifications érythrocytaires traditionnelles telles qu'une pseudo polyglobulie et une microcytose, ainsi qu'une augmentation modérée de l'HbA2. En revanche, chez les homozygotes ou les hétérozygotes composites, les deux allèles sont affectés, ce qui entraîne un gradient de sévérité allant d'une forme intermédiaire à une forme majeure (Bonello-Palot *et al.*, 2016 ; Bonello-Palot et Badens, 2010).

4. Facteurs modulateurs d'origine génétique de la bêta thalassémie

4.1. Facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes alpha et bêta

L'équilibre entre la synthèse des chaînes α et β -globines est influencé par divers facteurs:

Tout d'abord, le type de mutation dans le gène β -globine peut jouer un rôle crucial.

- De plus, l'inactivation d'un ou plusieurs gènes α -globine peut être associée à une α -thalassémie, ce qui contribue également à ce déséquilibre.

La normalisation du rapport α/β offre une possibilité de corriger ce déséquilibre de synthèse des chaînes de globine, ce qui peut avoir un impact significatif sur la gravité de la thalassémie, comme le suggère **Bonello-Palot et al collègues (2016)**.

En outre, il est envisageable que la protéine AHSP joue un rôle dans la régulation de la sévérité chez les individus atteints de β -thalassémie, comme avancé par **Bonello-Palot et Badens (2010)**. Cependant, malgré ces propositions, d'autres efforts pour prouver ce rôle ont abouti à des résultats contradictoires.

Dans l'ensemble, le type de mutation dans le gène β -globine est un élément crucial à considérer, car il peut altérer la synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine, perturbant ainsi l'équilibre entre les chaînes alpha et bêta.

4.2. Facteurs génétiques influençant la synthèse d'HbF à l'âge adulte

La présence d'HbF dans les érythrocytes entraîne une diminution de la concentration d'hémoglobine pathologique, connue sous le nom de HbS. De plus, l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ainsi que son tétramère hybride ($\alpha_2\gamma_1\beta$ S1) sont incapables de pénétrer dans les polymères en fibres d'HbS désoxygénées. En augmentant leur nombre et en se liant aux acides aminés hydrophobes, elles réduisent la formation de plaques et leurs effets nocifs (**Akinsheye et al. 2011**). L'augmentation du taux d'HbF contribue ainsi à réduire la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de drépanocytose (**Akinsheye et al. 2011**).

5. Polymorphismes génétiques

La description et la compréhension des différences génétiques représentent un véritable défi en génétique humaine, aussi bien pour les individus en bonne santé que pour ceux souffrant de maladies. L'analyse des variations génétiques revêt un intérêt crucial car elle permet de démontrer leur impact sur l'expression des gènes et, par conséquent, de les associer à l'expression de phénotypes spécifiques. Il est important de noter que la plupart de ces variations peuvent être neutres, et l'enjeu réside dans l'identification de celles qui ont un effet fonctionnel (**Ghesquieres 2010**).

5.1. Méthylène-Tétrahydro-Folate-Réductase (MTHFR) et la β -thalassémie

La β -thalassémie est un trouble chronique de la coagulation sanguine, le risque de développer une thrombophilie peut différer d'un individu β -thalassémique à un autre en raison des variations génétiques qui peuvent être liées à cette maladie. Plusieurs études ont rapporté des résultats sur le rôle du polymorphisme MTHFR dans le risque de thrombophilie. Cependant, les résultats ont été négatifs chez les patients souffrant de β -thalassémie majeure (β -TM) (AlSweedan et al., 2009).

5.2. Le polymorphisme C677T

Une substitution d'une cytosine par une thymine au niveau de la 677ème paire de base dans le quatrième exon (C677T), aboutit à un remplacement d'une alanine par une valine dans la séquence protéique. Cette modification conduit à une diminution de l'activité enzymatique, de l'ordre de 30% chez les individus hétérozygotes (CT) et de 70% chez les individus homozygotes (TT) (Robien et Ulrich 2003). Ce polymorphisme est largement répandu dans la population générale, avec une prévalence variant entre 5 et 15 % à l'état homozygote, avec une distribution très hétérogène selon les groupes ethniques. En Tunisie (Jerbi et al. 2005) et en Algérie (Bourouba et al. 2009), les résultats ont révélé une fréquence allélique de 17,8%.

Chapitre 04 :
Diagnostic et
traitement

1. Diagnostic

La bêta-thalassémie peut être identifiée et diagnostiquée par plusieurs tests de laboratoire, notamment les analyses génétiques, le compte sanguin complet (CSC), les analyses sanguines, les tests prénataux (comme l'amniocentèse), ainsi que les études sur le fer et les hémoglobinopathies (**Alqahtani et al., 2018**).

Lors de l'évaluation d'un patient thalassémique, on considère souvent son histoire médicale familiale, son origine géographique et les caractéristiques physiques relevées pendant l'examen. Cette approche est cruciale, surtout en tenant compte des variations diagnostiques par rapport aux autres anémies héréditaires (**Weatherall , 1995 ;Weatherall , 1998 ;Williams, 1998**).

2. L'enquête familiale

L'enquête familiale joue un rôle crucial dans le processus diagnostique de la bêta-thalassémie, permettant d'identifier la présence de la thalassémie bêta hétérozygote chez les deux parents. En cas de suspicion de bêta-thalassémie mineure homozygote, des tests sanguins sont réalisés pour évaluer des indices de pseudo-polyglobulie microcytaire et un taux d'HbA2 supérieur à 3,3 % (**Tensaout, 2017**). Ces données familiales combinées à des tests sanguins spécifiques aident à confirmer le diagnostic et à déterminer le risque de transmission de la maladie aux futurs enfants.

3. Diagnostic prénatale

Bien que non encore disponible, cette méthode est à l'étude dans le cadre de projets de recherche (**Cheung et al., 1996 ; Mavrou et al., 2007**).

Dans les grossesses à haut risque et lorsque les deux parents sont identifiés comme porteurs de la bêta-thalassémie, il est possible de procéder à un diagnostic prénatal. L'analyse de l'ADN des cellules fœtales, obtenues à partir des cellules du liquide amniotique, est habituellement programmée entre la 15^{ème} et la 18^{ème} semaine de gestation. Le prélèvement de villosités chorales, soit lors de l'accouchement, soit vers l'âge de 10 à 12 semaines de grossesse, peut également être réalisé (**Cheung et al., 1996**). Une semaine après ces procédures, il est nécessaire de confirmer que les deux allèles responsables de la maladie sont identiques. Idéalement, cette confirmation devrait être obtenue avant une visite prénatale. De plus, un conseil génétique spécifique peut être proposé pour expliquer les avantages et les inconvénients de la chirurgie précoce. Le dépistage génétique est également

en visage able. Par ailleurs, le diagnostic prénatal utilisant l'analyse des cellules fœtales présentes dans le sang maternel est une autre option (Mavrou *et al.*, 2007).

4. Diagnostic biologique et clinique de bêta-thalassémie

4.1. Diagnostic de la bêta thalassémie majeure

4.1.1. Diagnostic Clinique

L'hépatosplénomégalie massive découle par l'hématopoïèse extra médullaire et de l'hémolyse. Même sous traitement, les enfants peuvent présenter des complications telles qu'un développement limité, des déformations des jambes et une fragilité osseuse. Le corps réagit en déclenchant une érythropoïèse autonome, bien que celle-ci se révèle souvent inefficace. La gravité et la durée de l'anémie peuvent entraîner un retard de croissance et des altérations faciales. Une absorption excessive de fer peut entraîner une surcharge du foie et du cœur (Gardenghi *et al.*, 2007).



Figure 10 : Hépatosplénomégalie et déformation de l'abdomen (Joly *et al.*, 2014).

Sans un traitement efficace, l'espérance de la vie est généralement réduite à moins de 5 à 10 ans, l'insuffisance cardiaque étant la principale cause de décès (Modell *et al.*, 2000 ; Borgna *et al.*, 2005).

Certains jeunes peuvent présenter des manifestations osseuses, même sans thérapie, telles que des dysfonctionnements de la mâchoire, une base nasale plate et écartement prononcé des yeux (Figure 10). (Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2008).



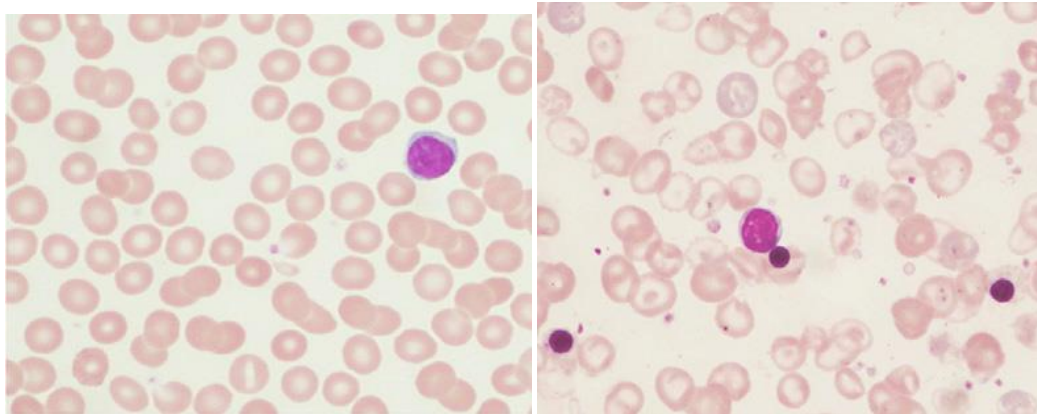
Figure 11 : Déformation cranio-faciale d'un patient thalassémique (**Parquet *al.*, 2012**).

4.1.2. Diagnostic Biologique

Pour identifier la thalassémie majeure sur le plan biologique, l'hémogramme peut révéler une anémie sévère (**Borgna-Pignatti *et al.*, 2004**), caractérisée par un taux d'hémoglobine bas, généralement inférieur à 5 à 7 g/dl, ainsi qu'une faible présence d'hémoglobine A dans les analyses. Dans la plupart des cas (plus de 90 %), un taux élevé d'HbF, d'environ 2 à 3 g/dl, est observé (**Libbey, 2014**).

Le test sanguin peut indiquer des variations dans la taille des cellules sanguines, des formes irrégulières, des cellules rouges présentant des points basophiles et parfois un nombre élevé de cellules immatures, certaines étant déformées, ainsi que des cellules rouges en forme de cible.

Les plaquettes peuvent être normales, légèrement augmentées ou diminuées en cas d'hypersplénisme. Tandis que, les globules blancs sont généralement normaux, mais il convient de surveiller les éosinophiles basophiles, susceptibles de fausser les résultats. Parfois, il peut y avoir une augmentation temporaire de leur nombre (**Huret et Troussard, 2008**).



(a)

(b)

Figure 12 : Morphologie des globules rouges chez un individu sain(a) et chez un patient atteint de thalassémie majeure (b) (young *et al.*, 2006).

4.2. Diagnostic de la beta thalassémie intermédiaire

4.2.1. Diagnostic Clinique

Outre les manifestations courantes de la thalassémie intermédiaire, telles que l'anémie sévère et la présence élevée d'HbF, d'autres complications peuvent survenir. La jaunisse et les lithiases biliaires sont des problèmes fréquents, tandis que des ulcères de jambe et une prédisposition accrue à la thrombose peuvent résulter de plusieurs facteurs, notamment l'hypersplénisme et les altérations de la microcirculation (Taher *et al.*, 2008 ; Musallamet *al.*, 2012). De plus, l'implication cardiaque est principalement causée par un cœur à haut débit, avec une fonction systolique du ventricule gauche souvent maintenue malgré la présence d'hypertension pulmonaire et d'autres conditions cardiovasculaires (Aessopos *et al.*, 2005).

Enfin, une anémie modérée et une hépato splénomégalie peuvent être observées, contribuant à la complexité clinique de la thalassémie majeure (Birgens et Ijung, 2007).

4.2.2. Diagnostic Biologique

Les caractéristiques biologiques spécifiques jouent un rôle crucial dans le diagnostic et la prise en charge. Les patients présentent souvent une anémie modérée, comme le rapportent. Pour prévenir les complications associées, un taux d'hémoglobine d'au moins 70 g/l est recommandé (Taher *et al.*, 2010). De plus, la concentration d'hémoglobine F dépasse généralement les 10 % dans ce contexte. Les niveaux d'hémoglobine A2 se trouvent entre 4 % et 9 %, tandis que ceux d'hémoglobine A varient de 5 % à 90 % (Birgens et Ijung, 2007).

4.3. Diagnostic de la bêta thalassémie mineure

4.3.1. Diagnostic Clinique

Dans le spectre des thalassémies, ce type particulier est réputé être le moins risqué parmi les autres. En effet, les patients présentent souvent un tableau clinique asymptomatique, comme l'ont souligné **(Galanello et Origa, 2010)**. Cependant, malgré cette caractéristique, une surveillance attentive reste nécessaire pour détecter d'éventuelles complications tardives ou pour assurer une gestion optimale de la maladie.

4.3.2. Diagnostic Biologique

Le diagnostic biologique de la bêta-thalassémie mineure repose sur plusieurs paramètres sanguins spécifiques, largement décrits dans la littérature médicale. Tout d'abord, une caractéristique fréquente est une légère anémie, bien que certains patients puissent présenter des niveaux d'hémoglobine normaux **(Weatherall et Clegg, 2001)**. Cependant, des indices indirects peuvent être observés, tels qu'une microcytose (c'est-à-dire des globules rouges de taille réduite) et une hypochromie (une réduction de la concentration d'hémoglobine dans les globules rouges) **(Ehsani et al., 2009)**. De plus, une augmentation de l'hémoglobine A2, normalement entre 4 % et 9 %, est souvent détectée. Cette mesure est réalisée par électrophorèse de l'hémoglobine. En outre, l'hémoglobine F peut également être légèrement augmentée chez certains patients **(Weatherall et Clegg, 2001)**. En résumé, le diagnostic de la bêta-thalassémie mineure est généralement basé sur une combinaison de ces facteurs biologiques spécifiques, qui nécessitent une interprétation attentive par un hématologiste ou un spécialiste des maladies du sang **(Ehsani et al., 2009)**.

5. Diagnostic génétique et moléculaire

Le diagnostic génétique et moléculaire des bêta-thalassémies repose sur une série de techniques sophistiquées permettant d'identifier les mutations spécifiques du gène de l'hémoglobine. Ces techniques comprennent la PCR (réaction en chaîne par polymérase) pour l'amplification ciblée des régions génétiques pertinentes, suivie d'une analyse par électrophorèse capillaire ou par séquençage de l'ADN pour détecter les mutations spécifiques **(Thein et al., 2013)**. De plus, des méthodes de diagnostic avancées telles que la séquençage à haut débit et la PCR en temps réel peuvent être utilisées pour détecter les mutations moins fréquentes ou pour effectuer un dépistage génétique à grande échelle dans les populations à risque **(Weatherall et Clegg, 2001)**. En combinant ces approches moléculaires avec une évaluation clinique complète, il est possible d'obtenir un diagnostic

précis et de fournir des informations importantes pour la prise en charge et le conseil génétique des patients atteints de bêta-thalassémie (Verttou *et al.*, 2003).

6. Traitement

Les individus atteints de thalassémie nécessitent une surveillance régulière bien que généralement ils n'aient pas besoin d'un traitement intensif. Il est essentiel de consulter un conseiller génétique pour prévenir la transmission des gènes mutés aux générations futures (Mutar *et al.*, 2019).

6.1. Transfusion sanguine

6.1.1. Bêta Thalassémie majeur

L'objectif principal du protocole de transfusion pour la β -thalassémie majeure est de corriger l'anémie résultant de l'érythropoïèse inefficace (Cihan *et al.*, 2017). Ce traitement vise également à réduire l'absorption excessive de fer et à maintenir une concentration d'hémoglobine adéquate avant chaque perfusion, généralement ciblée entre 95 et 100 g/L (Taher *et al.*, 2010). Les perfusions sont généralement programmées toutes les deux à trois semaines, en moyenne, de manière systématique, en particulier lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure à 7 g/dL (Al-Riyami *et al.*, 2014).

6.1.2. Bêta Thalassémie intermédiaire

Le recours systématique au traitement transfusionnel n'est pas toujours nécessaire pour les formes intermédiaires de la thalassémie ; certains individus peuvent le refuser ou nécessiter des transfusions très fréquentes (Orsini, 1982). Les transfusions peuvent être utilisées de manière non systématique, en particulier lorsque la concentration d'hémoglobine est supérieure à 7 g/dL (Al-Riyami *et al.*, 2014).

6.1.3 Bêta Thalassémie mineur

En règle générale, la bêta-thalassémie mineur est gérée par des soins de soutien sans traitement spécifique. L'utilisation de suppléments de fer est à éviter car elle ne corrige pas le taux d'hémoglobine et peut entraîner une accumulation de fer. Cependant, dans le cas où la thalassémie est associée à une carence en fer, un tel traitement peut être nécessaire. Il est essentiel d'informer les patients sur les risques potentiels pour leur progéniture en cas de mariage avec un autre porteur hétérozygote et de les dissuader des unions consanguines (Orsini *et al.*, 1982).

6.2. Traitement de la surcharge en fer

Chez les patients souffrant gravement de la thalassémie, on observe une assimilation accrue de fer dans les tractus gastro-intestinal, ce qui est associé à la dysfonction de la production de globules rouges et à l'expansion subséquente des précurseurs des cellules sanguine (**Weatherall et Cleeg, 2001**), Cette assimilation accrue conduit à une augmentation progressive de la teneur en fer observée dans les macrophages spléniques (**Weather et al.,2006 ;Giardina et Forget, 2008**).

Les glandes endocrines, le pancréas, le foie et le muscle cardiaques sont des organes qui stockent le fer sous diverses formes telles que la ferritine, l'hémosidérine et le fer libre ou labile. Le fer labile est particulièrement dangereux car il peut produire des radicaux libres qui endommagent les protéines et les lipides cellulaires par oxydation (**Weatherall, 2006**) (**Aessopos et al., 2008**). En l'absence du traitement chélateur pour éliminer le fer de l'organisme, une dysfonction graduelle du cœur, du foie et des glandes endocrines peut survenir (**hershko, 2010**).L'excès de fer peut également entraîner des problèmes hépatiques, tels que la fibrose, ainsi que des troubles des glandes endocrines, qui pouvant contribuer au développement du diabète (**Olivieri et Birttenham, 1997 ; Olivieri ,1999**).

6.3. Splénectomie

Il s'agit d'une intervention chirurgicale visant à enlever la rate, notamment lorsque les besoins en transfusion sont excessifs. Cependant, il est important de noter que la rate joue un rôle crucial dans l'hémolyse et dans la défense contre certains agents pathogènes, ce qui en fait un organe essentiel (**Thuret, 2014**). La splénectomie permet de réduire l'anémie et son impact sur le patient. Cependant, cette procédure expose le patient à un risque accru d'infections, d'où la recommandation d'attendre jusqu'à ce que l'enfant ait entre 5 et 6 ans avant de la subir (**Ferry, 2014**).

6.4. Greffe des cellules souches hématopoïétiques

Pour restaurer la production normale d'érythrocytes, la transplantation de moelle osseuse remplace la moelle osseuse défaillante par une moelle saine prélevée chez un donneur en bonne santé (**Klein, 2012**). Cette procédure est considérée comme la plus efficace parmi les autres traitements, surtout lorsqu'elle est mise en œuvre rapidement après le diagnostic de la maladie (**Khatab M, 2013**).

La greffe de moelle osseuse, ait été effectuée pour la première fois dans les années 1980, avec des taux de mortalité de l'ordre de 3 % et des taux de survie sans thalassémie de 87 % chez les patients jeunes .Cependant, cette méthode comporte des inconvénients, notamment la nécessité de trouver un donneur compatible en termes d'antigène leucocytaire humain (**Sabloff et al., 2011**).

Conclusion
GENERALE

Conclusion:

La bêta-thalassémie est une maladie génétique héréditaire qui cause une des formes les plus sévères d'anémie hémolytique congénitale. Elle résulte de la production défectueuse ou absente de la chaîne β de l'hémoglobine, réduisant la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène. Les personnes atteintes de bêta-thalassémie majeure présentent des symptômes graves dès l'enfance, incluant une anémie profonde, une pâleur, une fatigue intense, et des complications cardiaques, hépatiques et osseuses.

La gestion de cette maladie nécessite des transfusions sanguines régulières, des traitements chélateurs du fer et des interventions médicales pour les complications. Le diagnostic de la bêta-thalassémie est un processus crucial qui permet d'identifier cette maladie génétique héréditaire à un stade précoce, facilitant ainsi une prise en charge appropriée et rapide.

Le diagnostic repose sur plusieurs méthodes complémentaires. Initialement, une évaluation clinique basée sur les symptômes, tels que la pâleur, la fatigue, et les anomalies de croissance chez les enfants, peut indiquer une suspicion de thalassémie. Cependant, un diagnostic définitif nécessite des tests de laboratoire spécifiques.

Le dépistage prénatal et le conseil génétique sont également des composantes essentielles dans la gestion de la bêta-thalassémie, permettant aux futurs parents de comprendre les risques et de prendre des décisions éclairées. Les techniques de diagnostic prénatal, telles que l'analyse de l'ADN fœtal dans le liquide amniotique ou les cellules fœtales, peuvent identifier la maladie avant la naissance.

En conclusion, les avancées médicales, notamment dans les traitements géniques et les protocoles de transplantation de moelle osseuse, ont amélioré la prise en charge de la bêta-thalassémie, mais la maladie reste un fardeau significatif pour les patients, leurs familles et les systèmes de santé. La recherche continue et la sensibilisation sont essentielles pour offrir une meilleure qualité de vie aux patients et réduire l'impact de cette maladie héréditaire.

Références
bibliographiques

Références bibliographiques :

{A}

- **Aessopos A., Berdoukas V., Tsironi M., Aessopos A., Berdoukas V., & Tsironi M. (2008).** The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today - prediction, prevention and management. *European Journal of Haematology* 80: 93-106.
- **Aessopos A., Farmakis D., Deftereos S., Tsironi M., Tassiopoulos S., Moysakis I., & Akinsheye I., Alsultan A., Solovieff N., et al. (2011).** Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*, 118(1), 19-27.
- **Alqahtani R. S., Bedaiwi A. A., Alburkani A. M., AlFahed M.M., Alhoraibi R. A. & Tarawah A. M. (2018).** Knowledge and response of the community to premarital screening pro-program (Sickle Cell Anemia\Thalassemia); AlMadinah, Saudi Arabia. *Journal of Applied Hematology*, 9(2), 59.
- **Al-Ryami A.Z., Al-Mahrooqi S., Al-Hinai S., & al (2014).** Transfusion therapy and alloimmunization in thalassemia intermedia : A 10 year experience at a tertiary care university hospital. *Transfusion and apheresis science*, 51 (11) : 42-46.
- **Al-Sweedan S. A., Jaradat S., Iraqi M., & Beshtawi M. (2009).** The prevalence of factor V Leiden (G1691A), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in Jordanian patients with beta-thalassemia major. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 20(8), 675-678.
- **Auclerc G., & Khayat D. (1990).** *Hématologie* (2ème éd.). Paris: Maloine. pp136-139.

{B}

- **Behani M. (1987).** *Hématologie. Tome I.* Alger: pp226.
- **Belhadi K. (2011).** Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna (Thèse de doctorat, Université Batna).
- **Belhadi M. (2009).** Épidémiologie de la bêta-thalassémie homozygote en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie*, Sep, 1, 22-26.
- **Bellis G., Valentin C., Glavce, C., Popescu I., Ciovica C., Vladareanu F., Gerard N., Krishnamoorthy R., De Braekeleer M. (2001).** Genetic population of thalassemia in Sicily and Algeria - data compared to Romania. *Antropo*, 1-5.
- **Binet C. (2009).** «Erythropoïèse : Cellules souches, morphologie, compartiments, régulation,» Tours, France.
- **Bonello-Palot N., & Badens C. (2010).** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine*, 1, 1-10.
- **Bonello-palot N., Cerino P., Joly P., & Badens C. (2016).** Les thalassémies en 2016. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 481, 67-75.
- **Borgna-Pignatti C., Cappellini M.D., De Stefano P., Del Vecchio G.C., Forni G.L., Gamberini M.R., & al. (2005).** Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* ;1054:40-7.

- **Borgna-Pignatti C., Vergine G., Lombardo T., Cappellini M.D., Cianciulli P., Maggio A., Renda D., Lai M.E., Mandas A., Forni G., Piga A., & Bisconte M.G. (2004).** Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol*, 124:114–7..
- **Bourouba R., Houcher B., Djabi F., Egin Y., & Akar N. (2009).** The prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, factor V 1691 G-A, and prothrombin 20210 G-A mutations in healthy populations in Setif, Algeria. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 15(5), 529-534.
- **Brumpt L.C.P., & Pays, J.F. (1988).** La thalassémie bêta zéro eurasiatique et les migrations mongoles. *Histoire des sciences médicales*, 22(1), 65-74.

{C}

- **Cabannes R. (1987).** La bêta-thalassémie de l’africain. *Annales .Univ.Abidjan, Série B (Médecine)*, 11,15-24.
- **Camaschella C., & Nai A. (2016).** Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *British Journal of Haematology*, 172(4), 512–523.
- **Cantor A. B., & Orkin S. H. (2001).** Hematopoietic development: A balancing act. *Current Opinion in Genetics & Development*, 11, 513–519.
- **Cao A., Gossens M., & Pirastu M. (2008).** Beta Thalassaemia mutations in Mediterranean populations. *Br J Haematol*, 71(3), 309-312.
- **Cheung M.C., Goldberg J.D., & Kan Y.W. (1996).** Prenatal diagnosis of sickle cell anaemia and thalassaemia by analysis of fetal cells in maternal blood. *Nat Genet* ;14:264 –268.
- **Chevet E. (2015).** Nouvelle piste thérapeutique dans la β -thalassémie. *UFR sciencespharmaceutiques et ingénierie de la santé, université Angers*, 45-50.
- **Chui D. H., & Wayne J. S. (1998).** Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood*, 91(7), 2213–2222
- **Chui D.H., Fucharoen S., & Chan V. (2003).** Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood*, 101(3), 791–800.
- **Coiffier B., Germain D., Gentilhomme O., & Bryon A. (1981).** *Physiologie humaine*. ED. SIMEP, Paris, pp. 28-105.
- **Cooley T.B., & Lee P. (1925).** A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am PediatrSoc*, 37, 29-30.2.
- **Couque N., & Montalembert M. (2013).** Diagnostic d’une hémoglobinopathie. *Feuillets de Biologie*, (311), 5–18.
- **Couque N., Trawinski E., & Elion J. (2016).** Génétique des maladies de l’hémoglobine. *Revue Francophones Des Laboratoires*, 481, 49-60.
- **Cousens N. E., Gaff C. L., Metcalfe S. A., & Delatycki M. B. (2010).** Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of International practice. *European Journal of Human Genetics*, 18, 1077-1083.

{D}

- **De Maeyer E. M., & Dalirnan P. (1989).** Gurney, M., Hallberg, L., Sood, S., & Srikantia, S. G. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care: A guide for health administrators and programme managers.
- **Diepstraten S. T., & Hart A. H. (2019).** Modelling human haemoglobin switching. *Blood Rev.*, 33, 11-23.

{E}

- **Ehsani M.A.S.E., Shahgholi E., Rahiminejad M.S., Seighali F., & Rashidi A. (2009).** A new index for discrimination between Iron deficiency anemia and Beta - Thalassemia minor: Results in 284 patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences*;12 (5):473-475.
- **Eldor A., & Rachmilewitz E.A. (2002).** The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*, 99, 36 – 43.
- **Eliezer A. R., & Giardina P. J. (2011).** How I treat thalassemia. *Blood Journal of Hematology*, 13(118), 3479-3488.
- **Encyclopédie Orphanet Grand Public. (2008, juin).** Bêta thalassémie. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf>

{F}

- **Fenneteau O., Hurtaud-Roux M. F., & Schlegel N. (2006).** Aspect Cytologique Normal et Pathologique du Sang chez le nouveau-né et le jeune enfant. *Annales Biologiques Cliniques (Paris)*, 64(1), 17-36.
- **Ferreira R., Wai A., Shimizu R., Gillemans N., Rottier R., von Lindern M., Ohneda K., Grosveld F., Yamamoto M., & Philipsen S. (2007).** Dynamic regulation of Gata factor levels is more important than their identity. *Blood*, 109(12), 5481-5490.
- **Ferry T. (2014).** Journée en traumatologie-prévention des infections après splénectomie. Université de Lyon.
- **Flint J., Harding R.M., Boyce A.J., & Clegg J.B. (1998).** The population genetics of the hemoglobinopathies. *Bailliere's Clinical Hematology*, 11, 1-50.

{G}

- **Galanello R., & Origa R. (2010).** Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare Diseases*;5:11.
- **Galanello R., & Dr. Raffaella O. (2011).** La beta thalassémie majeure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 11.
- **Galanello R., & Origa R. (2010).** Beta thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 21;5:11.
- **Galanello R., Piras S., Barella S., Leoni G.B., Cipollina, M.D., Perseu L., & Cao A. (2001).** Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassemia. *Br J Haematol*, 115, 926-928.
- **Galanello R., Ruggeri R., Addis M., Paglietti E., & Cao A. (1981).** Hemoglobin A2 in iron deficient beta-thalassemia heterozygotes. *Hemoglobin*, 5(6), 613-8.

- **Ganz T., & Nemeth E. (2011).** Hcpidin and disorders of iron me-tabolism. Annual Review of Medicine, 62, 347–360. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>.
- **Gardenghi,S., Marongiu M.F., Ramos P., Guy E., Breda L., Chadburn A. & al. (2007).** Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. Blood ;109:5027-35.
- **Ghesquieres H. (2010).** Etude des polymorphismes génétiques des gènes des cytokines dans les lymphomes hodgkiniens. Thèse de Doctorat en Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire, Université Claude Bernard Lyon 1, pp 11-13.
- **Giardina P. J., & Forget B.G. (2008).** Thalassemia Syndromes. In: Hematology: basic principles and practice, 5th ed., edited by Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P and Heslop HE. New York: Churchill-Livingstone.
- **Giardine B., van Baal S., Kaimakis P., Riemer C., Miller W., Samara M., Kollia P., Anagnou N.P., Chui D.H., Wajcman H., Hardison R.C., & Patrinos G.P. (2007).** Hb Var data base of human hemoglobin variants and thalassemia mutations Hum Mutat, 28, 206.
- **Giordano P. C. (2013).** Strategies for basic laboratory diagnostics of the hémoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. International Journal of Laboratory Hematology, 35, 465-479.
- **Girot R., & De Montalembert M. (2006).** Thalassémies chez l'enfant. EMC Pédiatrie et 4-080-A30.
- **Goyette P., Pai A., Milos R., Frosst P., Tran P., Chen Z., Chan M., & Rozen R. (1998).** Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Mammalian Genome, 8(9), 652-656.
- **Greene D., Vaughn C., Crews B., & Agarwal A. (2015).** Advances in detection of hémoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta*, 439, 50-57.
- **Guyton A. C., & Hall J. E. (2001).** Textbook of medical physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 900-1020.

{H}

- **Haghshenas M., & Zamani J. (1997).** Thalassemia. 1st ed. Koohmehr Publications, 65–78.
- **Hardison R. C. (2012).** Evolution of Hemoglobin and Its Genes. *Cold Spring Harpor Perspectives in Medicine*, 1-18.
- **He Z., & Russell J. E. (2001).** Expression, purification, and characterization of human hemoglobins Gower-1 (zeta(2)epsilon(2)), Gower-2 (alpha(2)epsilon(2)), and Portland-2 (zeta(2)beta(2)) assembled in complex transgenic-knockout mice. *Blood*, 97(4), 1099-1105.
- **Higgs D.R., Thein S.L., & Woods W.G. (2001).** The molecular pathology of the thalassemias. In: The thalassemia syndromes. 4th ed. Blackwell Science, Oxford:133-91.
- **Hoban M.D., Mendel M.C., Romero Z., Kaufman M.L., Joglekar A.V., Ho M., & Urbinati F. (2015).** Correction of the sickle-cell disease Mutation in human hematopoietic stem/Progenitorcells. *MolecularTherapy*, 125(17), 2597–2604.

- **Huisman T.H.J., Carver M.F.H., & Baysal. (1997).** E: A Syllabus of Thalassemia mutations. Augusta, GA.: The sickle Cell Anemia Foundation, 65-78.
- **Huret S., & Troussad X. (2008)** . L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de beta-thalassémie homozygote aux deux CHU de Tizi-ouzou et de Bejaia en 2017. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine, Tizi Ouzou.

{I}

- **Isabelle V. (2010).** CAHIER CERBA. Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine, 06-10.

{J}

- **Jerbi Z., Abdennebi M., Douik H., Romdhane H. B., Harzallah L., Guemira F., & Ghanem A. (2005).** Étude du polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population tunisienne. *Annales de Biologie Clinique*, 63(5), 487-491.
- **Joly P., Pondarre C. & Badnes C. (2014).** Les beta thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de Biologie Clinique*. 72 (6) : 641-664.
- **Joly P., Lacan P., Garcia C., Meley R., Pondarre C., & Francina A. (2011).** A novel deletion/insertion caused by a replication error in the beta-globin gene locus control region. *Hemoglobin*, 35, 316-322.
- **Joly P., Pondarre C., Badens C. (2014).** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann biol Clin* ; 72 (6) : 639-68.
- **Joly P., Pondarre & Badnes C. (2014).** Les beta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de Biologie Clinique*, 72(6), 641-664.

{K}

- **Kaplan J. C., & Delpech M. (2007).** Le Modèle des maladies de l'hémoglobine. *Biologie moléculaire et médecine* (3rd édition). P. 379-393.
- **Karagiorga M. (2005).** Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*, 127:1523-1530.
- **Karimi M., Cohan N., Bagheri M.H., & al. (2008).** A lump on the head. *Lancet*;372:1436.
- **Kelley L. L., Koury M. J., Bondurant M. C., Koury S. T., Sawyer S. T., & Wickrema A. (1993).** Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: A mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood*, 82, 2340–2352.
- **Khattab M. (2013).** La thalassémie. *Doctinews* N° 55.
- **Klein B. (2012).** Cellules souches hématopoïétique : biologie et application cliniques. Montpellier : inserm.
- **Koury M. J., & Bondurant M. C. (1990).** Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science*, 248, 378–381.

- **Koury M. J., & Bondurant M. C. (1992).** The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur. J. Biochem.*, 210, 649–663.
- **Koury M. J., Sawyer S. T., & Brandt S. J. (2002).** New insights into erythropoiesis. *Curr. Opin. Hematol.*, 9, 93–100.
- **Koury S. T., Bondurant M. C., & Koury M. J. (1988).** Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood*, 71, 524–527.
- **Koury S. T., Koury M. J., Bondurant M. C., Caro J., & Graber S. E. (1989).** Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration. *Blood*, 74, 645–651.
- **Krantz S. B. (1991).** Erythropoietin. *Blood*, 77, 419–434.
- **Kumar R., Sharma D. C., & Kishor P. (2012).** Hb E/ β -Thalassemia: The second most common cause of transfusion-dependent thalassemia in the Gwalior-Chambal region of central India. *Hemoglobin*, 36(5), 485–490.

{L}

- **Labie, D., & Elion J. (2005).** Molecular and pathophysiological bases of haemoglobin diseases. *EMC-Hématologie*, 2, 220-239.
- **Lacombe C., DaSilva J-L., Bruneval P., Fournier J. G., & Wendling F. (1988).** Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *Journal of Clinical Investigation*, 81, 620–623.
- **Lahlou S. (2016).** Profil épidémiologique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant [Epidemiological, clinical, biological, therapeutic, and evolutionary profile of thalassemia in children]. Thèse de doctorat en médecine, Université de Sidi Mohammed Ben Abdellah, pp. 80-82.
- **Leclerc D., & Rozen R. (2007).** Génétique Moléculaire de MTHFR Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *Médecine Science*, 3(23), 297-302.
- **Lehmann A. (1985).** Caractérisation biologiques et moléculaires des hémoglobinopathies dans le Nord-est Algérien [Biological and molecular characterization of hemoglobinopathies in Northeastern Algeria]. Thèse de doctorat en sciences biologiques, Université 8 Mai 1945 Guelma, pp. 80-82.
- **Lei M., Sun L., Luo X.S., Yang X., Yu F., Chen, X., & Wang Z. (2019).** Distinguishing iron deficiency anemia from Thalassemia by the red blood cell lifespan with a simple CO breath test: A pilot study. *Journal of Breath Research*, 2, 4–6.
- **Lewin B. (2004).** *GENES VIII*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall.
- **Libbey J. (2014).** La prévalence de la beta thalassémie au niveau de L'EPH Ain Tadless. Mémoire de Master en Biologie, Spécialité Biochimie Appliquée. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
- **Libbey J. (2014).** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques diagnostiques et cliniques, Volume 72, numéro 6.

{M}

- **Mandi S., Horvat V., Marčzi K., Lukić I., & Galic J. (2014).** Association Study of Cytochrome P450 1A12A Polymorphism with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness in Croatsians. *Collegium Antropol.*, 38(5), 141-146.
- **Mavrou A., Kouvidi E., Antsaklis A., Souka A., Kitsiou Tzeli S., & KolialexiA. (2007).** Identification of nucleated red blood cells in maternal circulation: a second
- **Meng F. D., Ma P., Sui C. G., Tian X., & Jiang Y. H. (2015).** Association between cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphisms and the risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 1.
- **Merabet N. (2012).** Association des polymorphismes génétiques du cytochrome P450 1A1 (CYP 1A1) et risque du cancer du sein. Thèse de magistère en Biologie Animale, Université Hadj Lakhdar Batna, pp 28-33.
- **Modell B., Khan M. & Darlison, M. (2000).** Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*;355:2051-2.
- **Modell B., & Darlison M. (2008).** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 480-487.
- **Muller F., & Perret G. (1977).** *Biochimie tissulaire humaine*. ED. Maloine, Paris, pp. 7-10.
- **Musallam K.M., Taher A.T. & Rachmilewitz E.A. (2012).** thalassaemia intermedia :a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* ; 2 : a013482.
- **Mutar M. T., Majid M., Jaleel A., Saad A., Abdulmortafea A. & Talib H. (2019).** Awareness among parents of beta thal-assemia major and intermedia patients in three centers inBaghdad and Al-Nasiriyah, Iraq in 2017. *International Journal of Medical Sciences*, 7(1), 6–10.

{N}

- **Nadkarni A., Gorashaker A.C., Lu C.Y., & al. (2001).** Molecular pathogenesis and clinical variability of B-thalassaemia syndromes among Indians. *Am J Hematol*, 68, 75–80
- **Nicard Q. (2017).** Hématies tout savoir sur globules rouges.

{O}

- **Origa R. (2014).** Combination therapies in iron chelation. *Thalassemia Reports*, 4(3), 452.
- **Orsini A., Perrimond, H., Vovan, L., & Mattei, M. (1982).** *Hématologie pédiatrique*. ED. Flammarion, Paris, pp442.
- **Orsini A., Perrimond, H., Vovan, L., & Mattei, M. (1982).** *Hématologie pédiatrique*. Flammarion.
- **Olivieri N.F. (1999).** The beta-thalassemyias. *New England Journal of Medicine* 341: 99-
- **Olivieri N.F., & Brittenham, G.M. (1997).** Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood* 89: 739-761.

{P}

- **Pandey S., Tripathi A., Tripathi J., & Dubey S. (2016).** CYP1A1 gene polymorphism among central Indian population and its genetic distribution. *International Journal of Scientific Reports*, 2(1), 13-17.

- **Paraskevaidis A., Drakoulis N., Roots I., Orfanos C. E., & Zouboulis C. C. (1998).** Polymorphisms in the Human Cytochrome P-450 1A1 Gene (CYP1A1) as a Factor for Developing Acne. *Dermatology*, 196, 171-175.
- **Perelman R. (1977).** Pédiatrie pratique. Tome I. Maloine, pp. 420-422.
- **Perrimond H. (2000).** Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de La Timone, Marseille, France. Journée (drépanocytose et b-thalassémie), société de pathologie exotique, Paris, France, manuscrit n° 2292 / drépono 2.
- **Pissard S., Raclin V., Lacan P., Garcia C., Aguilar-Martinez P., Francina A., & Joly P. (2013).** Characterization of three new deletions in the β -globin gene cluster during a screening survey in two French urban areas. *Clinica Chimica Acta*, 415, 35-40.
- **Pootrakul P., Sirankapracha P., & Hemsorach S. (2000).** A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid pre-cursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood*, 96, 2606-12.

{R}

- **Rani P.S. et Vijayakumar S. (2013).** Beta thalassemia, mini review. *International journal of pharmacology research*, 3(12) : 71-79.
- **Rosa J., Wajcman H., & Blouquit Y. (1993).** Hemoglobine. Techniques - Encyclopédie Médicale Chirurgicale (France), Hématologie, 13-000-S-10 ,14 p.
- **Rund D., & Rachmilewitz E. (2005).** Beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 353(11), 1135-1146.

{S}

- **Sabloff M., Chandy M., Wang Z., Logan B. R., Ghavamzadeh A., Li C. K., & Hale G. A. (2011).** HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β -thalassemia major. *Blood*, 117(5), 1745-1750.
- **Sandhya R. P., Vijayakumar S., Kumar V. G., & Chandana N. (2013).** β -Thalassemia- Mini Review. *International Journal of Pharmacology Research*, 2(3), 71-79.
- **Sankaran V. G., Xu, J., Byron R., et al. (2011).** A functional element necessary for fetal hemoglobin silencing. *The New England Journal of Medicine*, 365, 807-814.
- **Schmidt M. (2012).** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies (Thèse de doctorat, Université Lille 2).
- **Smith Y. (2015).** Patophysiologie de Thalassémie, 123-130.
- **Steiger A. (2015).** Hémoglobinopathies. Point de vue Hématologie, 1.

{T}

- **Taher A.T., Otrrock Z.K., Uthman I., & Cappellini M.D. (2008).** Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev*, 22:283-292.

- **Taher A.T., Musallam K.M., Karimi M., El-Beshlawy A., Belhoul K., Daar S., & al. (2012).** Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*;115:1886-92.
- **Tari K., ValizadehArdalan P., Abbaszadehdibavar M., Atashi A., Jalili A., & Gheidishahran M. (2018).** Thalassemia an update:Molecular basis, clinical features and treatment. *International Journal of Biomedicine and Public Health*, 1(1), 48–58. <https://doi.org/10.22631>.
- **Tensaout, M. (2017).** Profils génétique et hématologique des B-thalassémies dans l'Est Algérien. Mémoire de master spécialité génétique moléculaire. Université des frères Mentouri Constantine.
- **Tenzaout F. (2017).** Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques dans la β thalassémie majeure [Thèse]. Alger: Faculté de médecine: 4-12.
- **Thein S.L. (1992).** Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol*, 80:273-277.
- **Thein S. L., & Weatherall D. J. (2013).** Molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(5), a011700. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011700>
- **Thuret I. (2014).** Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaire. *Transfusion clinique et biologique*, 21(14-5) : 143-149.
- **Trachoo, O., Sura, T., Sakuntabhai A., Singhasivanon P., Krudsood S., Phimpraphi W., Krasaesub S., Chanjarunee S., & Looareesuwan S. (2003).** *Haemoglobin*, 27(2), 97-104.
- **Thuret I. (2014).** « Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires ». *Transfusion clinique et biologique*, vol. 21, n°14-5, p. 143-149.

{V}

- **Valentine W. N., & Nee L. J. V. (1944).** Hematologic and genetic study of the transmission of thalassemia. *Archives of Internal Medicine*, 74, 185.
- **Varat M. A., & Adolph R. J. (1972).** Fowler, N. O. Cardiovascular effects of anemia. *American Heart Journal*, 83(3), 415-426.
- **Vichinsky E. (2010).** Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with New approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1202, 180–187.
- **Vichinsky E. P. (2005).** Changing patterns of thalassemia worldwide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054, 18-24.
- **Vrettou C., Traeger-Synodinos J., Tzetis M., Malamis G., & Kanavakis E. (2003).** Rapid screening of multiple betaglobin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clin Chem* , 49:769-776.

{W}

- **Wajcman H. (2005).** Hémoglobines : structure et fonction. *EMC - Hématol.*, 2(3), 145-157.
- **Weatherall D.J. (2006).** Disorders of globin synthesis: The thalassemias. In: *Williams hematology*, edited by Lichtman M.A., Beutler E., Collier B.S., Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky K and Prchal JT. New York: McGraw Hill, Medical publishing division, p. 633-666.

- **Weatherall D. (1983).** Anémies héréditaires bases génétiques, caractéristiques cliniques diagnostic et traitement. Bulletin de l'O.M.S. 61-(2). Genève, O.M.S. : 179-198.
- **Weatherall D.J. (1995).** The thalassemiias. In: Beutler E, Lichtman MA, CollenBS, Kipps TJ, eds. Hematology. New York: Williams;pp 581–615.
- **Weatherall D.J. (1998).** Pathophysiology of thalassemia. Baillieres ClinHaematol; 11: 127–147.
- **Weatherall D.J. (2006).** Disorders of globin synthesis: The thalassemiias. In: Williams
- **Weatherall D. J. (2001).** Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization, 79(8), 704-712.
- **Weatherall D. J., & Clegg J. B. (1996).** Thalassaemia — a global public health problem. Nature Medicine, 2, 847-849.
- **Weatherall D. J., & Clegg J. B. (2001).** Thalassaemia - A global public health problem. Nature Medicine, 7(6), 593-604. <https://doi.org/10.1038/87981>
- **Weatherall D. J., & Clegg J. B. (2001).** The Thalassaemia Syndromes, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 393-449.
- **Chui, D. H., Fucharoen, S., & Chan, V. (2003).** Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood, 101(3), 791–800.
- **Weatherall D. J., Clegg, J. B., Higgs D. R., & Wood W. G. (2007).** The hemoglobinopathies. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, & B. Vogelstein (Eds.), The metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID). New York, NY: McGraw-Hill. Available at: www.ommbid.com. Chapter 101, pp. 1100-1151.
- **Whipple G. H., & Bradford W. L. (1936).** Mediterranean disease: thalassemia (erythroblast anemia of Cooley). Journal of Pediatrics, 9, 279-311.
- **Williams I.L. (1998).** Anemias of abnormal globin development-thalassemiias. In: Martin EA, Steininger CA, Koepke JA, eds. Clinical hematology. Philadelphia: Lippincott; pp. 217–240.
- **Wu H., Liu X., Jaenisch R., & Lodish H. F. (1995).** Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. Cell, 83, 59–67.

{Y}

- **Young N.S., Gerson S.L., & High K.A. (2006).** Clinical hematology. Philadelphia: Mosby Elsevier.

{Z}

- **Zermati Y., Garrido C., Amsellem S., Fishelson S., Bouscary D., Valensi F., et al. (2001).** Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation. J. Exp. Med., 193, 247-254.
- **Zidoune H. (2016).** Facteurs de risque et polymorphisme T3801C du gène CYP1A1 associés au cancer de la prostate. Mémoire de Master en Génétique Moléculaire, Université des Frères Mentouri Constantine, pp 22-24.

Résumé

La bêta-thalassémie est une maladie génétique causée par une mutation du gène de la bêta-globine. Cette affection héréditaire entraîne une production réduite ou absente des chaînes β , composantes essentielles de l'hémoglobine, ce qui conduit à une anémie microcytaire hypochrome de gravité variable .

L'objectif de notre étude est analyser et synthétiser les connaissances actuelles sur les caractéristiques génétiques et hématologiques de la bêta-thalassémie pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette maladie, ainsi que ses implications cliniques et thérapeutiques pour Évaluer les options de traitement et de gestion .

Notre recherche démontre que la gravité clinique de la bêta-thalassémie est étroitement liée au type de mutation génétique. Une caractérisation précise de ses dernières et des paramètres hématologiques est cruciale pour un diagnostic et un traitement optimal de la bêta-thalassémie. Le dépistage génétique associé à une analyse hématologique détaillée améliore la gestion clinique et la qualité de vie des patients. Par conséquent, l'intégration des tests génétiques dans le diagnostic de routine, la promotion des programmes de dépistage pour les populations à risque, l'offre de conseils génétiques aux familles affectées, ainsi que la formation continue des professionnels de santé à l'utilisation et à l'interprétation des différentes techniques de diagnostics, sont fortement recommandées.

Mots clés : bêta-thalassémie , génétique , hémoglobine , anémie , mutation , diagnostique

Abstract

Beta-thalassemia is a genetic disorder resulting from a mutation in the beta-globin gene. This hereditary condition leads to reduced or absent production of beta chains, which are essential components of hemoglobin, resulting in hypochromic microcytic anemia of varying severity.

The aim of our study is to analyze and summarize the current knowledge on the genetic and hematological characteristics of beta-thalassemia to understand the underlying mechanisms of this disease, as well as its clinical and therapeutic implications, in order to assess treatment and management options.

Our research shows that the clinical severity of beta-thalassemia is closely related to the type of genetic mutation. Accurate characterization of these mutations and hematological parameters is crucial for the optimal diagnosis and treatment of beta-thalassemia. Genetic screening combined with detailed blood analysis enhances clinical management and patient quality of life. Therefore, it is highly recommended to integrate genetic testing into routine diagnosis, enhance screening programs for at-risk populations, provide genetic counseling for affected families, and offer continuous training for healthcare professionals on the use and interpretation of various diagnostic techniques.

Keywords: beta-thalassemia, genetics, hemoglobin, anemia, mutation, diagnosis

ملخص:

بيتا-الثلاسيميا هي مرض جيني ناتج عن طفرة في مورثة بيتا-غلوبين. تؤدي هذه الحالة الوراثية إلى إنتاج منخفض أو غائب لسلاسل بيتا، وهي مكونات أساسية للهيموغلوبين، مما يؤدي إلى فقر دم صغير الكريات ناقص الصبغة بدرجات متفاوتة من الشدة.

هدف دراستنا هو تحليل وتلخيص المعرفة الحالية حول الخصائص الجينية والدموية لبيتا-الثلاسيميا لفهم الآليات الكامنة وراء هذا المرض، وكذلك تداعياته السريرية والعلاجية من أجل تقييم خيارات العلاج والإدارة.

تظهر أبحاثنا أن شدة الببتا-الثلاسيميا السريرية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بنوع الطفرة الجينية. يعد التوصيف الدقيق لهذه الطفرات والمعايير الدموية أمراً بالغ الأهمية للتشخيص الأمثل وعلاج بيتا-الثلاسيميا. يعزز الفحص الجيني المرتبط بتحليل دقيق للدم من الإدارة السريرية ونوعية حياة المرضى. وبالتالي، يوصى بشدة بدمج الفحوصات الجينية في التشخيص الروتيني، وتعزيز برامج الفحص للسكان المعرضين للخطر، وتقديم الاستشارة الوراثية للعائلات المتأثرة، وكذلك التدريب المستمر لمهنيي الصحة على استخدام وتفسير التقنيات التشخيصية المختلفة.

الكلمات المفتاحية : بيتا ثلاسيميا، وراثية ، هيموغلوبين، فقر دم، طفرة، تشخيص.