

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Génétique Moléculaire

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé

Les Hémoglobinopathies : Drépanocytose et Thalassémie

Présenté et soutenu par : Rahabi Rania

Le 23 /09/2021

Bouachba Asma

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme. CHELAT-REZGOUNE D.

Professeur- UFM Constantine 1.

Encadreur : Mme. BENHIZIA H.

MCA. UFM Constantine 1.

Examinatrice : Mme. DAOUI Z.

MCB. Université Batna 1.

Année universitaire
2020 - 2021

Remerciements

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné la foi, la santé et le courage pour réaliser ce modeste travail.

C'est avec respect que nous adressons nos remerciements les plus sincères à l'égard de notre encadreur Dr. BENHIZIA Hayet pour son aide, sa disponibilité, sa gentillesse, sa patience et ses précieux conseils qui sans relâche nous a guidé, encouragé et conseillé.

Nos sincères remerciements au Pr. CHELLAT-REZGOUNE D, pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire et au Dr. DAOUI Z. pour avoir accepté d'examiner et de juger notre travail.

Merci à tous les enseignants du département de biologie animale artisans de notre formation universitaire, merci infiniment pour toutes ces précieuses années d'étude.

Dédicace

Je dédie ce travail...

A mes chers parents **Bouachba Omar** et **Boumaaraf Djamila**, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, depuis tant d'années, pour votre éducation, les valeurs que vous nous transmettez, votre soutien indéfectible, et pour nous pousser toujours vers le succès .

Vous êtes en bonne santé et vivez longtemps afin que je puisse vous obtenir en retour sans jamais vous laisser tomber.

A mon cher mari, mon **Batli Chams El-Din**, votre aide et vos conseils m'ont permis de traverser les moments les plus difficiles, et il n'y a aucune dédicace qui exprime mon grand amour que ce travail pour vous soit un témoignage de votre soutien.

Pour mes sœurs et mon frère, vous comptez beaucoup pour moi, et je vous souhaite bonne chance pour l'avenir.

A toute ma famille et ma belle-famille, et particulièrement ma belle-mère **Dakich Meriem** et mon beau-père **Batli Eltiab** pour son soutien, je vous remercie pour vos encouragements et votre compréhension.

Bouachba Asma

Dédicace

Je dédie ce travail...

A mes chers parents **Rahabi Ahcene** et **Ben dokhan Aicha**, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, depuis tant d'années, pour votre éducation, les valeurs que vous nous transmettez, votre soutien indéfectible, et pour nous pousser toujours vers le succès.

Vous êtes en bonne santé et vivez longtemps afin que je puisse vous obtenir en retour sans jamais vous laisser tomber.

A mon cher fiancé, Ton aide et tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour que ce travail soit pour toi le témoignage de ton soutien.

A toute ma famille et à ma nouvelle famille, pour son soutien. Merci pour vos encouragements et votre compréhension.

A mes amies, **Ahlam**, **Hadil**, **khadija**, **Besma**, les jours où nous étions ensemble à l'université étaient les meilleurs jours de ma vie, je suis heureux et fier d'avoir cette incroyable amitié.

Rahabi Rania

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curving upwards. The text is centered on the unrolled portion.

Table des matières

Introduction	2
Chapitre 1. L'hémoglobine	
1-L' hémoglobine normale	5
1-1. Rôle et structure de l'hémoglobine	5
1-2. L'hème	6
1-3. La globine	7
1-4. Les liaisons entre les sous-unités de l'hémoglobine	7
2- Fonctions de l'hémoglobine	8
3- Biosynthèse et dégradation de l'hémoglobine	9
4- Structure et organisation des gènes de globine	10
4-1. Structure des gènes de globine	10
4-2. Localisation et organisation des gènes de globine	10
4-2-1. Gènes du locus α (cluster α -globine)	11
4-2-2. Gènes du locus β (cluster β -globine)	11
4-3. Régulation des gènes de globine	12
5- Les variantes normales de l'hémoglobine au cours du développement	13
6- L'évolution ontogénique des hémoglobines humaines	14
7- Les hémoglobinopathies	15
7-1. Anomalies qualitatives	16
7-2. Anomalies quantitatives	16

Chapitre 2. La drépanocytose

1- Historique	18
2- Définition	18
2-1. Génétique de la drépanocytose.....	19
2-2. La drépanocytose homozygote HbS-HbS	19
2-3. La drépanocytose hétérozygote HbA-HbS	19
3- Epidémiologie	20
3-1. La drépanocytose dans le Monde et dans l’afrique.....	20
3-2. La drépanocytose dans l'Algérie.....	21
4- Physiopathologie	21
5- Les symptômes	23
5-1. Crise vaso-occlusive	23
5-2. Syndrome thoracique aigu	24
5-3. Anémie hémolytique	24
5-4. Sensibilité aux infections.....	25
5-5. Priapisme	25
5-6. Complications à long terme.....	25
6- Diagnostic et dépistage	26
7- Traitement	26
8- Thérapie génique	27
8-1. Principe.....	27
8-2. Efficacité d'une thérapie génique	28

Chapitre 3. La thalassémie

1- Historique	30
2- Définition	30
2-1. Alpha thalassémies	31
2-1-1. Physiopathologie et classification des lésions moléculaires	31
2-1-2. Classification clinique des thalassémies.....	32
2-2. Bêta thalassémie.....	34
2-2-1. Physiopathologie	35
2-2-2. Classification du syndrome bêta thalassémiques.....	39
3- Epidémiologie	42
4- Symptômes	44
5- Diagnostic	45
5-1. Diagnostic biologique.....	45
5-2. Electrophorèse de l'hémoglobine.....	46
5-3. Biologie moléculaire.....	47
5-4. Diagnostic prénatal.....	48
5-4-1. L'amniocentèse.....	48
5-4-2. Le prélèvement des villosités choriales.....	48
6- Traitement	48
7- Thérapie	49
7-1. Chélateurs de fer.....	49
7-2. Splénectomie.....	50
7-3. Inducteurs de l'hémoglobine fœtale.....	50

7-4. Greffe des cellules souches hématopoïétiques.....	51
7-5. Acide folique.....	52
7-6. Thérapie génique.....	52

Matériel et méthode

1-Témoins	55
2-Prélèvement sanguin.....	56
3- Méthode d'extraction d'ADN.....	56
3-1. Principe.....	56
3-2. Protocole.....	56
4- Extraction de l'ADN.....	57
5- Solubilisation de l'ADN.....	58
6- Conservation de l'ADN.....	58
Conclusion	60
Références bibliographiques	62
Résumés	69

Liste des abréviations

ATR-16 : alpha thalassémie avec retard mental par délétion du télomère 16p

ATR-X : alpha thalassémie avec retard mental lié à l’X

AVC : accidents vasculaires cérébraux

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CVO : crise vaso-occlusive

fl : femtolitre

Glu6-Val : Glutamique 6-Valine

GR : globule rouge

Hb : Hémoglobine

Hb A : Hémoglobine adulte

Hb A1: Hémoglobine adulte majeure

Hb A : Hémoglobine adulte mineure

Hb B: Hémoglobine bêta

Hb C : Hémoglobine composit

Hb D : Hémoglobine delta

Hb E : Hémoglobine epsilon

Hb F : Hémoglobine fœtale

Hb S : Hémoglobine sicklémique

HLA : antigènes des leucocytes humains

HS : site hypersensible

LCR: locus control region

NMD: non sense-mediated decay

PCR : Polymérase Chain Reaction

PHHF : persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale

SDS : sodium dodecyl sulfate

STA : syndrome thoracique aigu

TI : Thalassémie intermédiaire

TM : Thalassémie majeure

VGM : Volume Globulaire Moyen

α^+ : Mutant à l'origine de l'absence d'un seul gène α

α^0 : Mutant à l'origine de l'absence de deux gènes α

β^+ : Mutant à l'origine de faible synthèse du gène β

β^{++} : Mutant à l'origine de très faible synthèse du gène β

β^0 : Mutant à l'origine de l'absence du gène β

Liste des figures

Figure 01 : Structure de l'hémoglobine humaine.....	6
Figure 02 : (a)Structure de la molécule d'hème de l'hémoglobine et (b) Le groupement hème de l'hémoglobine.....	7
Figure 03 : Schéma de la molécule complète d'hémoglobine.....	8
Figure 04 : Les différents gènes de globines et les différentes hémoglobines synthétisées	11
Figure 05 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine	13
Figure 06 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.....	15
Figure 07: Les différentes formes de la drépanocytose.....	20
Figure 08 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	22
Figure 09 : Physiopathologie de bêta-thalassémie.....	36
Figure 10 : Quelques exemples de larges délétions du cluster β -globine.....	39
Figure 11 : Répartition géographique des alpha-thalassémies.....	43
Figure 12 : Répartition géographique des bêta-thalassémies.....	44
Figure 13 : Electrophorèse de l'hémoglobine en milieu alcalin au cours des syndromes thalassémiques.....	47

Liste des tableaux

Tableau 01 : Hémoglobines humaines normales en fonction du stade de développement	14
Tableau 02: Classification génique et phénotypique des principales α -thalassémies.....	34
Tableau 03 : Quelques exemples des différents types de mutations β -thalassémiques.....	38
Tableau 04 : Classification de la β -thalassémie.....	41



Introduction

L'hémoglobine est un pigment respiratoire de couleur rougeâtre, contenue à l'intérieur des globules rouges. Elle est formée par l'association d'un groupement non protéique, l'hème et d'un groupement protéique, la globine, constituée par deux chaînes α et deux chaînes β , et sa fonction essentielle est d'assurer le transport d'oxygène vers les tissus [1].

Les hémoglobinopathies, principalement constituées par les thalassémies et la drépanocytose, sont des affections héréditaires. A l'heure actuelle, près de 5 % de la population mondiale sont porteurs d'un gène de l'hémoglobine potentiellement pathologique. Chaque année, près de 300 000 nourrissons naissent dans le monde avec des syndromes thalassémiques (30%) ou une anémie drépanocytaire (70 %). A l'échelle mondiale, le pourcentage de porteurs des gènes de la thalassémie est plus important que celui des porteurs des gènes de la drépanocytose, mais, du fait de la fréquence plus élevée de ce dernier gène dans certaines régions, le nombre de naissances d'enfants atteints est plus important que pour la thalassémie [2].

En Algérie, il n'ya pas de statistiques disponibles pour connaître la prévalence de l'hémoglobinopathie, mais selon certaines estimations, la prévalence de la thalassémie et de la drépanocytose est variable allant de 1 à 3% de la population algérienne, et selon les enquêtes menées sur plusieurs échantillons, l'augmentation continue de la propagation de ces maladies [3].

La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme, est une maladie héréditaire touchant l'hémoglobine des globules rouges. Chez les personnes atteintes, l'hémoglobine est anormale. Quand la concentration en oxygène du sang diminue, elle déforme les globules rouges qui prennent alors la forme de faucilles, au lieu d'être biconcaves. La drépanocytose est due à la mutation d'un gène localisé sur le chromosome 11, codant pour un des deux types de protéines qui forment l'hémoglobine: la bêta-globine. En raison de cette mutation, l'hémoglobine des drépanocytaires a tendance à polymériser lorsque un état d'hypoxie est observé [4,5].

Les thalassémies sont des maladies génétiques, caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes de globine qui interviennent dans la composition de l'hémoglobine. Elles sont à l'origine soit d'une diminution soit d'une absence totale de synthèse des chaînes de globines. En fonction du type des chaînes de globine atteintes on parle de β ou α -thalassémie [6,7,8].

L'objectif de cette étude est la description des hémoglobinopathies les plus répandues dans le monde sous la lumière des données de la littérature réalisées jusqu'à présent.

Ce travail est structuré en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous ferons quelques rappels des notions générales sur l'hémoglobine et les hémoglobinopathies.

Dans le deuxième et le troisième chapitre, nous décrirons l'histoire de la drépanocytose et la thalassémie, également leurs spécificités épidémiologiques au niveau mondial et national, les moyens de leur prévention et de prise en charge, la thérapie génique qui est une thérapie d'avenir et qui a prouvé son efficacité dans le traitement.

En raison d'un certain nombre de contraintes, la partie pratique comprendra uniquement les données sur les témoins et la méthode utilisée pour l'extraction de l'ADN.



Chapitre 1. L'hémoglobine

1- L'hémoglobine normale

Le terme « hémoglobine » a été introduit en 1862 par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler pour désigner le pigment respiratoire du globule rouge (GR) [9,10]. L'hémoglobine (Hb) caractérise l'aspect moléculaire du globule rouge et est responsable de sa fonction principale dans l'organisme. C'est un hétérotétramère chez tous les vertébrés du monde vivant. A chaque stade d'évolution de la vie, cette protéine voit son contenu modifié au niveau de la nature des différentes chaînes qu'elle porte.

L'hémoglobine représente 33% du poids du GR. Sa concentration moyenne est de 34 g/dL et son poids moléculaire est de 64500 daltons [11].

1-1. Rôle et structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine a un rôle physiologique, elle permet de fixer l'O₂ au niveau des poumons pour le transporter vers les différents tissus de l'organisme, en fixant quatre molécules d'O₂ par tétramère, une par groupement hème. Elle joue aussi un rôle dans le maintien du pH sanguin à 7.4 grâce à son pouvoir tampon. Au niveau des poumons, l'oxygène se fixe sur l'hémoglobine désoxygénée pour former l'oxyhémoglobine. La fixation réversible de l'oxygène se fait à raison de quatre molécules d'oxygène par molécule d'hémoglobine. Deux paramètres sont particulièrement importants dans l'étude de l'oxygénation: l'affinité pour l'oxygène et le coefficient d'interaction [12].

La structure de l'Hb fut décrite pour la première fois en 1960 par Max Perutz et John Kendrew. L'Hb est une chromoprotéine tétramérique faite de l'union d'un pigment porphyrique contenant du fer, l'hème, et d'une portion protéique, la globine, d'où son nom d'hémoglobine (hème + globine) [13,14].

Chaque molécule d'Hb associe quatre chaînes polypeptidiques de globine : deux chaînes de type alpha (α) et deux chaînes de type bêta (β) et quatre molécules d'hème. Chaque chaîne de globine possède un site spécifique où se loge un groupement prosthétique hémique [15,16] (Figure1).

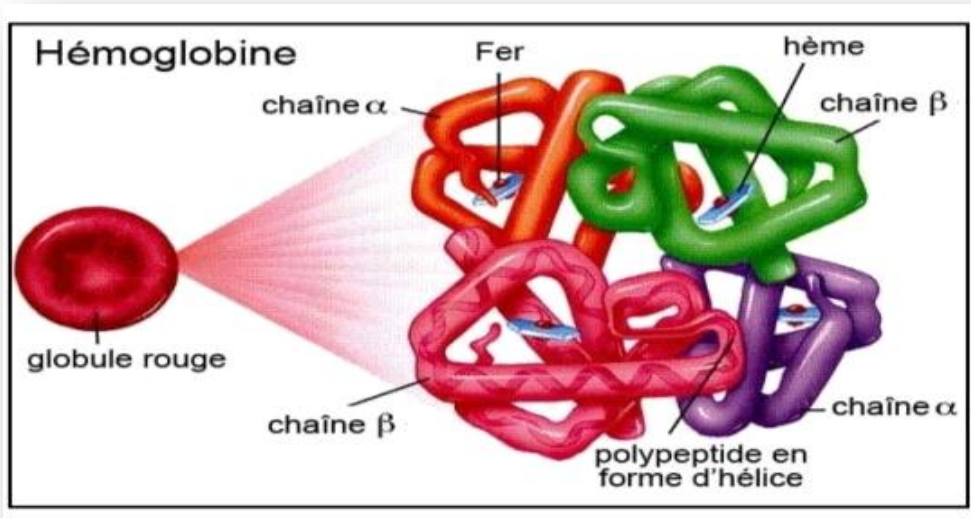


Figure 1. Structure de l'hémoglobine humaine [17].

1-2. L'hème

L'hème est une molécule plane de porphyrine ayant une structure tétrapyrrolique avec, au centre, un atome de fer fixé sur quatre azotes des noyaux pyrrole. L'atome de fer garde donc deux valences libres : une pour fixer l'oxygène et l'autre pour ancrer l'hème à la globine via une histidine [18,19].

Le complexe fer ferreux (Fer(II))-hème est montré sous forme liée à l'histidine (en bleu) et au dioxygène (Figure 2).

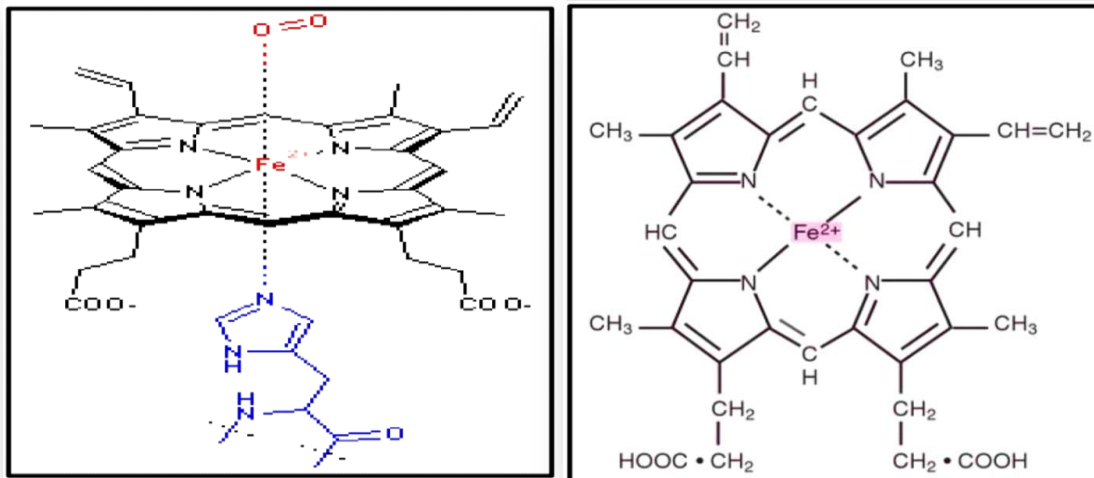


Figure 2. (a) Structure de la molécule d'hème de l'hémoglobine et (b) Le groupement hème de l'hémoglobine [20, 21].

1-3. La globine

La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux [22]. Ces monomères sont de deux types assemblés par l'intermédiaire de liaison de faible énergie: deux chaîne α (type α : ζ et α -globine) constituées chacune de 141 acides aminés et deux chaînes non α (type β : ϵ , γ , δ et β -globine) composées de 146 acides aminés. Chaque chaîne est liée à une molécule d'hème ayant en son centre un atome de fer [23].

1-4. Les liaisons entre les sous-unités de l'hémoglobine

La cohérence entre les quatre chaînes de globine est assurée par des liaisons à faible énergie permettant l'établissement de la structure quaternaire de la molécule d'Hb. Les liaisons entre sous-unités du même dimère ($\alpha 1$ – non $\alpha 1$ ou $\alpha 2$ – non $\alpha 2$) sont fortes. Les liaisons entre sous-unités de dimères différents ($\alpha 1$ – non $\alpha 2$ ou $\alpha 2$ – non $\alpha 1$) sont faibles. Sur chaque globine, il y a une poche hydrophobe où se fixe l'hème. Au centre, se fixe la molécule de 2,3-diphosphoglycérate à l'état désoxygéné. Cette molécule issue de la glycolyse, régule l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, avec libération du 2,3-diphosphoglycérate et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'oxygène sur les molécules d'hème.

Dans l'Hb adulta , les liaisons $\alpha 1-\beta 2$ et $\alpha 2-\beta 1$ sont faibles, coulissantes et relativement peu nombreuses (contacts entre 19 acide amine) ce qui permet la contraction et la relaxation d'Hb lors de l'oxygénation et la désoxygénation. Alors que les liaisons $\alpha 1-\beta 1$ et $\alpha 2-\beta 2$ sont plus fortes et rigides (35 acide amine) [24] (Figure 3).

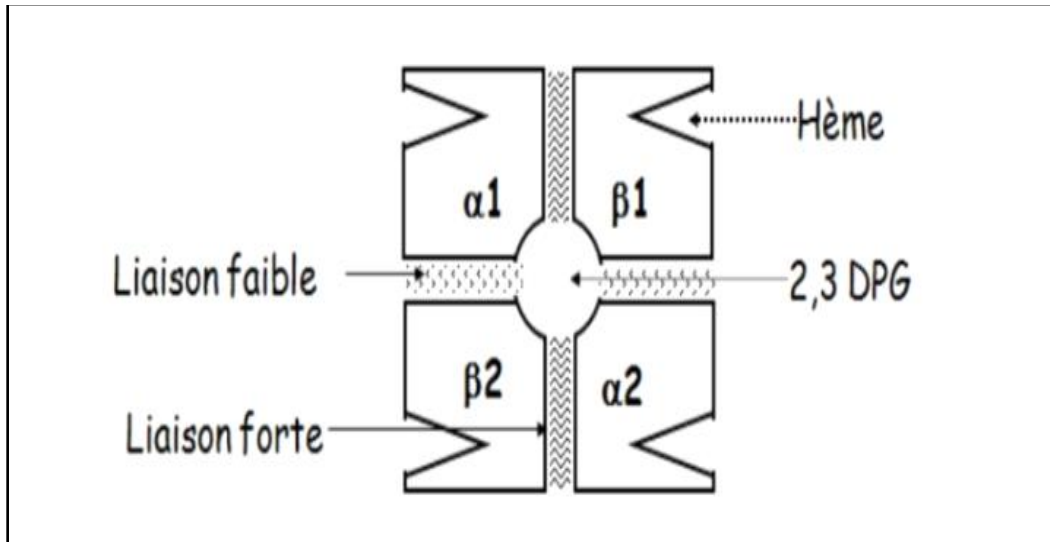


Figure 3. Schéma de la molécule complète d'hémoglobine [25].

2- Fonctions de l'hémoglobine

En plus du transport d' O_2 des poumons aux tissus, l'Hb peut aussi se combiner aux substances suivantes :

- Dioxyde de carbone : l'Hb facilite le transport du CO_2 par le sang des tissus vers les poumons.
- L'hydrogène (H^+) qui sont la composante acide de l'acide carbonique ionisé généré dans les tissus par hydratation du CO_2 . L'Hb tamponne cet acide de sorte qu'il affecte peu le pH du sang.
- Le monoxyde de carbone (CO) : ce gaz n' est pas normalement présent dans le sang. Quand il est inhalé, il occupe de façon préférentielle les sites accepteurs de l' O_2 de l'Hb

qui devient impropre au transport d'O₂. Il est responsable de l'intoxication au monoxyde de carbone.

- Monoxyde d'azote (NO) : dans les poumons le monoxyde d'azote vasodilatateur se lie à l'Hb. Il est libéré dans les tissus où il relâche et dilate les artérioles locales ce qui facilite l'arrivée du sang riche en O₂ et contribue à la régulation de la pression artérielle [26].

3- Biosynthèse et dégradation de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une molécule dont la production est dépendante de deux gènes autosomiques. En effet, comme chez tous les eucaryotes, la synthèse des chaînes débute par celle des transcrits primaires d'ARN, leur maturation nucléaire et leur transport vers le cytoplasme où se fera la traduction de l'ARNm. Toutefois sa structure fait ressortir une partie prosthétique, l'hème, dont la production dépendante de la disponibilité de certains substrats (fer, pyridoxine ou vitamine B6, vitamine B12, acide ascorbique ou vitamine C, acide folique, cuivre) s'effectue à partir de la glycine et de l'acide succinique. L'assemblage s'effectue dans les différents compartiments du GR. Ainsi, environ 300 millions de molécules d'hémoglobines sont synthétisées de façon journalière [27].

Les chaînes de globine sont synthétisées dans les érythroblastes, issus de cellules souches hématopoïétiques. La molécule d'hème est synthétisée dans la mitochondrie, puis le cytosol, à partir d'acides aminés (porphyrino-synthèse) ; dans la dernière étape, l'atome de fer se lie par coordination métallique sur les molécules de protoporphyrine lié à chromosome sexuel (X). Les quatre chaînes s'associent dans le cytosol pour former la molécule d'hémoglobine prête à lier du dioxygène. Les hémoglobines sont catabolisées dans le système réticulo-histiocytaire après lyse des hématies vieillies (en moyenne après 120 jours) dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Les macrophages du foie, en particulier, vont libérer de l'hémoglobine qui va perdre ses molécules d'hème subissant des oxydations transformant les porphyrines en bilirubine dont une partie sera conjuguée (glucuroconjugaison) pour une élimination biliaire. Dans le sang, va circuler de la bilirubine conjuguée et de la bilirubine non conjuguée liée à l'albumine. En cas d'hémolyse importante, on retrouvera un ictère mixte, dit hémolytique. Les chaînes de globine sont dégradées dans les lysosomes, les acides aminés libérés pouvant servir à de

nouvelles synthèses protéiques. Le fer libéré pourra rejoindre des formes de stockage dans le foie et la moelle, lui aussi disponible pour de nouvelles synthèses de protéines à fer (recyclage du fer) [28].

4- Structure et organisation des gènes de globine

4-1. Structure des gènes de globine

Les gènes de globine α et β ont de petite taille, respectivement de 1,8 et 1,2 kb, leur structure globale semblable: 3 exons et 2 introns. Tous les différents gènes de globine sont issus de l'association et/ou de duplications de ce gène ancestral unique. Chaque gène a ensuite pu évoluer indépendamment par des événements mutationnels qui ont abouti aux variations entre les différents gènes [27].

4-2. Localisation et organisation des gènes de globine

Les gènes de la globine humaine sont regroupés en deux groupes, le groupe α (ζ , $\alpha 2$, $\alpha 1$) et le groupe β (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β). Ces gènes sont organisés sur un même modèle à 3 exons et résultent de transcriptions successives d'un ancêtre commun. L'ordre des gènes, de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', au sein de chaque complexe, reflète l'ordre de leur expression séquentielle au cours de l'ontogénèse [29]. Les chaînes de type α codées par un ensemble de gènes au niveau du chromosome 16 (16p13.3) (cluster α -globine). Les chaînes de type β codées par les gènes du cluster β -globine sur le chromosome 11 (11p15.5) [30] (Figure 4).

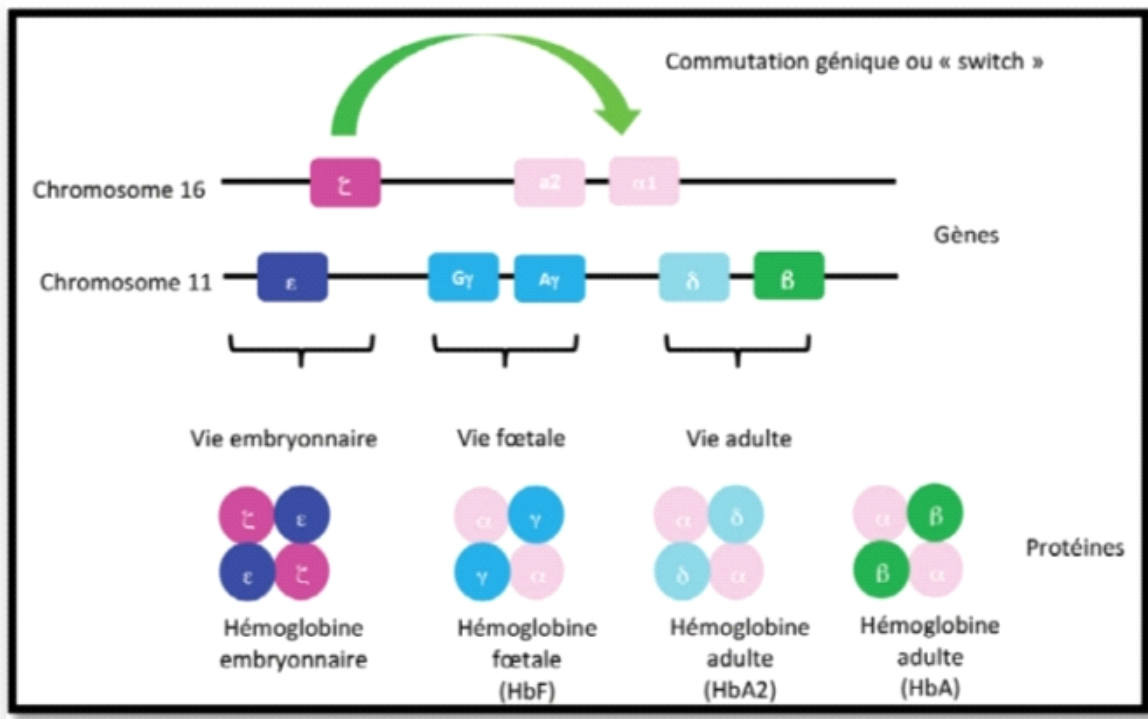


Figure 4. Les différents gènes de globines et les différentes hémoglobines synthétisées [28].

4-2-1. Gènes du locus α (cluster α -globine)

Les gènes de type α sont situés sur le chromosome 16, dans la partie terminale du bras court [31]. Sur une petite séquence adn de 35 kb, on retrouve trois gènes fonctionnels: le gène ζ qui code pour la chaîne embryonnaire ζ et qui précède les deux gènes des chaînes α : $\alpha 1$ et $\alpha 2$ et trois pseudo-gènes non fonctionnels: $\psi\zeta$, $\psi\alpha 1$ et $\psi\alpha 2$ [32].

4-2-2 Gènes du locus β (cluster β -globine)

Les gènes de type β se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 [33]. Dans un fragment d'ADN de 60 Kb, le groupe de la famille β comprend cinq gènes fonctionnels: le gène de la chaîne embryonnaire ϵ qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ ($G\gamma$ et $A\gamma$), puis par les deux gènes des chaînes

adultes δ et β qui codent pour les chaînes δ et β des hémoglobines adultes mineures (A2) et adultes majeurs (A1) respectivement. Un pseudo-gène non fonctionnel $\psi\beta$ [34].

4-3. Régulation des gènes de globine

Locus control region (LCR) est la séquence de site hypersensible 40 (HS) en amont du locus β -globine, sur le chromosome 11. Ce sont les zones de destruction nucléosomique dans lesquelles l'ADN est susceptible d'être digéré par l'ADNase I. Ces zones rendent la région accessible à la transcription et aux facteurs de remodelage de la chromatine [35]. Il se compose de 5 sites hypersensibles à l'ADNase I (5'HS 1 à 5) qui constituent une région contrôlant l'expression des chaînes de β . Les HS 1 à 4 ne se forment que dans les cellules érythroïdes, alors que 5'HS5 se retrouve dans de multiples lignées de cellules, mais n'est pas constitutif [36]. Deux autres HS: HS6 et HS7, en amont de HS5. Sur le chromosome 16, un site unique, HS-40 contrôle l'expression des gènes de type α (figure 6) [37,38].

Les gènes des chaînes de globine sont donc sous le contrôle de locus régulateurs situés à une grande distance (40-50000 pb) en amont de la partie 5' des gènes de globine. Ces régulateurs permettent l'activation de la transcription de gènes en venant à proximité du promoteur des gènes de globine par un repliement de la chromatine qui forme des boucles [39].

La liaison entre le régulateur et le promoteur des gènes de globine permet ensuite de recruter et d'activer l'ARN polymérase II pour transcrire l'ARNm indispensable à la synthèse des chaînes de globine. D'une autre manière, tout un groupe de protéines parviennent interagir avec le LCR et les séquences d'ADN des gènes de globine pour contrôler l'expression des gènes de la famille β , ce qui devient plus difficile à comprendre cette régulation [36] (Figure 5).

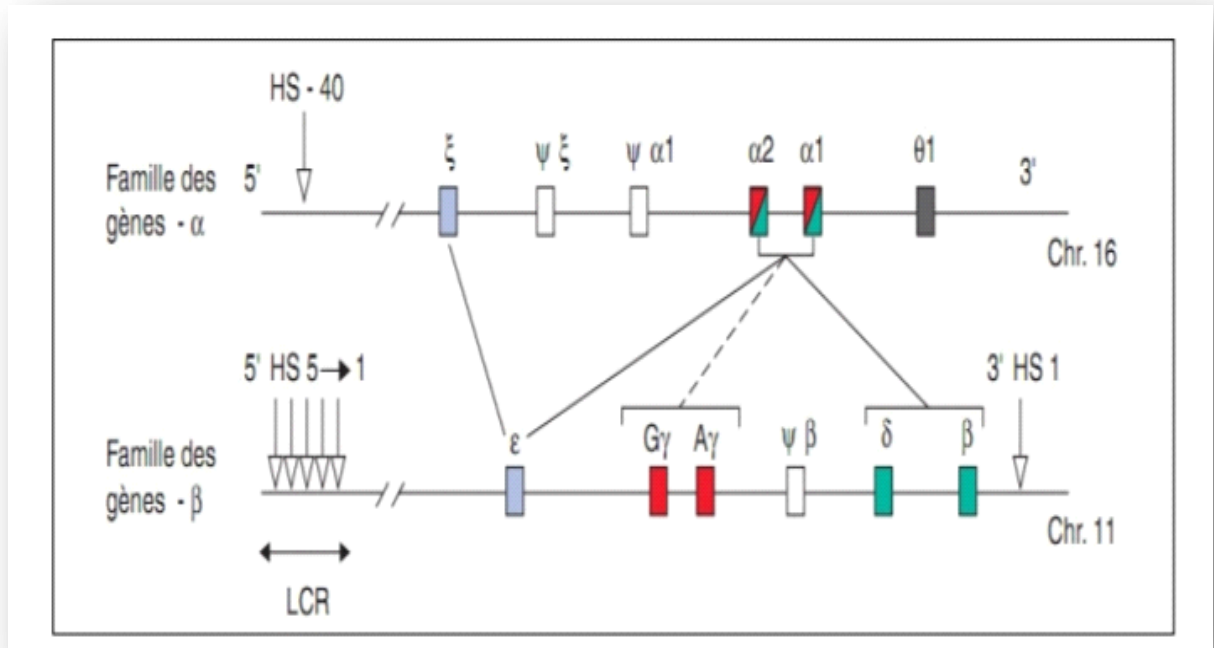


Figure 5. Structure et organisation des deux familles de gènes-globine [36].

5- Les variantes normales de l'hémoglobine au cours du développement

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

- Hb embryonnaires : on en connaît trois types qui apparaissent successivement, la plus précoce est l'Hb Gower 1 de formule $\zeta_2\varepsilon_2$ dont les chaînes de la famille α et β sont de type embryonnaire. Les Hbs Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) et Portland ($\zeta_2\gamma_2$) font la jonction avec la vie fœtale.
- Hb fœtale (ou F) : composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes gamma ($\alpha_2\gamma_2$).
- Hb adultes (A1 et A2) : l'Hb A1 de formule $\alpha_2\beta_2$ et l'Hb A2 de formule $\alpha_2\delta_2$ [37].

Tableau 1. Hémoglobine humaine normale en fonction du stade de développement [38].

Stade de développement	Hémoglobines physiologiques
Stade embryonnaire	Hémoglobine Gower 1: $\zeta 2\varepsilon 2$
	Hémoglobine Gower 2: $\alpha 2\varepsilon 2$
	Hémoglobine Portland 3: $\zeta 2\gamma 2$
Stade fœtal	Hémoglobine F: $\alpha 2\gamma 2$ (>80%)
	Hémoglobine A: $\alpha 2\beta 2$
Stade adultes (au-delà de 2ans)	Hémoglobine A1: $\alpha 2\beta 2$ (>95%)
	Hémoglobine A2: $\alpha 2\delta 2$
	Hémoglobine F: $\alpha 2\gamma 2$ (0,5 à 1%)

6- L'évolution ontogénique des hémoglobines humaines

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

La figure ci-dessous représente la succession de ces diverses sous-unités au cours de l'évolution ontogénique. La proportion relative des diverses Hb évolue parallèlement au changement du lieu de l'érythropoïèse : sac vitellin chez l'embryon, foie, rate et moelle osseuse chez le fœtus, moelle osseuse chez l'adulte. Pendant les trois premiers mois de la grossesse, les globules rouges contiennent des Hb embryonnaires ($\zeta 2\varepsilon 2$).

- Chez le fœtus, à partir du 37^{ème} jour, l'Hb F apparaît pour devenir le composant hémoglobinique principal. Sa proportion atteint 90% entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine. L'Hb F a une affinité intrinsèque pour l'oxygène identique à l'Hb A de l'adulte. Peu avant la naissance, entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine de la grossesse, il commence à décliner au profil de l'HbA ($\alpha 2\beta 2$).

- Chez l'adulte, le profil caractéristique s'observe à partir de l'âge de 6 mois. La commutation $\gamma\beta$ est effectuée à 90% à 6 mois et à 95% à 1 an. Il est terminé vers 5-6 ans [40] (Figure 6).

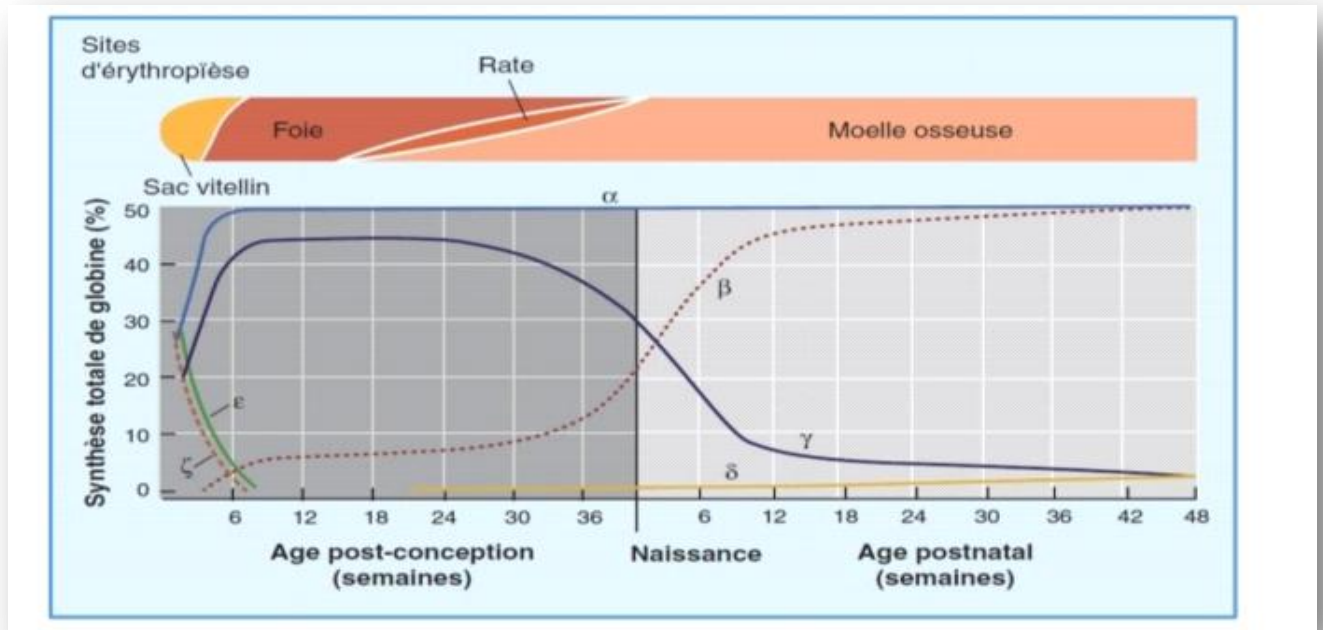


Figure 6. Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte [38].

7- Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont des anomalies hémoglobiniques héréditaires liées à une modification structurale des chaînes polypeptidiques de la globine. Elles sont constitutionnelles et dues à des gènes anormaux. Elles sont très nombreuses et relèvent des mécanismes variés. Elles peuvent être classées en fonction de ces mécanismes ou en fonction des conséquences phénotypiques [41].

7-1. Anomalies qualitatives

Constituant les variants structuraux de l'hémoglobine. Il existe :

- L'hémoglobine C : diffère de l'hémoglobine normale par le 6^{ème} acide aminé de la chaîne β (une lysine remplace un acide glutamique) ;
- L'hémoglobine E : diffère de l'hémoglobine normale par le 26^{ème} acide aminé de sa chaîne β (une lysine remplace un acide glutamique) ;
- L'hémoglobine D-punjab ;
- L'hémoglobine O-Arab ;
- L'hémoglobine la plus connue et la plus importante est l'hémoglobine S responsable de la drépanocytose [40].

7-2. Anomalies quantitatives

Quand la synthèse d'un type de globines est totalement ou partiellement supprimée c'est le cas de thalassémie, on aura donc logiquement des α ; des β ; des δ ; des γ thalassémies, la chaîne nommée étant la chaîne absente ou insuffisante. Les globines normalement complémentaire non touchées par le défaut, produits en quantité normale ne trouveront pas leurs partenaires pour faire les tétramères souhaités et se retrouvent en excès dans le GR ; cet excès peut être néfaste, en particulier l'excès de monomère β ; la maladie de Cooley en est l'exemple le plus évident [41].

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is unrolled, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered on the scroll.

Chapitre 2. La drépanocytose

1- Historique

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde, et principalement en Afrique où l'on recense plus de 200000 cas. C'est la première maladie moléculaire décrite en 1949, son étude a été entreprise par des abords multiples. De plus, cette maladie confère un avantage en termes de survie face au paludisme.

La drépanocytose représente un véritable enjeu de santé publique, surtout dans les pays en voie de développement, où le nombre de malades est important et où les moyens « financiers » pour se soigner manquent [42].

2- Définition

La drépanocytose, ou anémie falciforme, est une maladie héréditaire récessive autosomique Cette maladie est un syndrome hémolytique du à un défaut de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Elle est caractérisée par une tendance des globules rouges à prendre une forme anormale, en faucille (d'où son nom d'anémie «falciforme»). Ces hématies rigides se bloquent dans les petits vaisseaux et y forment des agglutinants qui sont source d'infarctus douloureux et entraînent une hypoxie d'aval entretenant le phénomène de falciformation [43].

La substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne de la globine ($\beta 6\text{Glutamique} \rightarrow \text{Valine}$) caractérise l'hémoglobine anormale de la drépanocytose, appelée hémoglobine S (Hb S) [4,44].

Le gène de la bêta globine est constitué de deux allèles donc la drépanocytose résulte de la combinaison d'un allèle portant la mutation 6Glutamique-Valine avec un autre allèle «normal ou non». Ainsi il existe plusieurs génotypes possibles, 4 sont prédominants :

- Si le deuxième allèle est « anormal » : Le génotype HbS-HbS (70%), le génotype HbS-HbC (25%), le génotype HbS-Hb thalassémie (5%) ;

- Si le deuxième allèle est « normal » : Le génotype HbA-HbS, les sujets sont des porteurs sains, on parle de trait drépanocytaire [42].

2-1. Génétique de la drépanocytose

L'anomalie génétique se transmet selon les lois de Mendel. La transmission est autosomique mais l'expression clinique est récessive, autrement dit seuls les sujets homozygotes présentent des manifestations cliniques de la maladie, les hétérozygotes ne s'expriment pas ou s'expriment peu.

L'homozygote est celui qui a hérité le gène de l'Hb S des deux parents. Il est encore appelé sujet SS. L'hétérozygote est celui qui n'a hérité que d'un seul gène de l'Hb S. Il est appelé sujet AS [4].

2-2. La drépanocytose homozygote HbS-HbS

Encore appelée syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), la maladie drépanocytaire se traduit par une grande variabilité d'expression clinique. Elle est marquée par trois grandes catégories de manifestations cliniques: phénomènes vaso-occlusifs, anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë, infections bactériennes [4].

2-3. La drépanocytose hétérozygote HbA-HbS

Elle est en général asymptomatique. Le diagnostic est porté sur le test de falciformation ou test d'Emmel, qui objective la déformation caractéristique des hématies en hypoxie et sur l'électrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin ou sur focalisation isoélectrique sur gel d'agarose qui confirme le diagnostic de drépanocytose hétérozygote en identifiant Hb A (deux chaînes « alpha » et de deux chaînes « bêta ») = 55 à 60 %, Hb S (L'hémoglobine S est une hémoglobine anormale composée de deux chaînes « alpha » et deux chaînes « beta » résultant d'une mutation des chaînes bêta) = 40 à 45 %, Hb A2 (variante normale avec deux chaînes alpha et deux chaînes delta) = 2 à 3 % , Hb F (l'hémoglobine fœtale composée de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma) = 1 à 2 % [4].

Si elle est symptomatique, il faut rechercher la coexistence d'une autre anomalie, comme par exemple un déficit enzymatique en pyruvate kinase. L'hypoxie est aggravante. Chez le sportif AS, le phénomène de falciformation se manifeste préférentiellement en cas d'exercices intenses ou prolongés, en altitude, en ambiance chaude, voire en cas d'asthme concomitant. Certains symptômes sont des signes d'alarme: vertiges, malaises, nausées, vomissements, fatigue excessive, élévation de la température corporelle. Une rhabdomyolyse est observée chez des militaires et chez des sportifs de haut niveau porteurs d'une drépanocytose hétérozygote après effort physique intense et peut être cause de décès, ce qui doit entraîner des modifications de certains modes d'entraînement.

La drépanocytose hétérozygote confère une résistance naturelle au paludisme. La densité parasitaire est nettement moindre et les formes cliniques graves sont moins fréquentes, ce qui explique que la drépanocytose AS soit plus fréquente dans les régions exposées au paludisme) [4] (Figure 7).

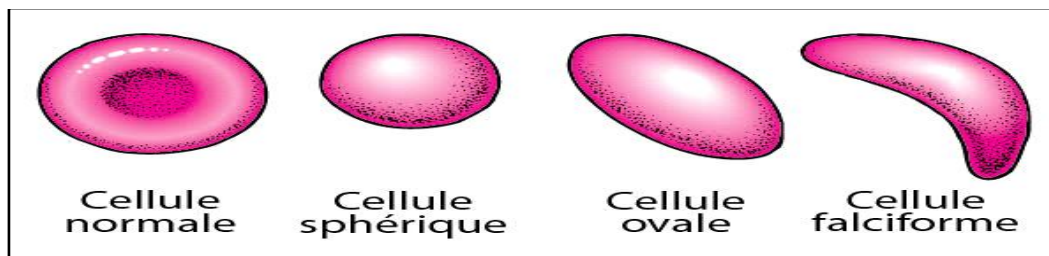


Figure 7. Les différentes formes de la drépanocytose [45].

3- Epidémiologie

3-1. La drépanocytose dans le Monde et dans l'Afrique

La répartition géographique du trait drépanocytaire est très similaire à celle du paludisme. Il est largement répandu. Dans le monde, on estime que près de 5% de la population est porteuse d'un trait d'hémoglobinopathie (drépanocytaire et thalassémique) dont environ 2,3% porteuse de la mutation drépanocytaire (soit plus de 120 millions de personnes).

C'est dans certaines régions d'Afrique que sa prévalence est la plus élevée, mais on le rencontre aussi chez des populations originaires d'Afrique équatoriale, du bassin de la Méditerranée et d'Arabie saoudite. Dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne, la drépanocytose touche 2 % de la population. En Afrique de l'Ouest ou Centrale, la prévalence dans la population du trait drépanocytaire est estimée entre 20 et 30% et peut même atteindre 45% de la population dans certaines régions de l'Ouganda [46].

Les différentes migrations ont favorisé l'expansion du gène ce qui en a fait la première maladie génétique dans le monde avec plus de 50 millions de porteurs. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), chaque année quelques 300.000 enfants naissent avec cette anomalie et 200.000 individus vivent avec la maladie en Afrique [46].

Cette maladie génétique, la plus fréquente dans le monde est une problématique de santé publique importante en Afrique où la prévalence du trait est estimée à 25-30% dans sa forme hétérozygote et de 2 à 3% de la population dans sa forme homozygote. De plus, 50% des enfants atteints meurent avant l'âge de 5 ans [46].

3-2. La drépanocytose dans l'Algérie

Si aucune statistique n'est disponible pour connaître sa prévalence, elle touche cependant 2 à 3% de la population algérienne, selon certaines estimations. Très répandue, notamment au nord-est du pays, et dans plusieurs autres wilayas [3].

4- Physiopathologie

Grossièrement, la drépanocytose est à la base d'une cascade des troubles qui peuvent être échelonnés à sept niveaux notamment génétique, moléculaire, cellulaire, sanguin, vasculaire, tissulaire et organique.

Sur le plan moléculaire, la mutation génétique donne lieu à la synthèse d'une hémoglobine hydrophobe appelée hémoglobine S. Sous certaines conditions de perturbation de l'homéostasie qui favorisent la désoxygénation de l'hémoglobine, il se réalise des liaisons hydrophobes entre les chaînes des différentes molécules d'hémoglobine à partir de la valine qui a remplacé la glutamine. Les liaisons entre

chaînes des hémoglobines conduit à la formation d'un polymère rigide ; c'est le phénomène de polymérisation. Parmi les facteurs qui favorisent la désoxygénation de l'hémoglobine, on retrouve l'hypoxie, l'acidose, la fièvre, l'effort physique et certains médicaments.

Le niveau vasculaire dans la physiopathologie de la drépanocytose est caractérisé par quatre phénomènes :

- La vasoconstriction causée par la baisse du monoxyde d'azote ;
- L'hyperplasie de l'intima par prolifération des cellules musculaires lisses des gros vaisseaux essentiellement ;
- L'expression des sites de fixation des cellules sanguines ;
- La modification de la rhéologie sanguine avec survenue d'un état d'hyperviscosité qui réduit et ralentit la perfusion tissulaire [47] (Figure 8).

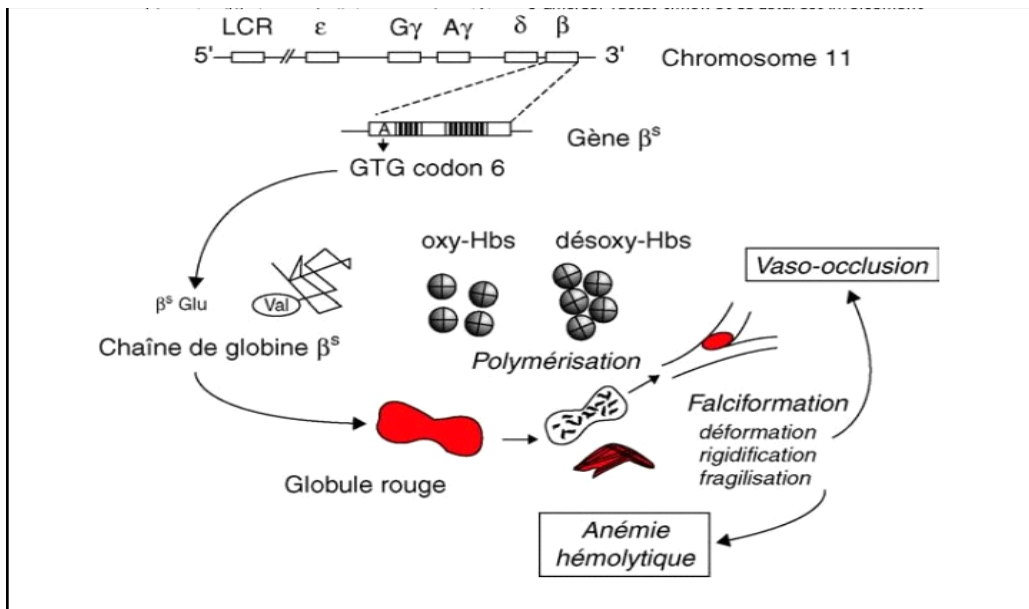


Figure 8. Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose [48].

La mutation au 6^{ème} codon du gène b-globine conduit à la substitution d'un acide glutamique par une valine et à une hémoglobine anormale : l'Hb S. À basse pression en oxygène, la désoxy-HbS polymérise et entraîne une déformation, une rigidification et une fragilisation cellulaire, responsables de l'anémie hémolytique et de la vaso-occlusion.

5- Les symptômes

Les symptômes de la maladie sont variables et dépendent non seulement de l'âge, mais aussi de la sévérité de la drépanocytose. Dans les tout premiers mois, les nourrissons sont généralement asymptomatiques car ils bénéficient de la présence d'hémoglobine fœtale, la forme d'hémoglobine produite chez le fœtus durant la période in utero, qui n'est pas mutée quant à elle. Elle disparaît hélas ensuite, au profit de l'hémoglobine S. Par la suite, les patients ont un risque accru de développer une anémie ou des infections parfois graves (pneumonies, méningites ou septicémies...). Avec l'avancée en âge, ces risques de complications persistent et d'autres apparaissent, plus spécifiques, liés à l'évolution à long terme de la maladie [49].

5-1. Crise vaso-occlusive

Les crises dites « vaso-occlusives » (CVO) sont déclenchées par les globules rouges rigidifiés par les polymères d'hémoglobine S, qui finissent par obstruer la circulation sanguine dans les petits vaisseaux sanguins. Ces crises entraînent des douleurs aiguës souvent extrêmement violentes. Elles affectent particulièrement les os, les articulations des bras et des jambes, le dos ou la poitrine. Chez les tout petits, la crise se manifeste généralement par un gonflement douloureux des mains et des pieds (syndrome pied-main).

Les occlusions vasculaires associées à la drépanocytose peuvent être à l'origine de complications majeures. Ainsi, le syndrome thoracique aigu constitue une complication fréquente dans les jours suivant l'installation d'une crise vaso-occlusive. Il correspond même à la première cause de décès des patients atteints de drépanocytose. Dans ce cas, la vaso-occlusion affecte le poumon et compromet l'oxygénation de tout l'organisme. Cela se traduit par des difficultés respiratoires et des douleurs dans la poitrine, parfois accompagnées d'une fièvre [49].

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont également communs chez les drépanocytaires, surtout chez les enfants. Ces AVC se manifestent de façon très variable (paralysie, maux de tête, aphasie, trouble de l'équilibre) et sont généralement transitoires. Dans certains cas, ils laissent toutefois de graves séquelles intellectuelles et/ou motrices [49].

Enfin, la répétition des vaso-occlusions peut aboutir à la nécrose de certains tissus comme l'os (ostéonécrose de la tête fémorale) ou d'organes. Par ailleurs très sollicitée pour assurer l'hémolyse des hématies falciformes, la rate des patients drépanocytaires fait ainsi partie des organes précocement lésée par les vaso-occlusions. Elle n'assure alors plus complètement son rôle, ce qui peut favoriser la survenue d'infections bactériennes [49].

5-2. Syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu (STA) est défini comme l'association de fièvre, de symptômes respiratoires (toux, tachypnée, douleur thoracique) avec un foyer pulmonaire visible à la radiographie thoracique. Une infection associée est fréquente chez 1/3 des malades et une embolie graisseuse est retrouvée dans la moitié des cas. Le risque de décès est 9 fois plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant.

Ce STA est dû à des phénomènes vaso-occlusifs dans la microcirculation pulmonaire. Il est souvent accompagné sur le plan biologique d'une baisse de l'Hb de 0,5 à 1 g/dl, d'une hyperleucocytose, d'une hyperthermie [42].

5-3. Anémie hémolytique

L'anémie est souvent le premier signe de la maladie. Elle se traduit par une pâleur et une fatigue chronique, parfois par une jaunisse (ictère). L'anémie chronique associée à la drépanocytose est causée par les polymères d'hémoglobine S qui fragilisent les globules rouges et favorisent leur destruction précoce (hémolyse). Alors que la durée de vie moyenne des hématies est normalement de 120 jours, elle tombe à une vingtaine de jours seulement chez les personnes atteintes de drépanocytose [49].

L'anémie est susceptible de s'aggraver brutalement en cas de suractivité de la rate dans la destruction des globules rouges anormaux. On parle alors de séquestration splénique aigue.

Par ailleurs, l'infection par le parvovirus B19 peut provoquer un arrêt transitoire de la production des globules rouges, normalement bien toléré, mais qui peut aggraver l'anémie de façon importante en cas de drépanocytose. On parle alors de crises aplasiques. Malgré ces complications possibles, l'anémie chronique est généralement assez bien tolérée par les patients drépanocytaires [49].

5-4. Sensibilité aux infections

Les infections exacerbent les autres manifestations de la drépanocytose comme l'anémie et les occlusions vasculaires. D'autre part, elles représentent toujours un risque de mortalité (septicémie foudroyante), tout particulièrement chez les enfants aux mécanismes de défense affaiblis [49].

5-5. Priapisme

C'est une complication vaso-occlusive fréquente : jusqu'à 6% des enfants et 42% des adultes sont atteints. Il se manifeste selon deux modes :

- Le priapisme intermittent, bref (10 à 30 minutes) et n'excédant jamais 3 heures, spontanément résolutif.
- Le priapisme aigu d'une durée supérieure à 3 heures et pouvant même aller jusqu'à plusieurs jours dont l'évolution non traitée entraîne une impuissance quasi constante [42].

5-6. Complications à long terme

Au fil des ans, toutes ces manifestations de la maladie mettent l'organisme à rude épreuve. Les patients ont souvent un retard de croissance et une puberté plus tardive, puis diverses complications chroniques peuvent se déclarer chez l'adulte. Elles sont susceptibles de toucher presque tous les organes notamment le rein (insuffisance rénale), le système ostéo-articulaire (arthrose, ostéoporose), l'œil (hémorragies intraoculaires), le

foie, les poumons (hypertension artérielle pulmonaire) ou encore la vésicule biliaire (calculs) [49].

6- Diagnostic et dépistage

Le diagnostic de la drépanocytose est basé sur l'analyse de l'hémoglobine. En règle générale, cette analyse implique l'électrophorèse ou la chromatographie de protéines, technique peu coûteuse et largement disponible dans le monde, bien que la spectrométrie de masse et l'analyse de l'ADN de l'hémoglobine soient de plus en plus utilisées car elles permettent des tests à haut débit [46].

Dans les pays industrialisés, le diagnostic se fait en période néo-natale si les parents sont à risque ou atteints, tandis que dans les pays non industrialisés, les diagnostics se font souvent à la première manifestation ou complication de la drépanocytose. Le dépistage néo-natal pourrait se traduire par une amélioration du pronostic [46].

Bien que la drépanocytose soit une maladie chronique, elle est potentiellement grave caractérisée par la survenue de complications associant trois grandes catégories de manifestations cliniques qui peuvent s'intriquer les unes aux autres, avec une grande variabilité d'expressions selon les individus. Il s'agit notamment des complications ischémiques, anémiques et infectieuses. Ces complications nécessitent une bonne démarche diagnostique ainsi qu'une prise en charge rapide [46].

7- Traitements

On ne sait pas guérir la drépanocytose, mais on peut en soulager les douleurs en période de crise, prévenir le risque d'infections graves, prévenir et prendre en charge les complications. Il existe plusieurs types de traitements en fonction de la gravité de la maladie et de la façon dont elle se manifeste :

- Les transfusions se discutent pour des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g/dl en utilisant des concentrés érythrocytaires phénotypés et filtrés; le maintien d'une bonne hydratation est primordial; les antalgiques sont adaptés à l'intensité des douleurs;

- Les antibiotiques sont fonction des localisations et des germes (pneumocoques, hémophilus, salmonelles, mycoplasmes, staphylocoques) ;
- En cas de falciformation: anticoagulants, anti-agrégants, vasodilatateurs, oxygène hyperbare;
- Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement curatif, Exjade (chélateur du fer) permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Il élimine l'excès de fer stocké dans le foie et la rate suite aux transfusions multiples et de ce fait, diminue les douleurs abdominales et les besoins transfusionnels ;
- Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) permet de limiter certaines aggravations de l'anémie ;
- Réservé aux formes très sévères, le seul traitement curatif est la greffe de moelle osseuse [50].

8- Thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie. Au départ, cette approche a été conçue pour suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique (liée à la dysfonction d'un seul gène). Mais au cours des deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers [52].

Des succès majeurs ont été obtenus lors d'essais cliniques et le domaine est en plein essor. Plusieurs médicaments de thérapie génique sont aujourd'hui sur le marché, en Europe, aux Etats-Unis et en Chine [51].

8-1. Principe

La thérapie génique est maintenant une réalité dans la drépanocytose. Le principe est celui d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules souches, après recueil chez le malade, sont modifiées au laboratoire soit par un vecteur viral qui va apporter le gène thérapeutique (addition génique) soit par un ciseau moléculaire type

CRISPR/Cas9 qui peut modifier le gène défectueux ou éliminer un gène suppresseur d'HbF par exemple (édition génique.). Ces cellules sont ensuite réinjectées au patient après conditionnement de celui-ci par une chimiothérapie myéloablative [52].

8-2. Efficacité d'une thérapie génique

Les premiers résultats connus à ce jour concernent l'addition génique. La preuve d'efficacité a été réalisée chez un garçon français de 13 ans présentant une forme sévère de drépanocytose. Ce patient était en rémission clinique complète sans transfusion après deux ans de recul et avait amélioré son anémie [52].

A decorative graphic of a scroll with a black outline and grey shading on the rolled-up ends, framing the chapter title.

Chapitre 3. La thalassémie

1- Historique

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie α et β thalassémies:

- Dans les années 1800, Von Jaksch découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie ;
- Aux Etats-Unis, Valentine et Neel, en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote ;
- Haldane, en 1949 pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme ;
- En 1959, Ingrab et Stretton suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie α et la thalassémie β ;
- Entre 1961 et 1966, mettent en évidence et identifient les premières Hb instables comme causes d'anémie corpusculaire constitutionnelle à corps de Heinz ;
- Deisseroth a démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes ;
- Fessas trouve que ce sont les chaînes libres α ou β qui lèsent les globules rouges et causent l'hémolyse [53].

2- Définition

La thalassémie est une hémoglobinopathie quantitative transmise selon le mode mendélien autosomique récessif. Elle est caractérisée par une réduction ou une absence de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente: l'alpha thalassémie et bêta thalassémie. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde [54].

2-1. Les alpha thalassémies

Les thalassémies sont des anomalies constitutionnelles de synthèse de l'hémoglobine transmises sur le mode autosomique récessif. Elles sont le plus souvent la conséquence de délétion d'un ou de plusieurs gènes alpha qui se caractérisent par une réduction du taux de synthèse des chaînes alpha globines dont l'expression hématologique de base est une anémie hypochrome microcytaire de sévérité variable [38].

2-1-1. Physiopathologie et classification des lésions moléculaires

Les α -thalassémies traduisent un défaut d'expression d'un ou de plusieurs gènes codant pour les chaînes α de globine. Le mécanisme moléculaire le plus souvent incriminé est la délétion des gènes α . Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction de la chaîne α ont été également décrites [1, 55, 56].

a- Les α -thalassémies délétionnelles

Elles sont liées à une perte de matériel génétique. Celles-ci sont secondaires à des phénomènes de recombinaison génétique inégale entre les chromosomes homologues 16 [57].

b- Les α -thalassémies non délétionnelles

Les causes en sont multiples:

- Mutation décalant du cadre de lecture ;
- Epissage aberrant par délétion des nucléotides au niveau d'introns ;
- Perturbation de l'extrémité 3' de l'ARN messager au niveau du site de polyadénylation ;
- Mutation dans le codon de terminaison avec élongation de chaîne et production de globine hyper instable [56].

c- Les α -thalassémies acquises

Il a été décrit quelques cas d' α -thalassémie acquise :

- L'hémoglobine H associée à un syndrome de prolifération leucémique, le plus souvent chez des sujets âgés de sexe masculin. Le mécanisme moléculaire responsable de l'absence de synthèse des chaînes α dans ces érythrocytes anormaux est encore totalement inconnu [56] ;
- Une alpha thalassémie non symptomatique est associée à un retard mental et à des malformations congénitales dans le cadre de deux syndromes [1];
- Le syndrome ATR-16: la délétion du télomère 16p emporte la totalité du locus alpha globine ;
- Le syndrome ATR-X : le mécanisme de l'alpha thalassémie n'est pas connu.

2-1-2. Classification clinique des thalassémies

Un individu sain présente 4 gènes fonctionnels, soit un gène $\alpha 1$ et un gène $\alpha 2$ sur chaque chromosome 16. Il existe donc 4 situations géniques, phénotypiques et donc cliniques différentes selon le nombre de gènes défectueux ou absents [30, 56, 58].

a- Alpha-thalassémie silencieuse (ou α -thalassémie 2)

L'alpha thalassémie silencieuse ou alpha thalassémie hétérozygote inapparente désigne la délétion d'un seul gène α -globine, laissant intact l'autre gène α -globine de ce chromosome (α/α). Elle se définit à la naissance par un taux d'Hb Bart's. Cette hémoglobine anormale disparaît après 6 mois de naissance. L'anomalie d'un seul des quatre gènes α n'a aucune conséquence sur la santé. Chez ces patients on estime que la synthèse de chaînes α est diminuée de 10 -15%. Ils sont asymptomatiques et présentent généralement des résultats hématologiques normaux dans le cadre de l'analyse habituelle: hémogramme normal. En général, le diagnostic d' α -thalassémie à délétion d'un seul gène ne peut être prouvé que par dépistage moléculaire de l'ADN [57,58].

b- Alpha thalassémie mineure (ou α -thalassémie 1)

L'alpha thalassémie mineure ou alpha thalassémie hétérozygote apparente désigne une délétion des deux gènes α -globines. Il peut s'agir de 2 gènes α en cis sur le même chromosome, on parle alors d' $\alpha 0$ -thalassémie hétérozygote ($--/\alpha\alpha$) . Soit les 2 gènes

touchés peuvent également être situés chacun sur un chromosome, en trans, il s'agira alors d' α^+ -thalassémie homozygote ($-\alpha/-\alpha$). Dans les deux cas, il n'y a pas de conséquence clinique notable [57,58].

L' α -thalassémie mineure est caractérisée à la naissance par un taux d'Hb Bart's variant de 5 à 10 %. Cette Hb Bart's disparaît après 6 mois faisant place à une formule normale.

c- Alpha thalassémie intermédiaire

L' α -thalassémie intermédiaire (ou Hémoglobinoses H) correspond à la délétion de 3 gènes alpha, les manifestations sont le plus souvent modérées et, seulement dans de rares cas, sévères. Trop peu de chaînes α sont fabriquées pour assurer une production suffisante d'hémoglobine, il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites et le nombre de chaînes bêta. Ces chaînes bêta en excès s'assemblent entre elles et entraînent la formation de complexes $\alpha_2\beta_2$ (= Hb H) peu stables qui précipitent [30,58].

d- Alpha thalassémie homozygote

L'hydropsfetalis correspond à la délétion des 4 gènes alpha. C'est une α^0 -thalassémie homozygote ($--/--$), dont aucun gène n'est fonctionnel, cela conduit à un déficit total en chaîne α . Cette anomalie est à l'origine d'une anémie hémolytique extrêmement sévère durant la vie fœtale, conduisant à la mort in utero ou très précocement après la naissance (Tableau 2) [58].

Tableau 2. Classification génique et phénotypique des principales α -thalassémies [59] .

Nombre de gène α atteints	Dénomination génotypique	Dénomination phénotypique	Retentissement clinique
1	- α/α α +hétérozygote	α -thalassémie de type 2	Aucun : clinique «silencieuse»
2	- -/ α α^0 -hétérozygote	α -thalassémie de type 1 hétérozygote	Mineur
	- $\alpha/-$ α α + homozygote	α -thalassémie de type 1 homozygote	Absent ou mineur
3	- -/- α Hémoglobinoses H délétionnelle	α -thalassémie majeure	- Anémie hémolytique microcytaire - Hypochrome: clinique très variable selon la nature génétique de la maladie
	Exemple - -/ $\alpha\alpha$ Hémoglobinoses H non délétionnelle		Atteinte clinique sévère
4	- -/- -	Hydropsfœtalis	Mort in utero ou à la période néo-natale

2-2. Bêta thalassémie

La bêta thalassémie est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps.

Les bêta thalassémies sont de sévérité variable : certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger. Les bêta thalassémies sévères se caractérisent par une anémie. L'anémie peut s'accompagner de complications diverses. Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 et 12 mois) ou plus tardivement. Dans les formes majeures, des transfusions sanguines régulières systématiques sont nécessaires pour permettre une croissance et une activité normales [60].

3-2-1. Physiopathologie

La mutation β -thalassémique aboutissant à une suppression totale ou presque totale de l'expression du gène β globine. Quand les chaînes β globines sont réduites ou absentes, les chaînes α non assemblées précipitent au niveau des précurseurs des érythrocytes, les α - globines forment des agrégats moléculaires qui précipitent formant des inclusions qui endommagent la membrane cellulaire et les membranes des organites intracellulaires et conduisent à une destruction oxydative de la membrane cellulaire provoquant une apoptose [61,62].

Les chaînes agrégées déclenchent également la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui endommagent encore les protéines et les constituants lipidiques des membranes cellulaires. Ainsi que l'hème et le fer, l'un des produits les plus toxiques de α -chaînes est l'hémichromes [63] (Figure 9).

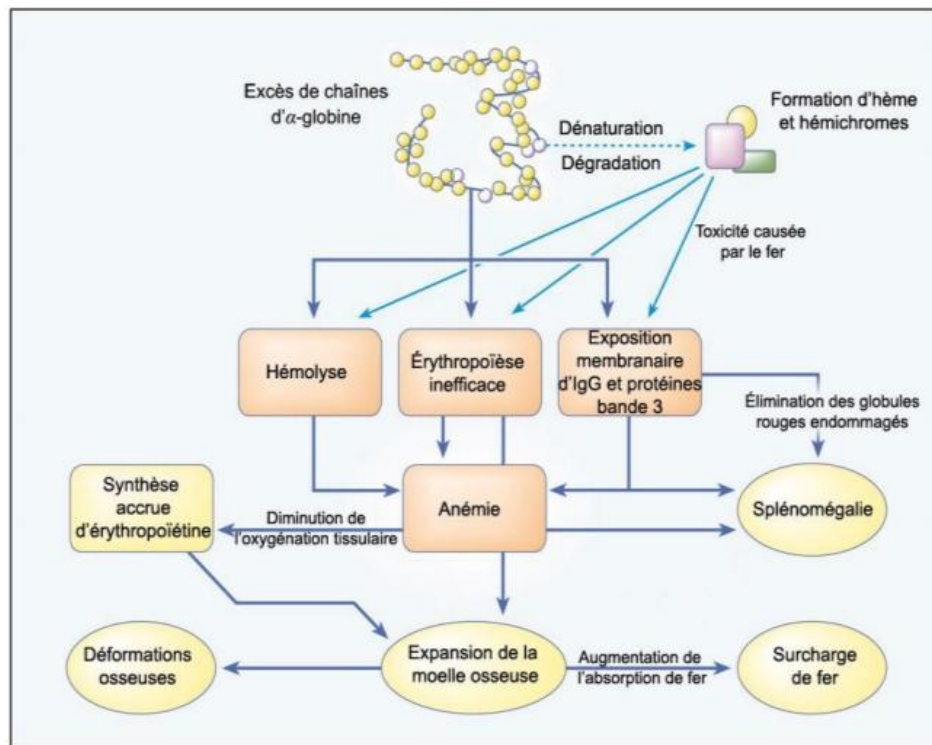


Figure 9. Physiopathologie de bêta-thalassémie [64].

On trouve 4 genres d'allèles β -thalassémiques:

- Allèles β^0 -thalassémiques : aucune synthèse résiduelle de chaîne β globine ;
- Allèles β^+ -thalassémiques : la synthèse de chaînes β -globine par le chromosome 11 atteint est vraiment basse mais pas inexistante ;
- Allèle β^{++} -thalassémique : quand la baisse de synthèse est sensiblement très faible ;
- Allèles β -thalassémiques dominants : synthèse de chaînes β -globine mais ces dernières sont réduites, allongées ou de séquence aberrante quant à la constitution d'acides aminés et ne formeront pas de tétramères avec les chaînes α -globine. Génétiquement, les mutations ponctuelles et les délétions courtes (< 3 bases) constituent plus de 90 % des anomalies β -thalassémiques. Alors que les délétions larges de la totalité ou d'une partie du locus bêta hemoglobin (Hb B) ou du LCR forment les 10 % restants des anomalies β -thalassémiques [1,65].

a- Les mutations β -thalassémiques

Des mutations ponctuelles du gène Hb B aboutissent à 3 genres d'allèles β -thalassémiques:

– Mutations $\beta 0$ -thalassémiques: ce sont des mutations concernant le codon d'initiation ou les sites d'épissage. D'abord, la transcription sera entièrement rompue; puis, c'est l'épissage du pré-ARNm β -globine qui sera complètement anéanti par le manque des séquences consensus d'épissage en début (GT) ou en fin d'exon (AG). Les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes causant un « frame-shift » aboutissent aussi à des allèles $\beta 0$ -thalassémiques mais juste quand ces aberrations atteignent les deux premiers exons du gène. En fait, l'ARNm β est découpé précocement par le système NMD avant la traduction, ce qui esquivé la synthèse d'une chaîne de globine non stable et très anormale [38,66].

– Mutations $\beta +$ -thalassémiques : elles sont fréquemment des mutations dans des séquences promotrices du gène Hb B qui causent une fixation minime des facteurs de transcription. Les zones impliquées sont surtout les boîtes TATA, CAAT et la boîte CACCC qui est dupliquée [36]. Les mutations introniques sont aussi concernées. Elles donnent naissance à d'autres sites d'épissage et baissent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'anéantir complètement et des mutations dans le 3'-UTR (un-translated region) qui influencent l'addition de la queue poly-A à l'ARNm épissé [66,67].

– Mutations β dominants : elles sont moins fréquentes mais très nécessaires à diagnostiquer vu l'association d'une expression clinique sévère, même à l'état hétérozygote, en raison de l'hémolyse associée. Ce sont des mutations « frame-shift » dans le 3^{ème} exon du gène Hb B. Ici, le système NMD ne s'active pas et l'ARNm β 'aberrant' s'entasse causant une apoptose des érythroblastes [66] (Tableau 3).

Tableau 3. Quelques exemples des différents types de mutations β -thalassémiques [68].

Type de mutation	Localisation sur Hb B	Nomenclature usuelle	Nomenclature HGVS
β^0-thalassémie	Codon initiation - Exon 1 - Site épissage	Codon 0 ATG->ATT Codon 39 (C->T) IVS-I-1 (G->T)	HBB:c.3G>T Codon 39 HBB:c.118C>T HBB:c.92+1G>A
β^+-thalassémie	Promoteur Intron 1	-88(C->T) IVS-I-5 (G->A)	HBB:c.-138C>T HBB:c.92+5G>A
β-thalassémie dominante	Exon 3	Codon 124 (-A)	HBB:c.375delA
β-thalassémie silencieuse	3'UTR Site polyA	Poly A (T->C) ; AATAAA->AACAAA	HBB:c.*+110T>C

b- Les larges délétions β -thalassémiques

– Délétions emportant le gène Hb B: relativement fréquentes, elles touchent soit juste le gène Hb B (β^0 -thalassémie), soit les hemoglobin delta (Hb D) et les Hb B ($(\delta\beta)$ β^0 -thalassémie) soit la totalité du cluster β -globine ($(\epsilon\gamma\delta\beta)$ β^0 -thalassémie) [38].

– Délétions emportant la LCR: extrêmement rares, elles sont relativement larges et touchent la totalité ou une partie de la région régulatrice de la transcription du cluster β -globine. Les délétions rencontrées dans cette région prouvent l'importance de la région HS3 dans la transcription du cluster β -globine puisque son manque

est le point similaire dans toutes les délétions de ce genre causant une $(\epsilon\gamma\delta\beta)$ β -thalassémie(Figure 10) [1,69].

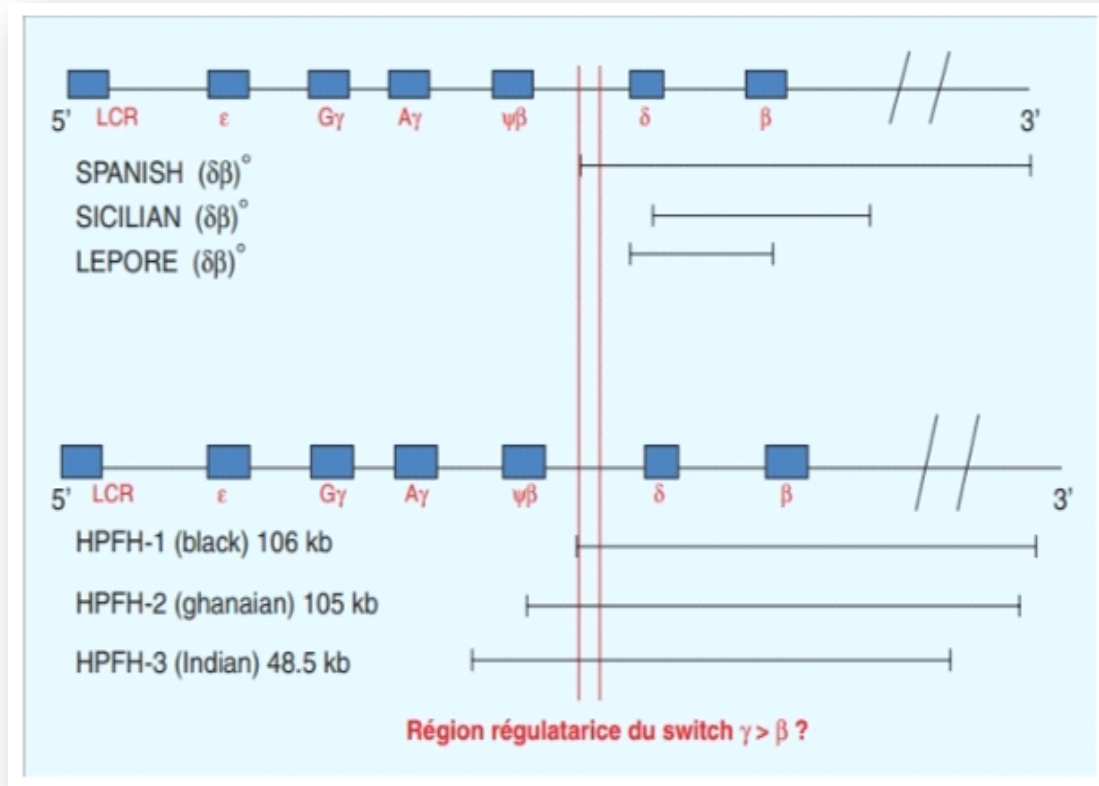


Figure 10. Quelques exemples de larges délétions du cluster β-globine [1].

La zone en rouge est essentielle à la commutation γ vers β car à l'exception de la délétion Spanish, toutes les larges délétions β qui enlèvent cette zone sont de type persistance héréditaire de l'HbF (PHHF).

2-2-2. Classification du syndrome bêta thalassémiques

Les β -thalassémies sont réparties en trois grands syndromes selon l'importance des signes cliniques exprimés, la β -thalassémie majeure et la β -thalassémie intermédiaire, constituent les formes sévères. La β -thalassémie mineure qui représente généralement la forme asymptomatique [61].

a- La β -thalassémie majeure

La β -thalassémie majeure (β -TM), également nommée thalassémie dépendante des transfusions (TDT), est la forme habituelle à l'état homozygote où il existe une suppression totale (forme β^0) ou une diminution considérable (forme β^+) de la synthèse des chaînes β de l'Hb. L'organisme réagit pour compenser le manque en augmentant la synthèse des chaînes γ , ce qui aboutit à un fort pourcentage de l'HbF. Cela n'est néanmoins pas suffisant pour pallier le déficit complet d'HbA. Il en résulte alors une diminution de l'Hb totale. Les transfusions sont vitales [70,71].

b- La β -thalassémie intermédiaire

La β -thalassémie intermédiaire (β -TI) désigne une entité clinique de gravité très variable, plus sévère que la forme mineure, mais moins sévère que la thalassémie majeure. Elle représente 5 à 10% de l'ensemble des β -thalassémies homozygotes. Sur le plan génotypique, la β -thalassémie intermédiaire est habituellement β^+/β^+ ou peut être β^+/β^0 [70,72]. Les β -TI sont également nommées les thalassémies non dépendantes de la transfusion (TNDDT) [73].

c- La β -thalassémie mineure

La β -thalassémie mineure ou hétérozygote, est due à la mutation d'un seul des deux gènes de la β -globine, l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. Elle est en règle asymptomatique et ne nécessite aucune prise en charge spécifique [72,74,75] (Tableau 4).

Tableau 4. Classification de la β -thalassémie [76].

Statut génétique	Sévérité	Tableau clinique
β-thalassémie hétérozygote (Mineure)	0/+	Asymptomatique => conseil génétique
β-thalassémie intermédiaire	++	Expression plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure => transfusions sanguines exceptionnelles => conseil génétique
β-thalassémie majeure	+++	Anémie apparaissant au cours des premiers mois de vie. => Evolution défavorable en l'absence de transfusions sanguines

3- Epidémiologie

Provient du mot grec 'thalassa' qui signifie la mer Méditerranée, vu le passé de la répartition géographique de la maladie. Elle touche les populations du bassin méditerranéen, d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud-Est. Mondialement, presque 7 % des femmes en période de grossesse avaient une α -thalassémie, une β -thalassémie, ou bien une hémoglobine S, C, D-Punjab ou E, et plus de 1 % des couples étaient à risque [77].

En Algérie, la prévalence du trait thalassémique est variable, allant de 1.66 à 3% selon les différentes enquêtes réalisées sur plusieurs échantillons. Les approches épidémiologiques réalisées témoignent d'une augmentation de la prévalence de la maladie. En 2006, 750 patients ont été recensés et 931 en 2014, dont 56 enfants (59.7%) et 66% sont des thalassémiques majeurs [2].

Les α -thalassémies sont répandues en Chine et en Sud est de l'Asie. En Hong Kong, l'incidence de l' α -thalassémie est de 6 pour 10,000 naissances, avec 48 nouveau-nés touchés annuellement. Elles sont aussi communes dans l'Afrique noire. Sa prévalence en Afrique est estimée entre 30 et 50% (Figure 11) [78].

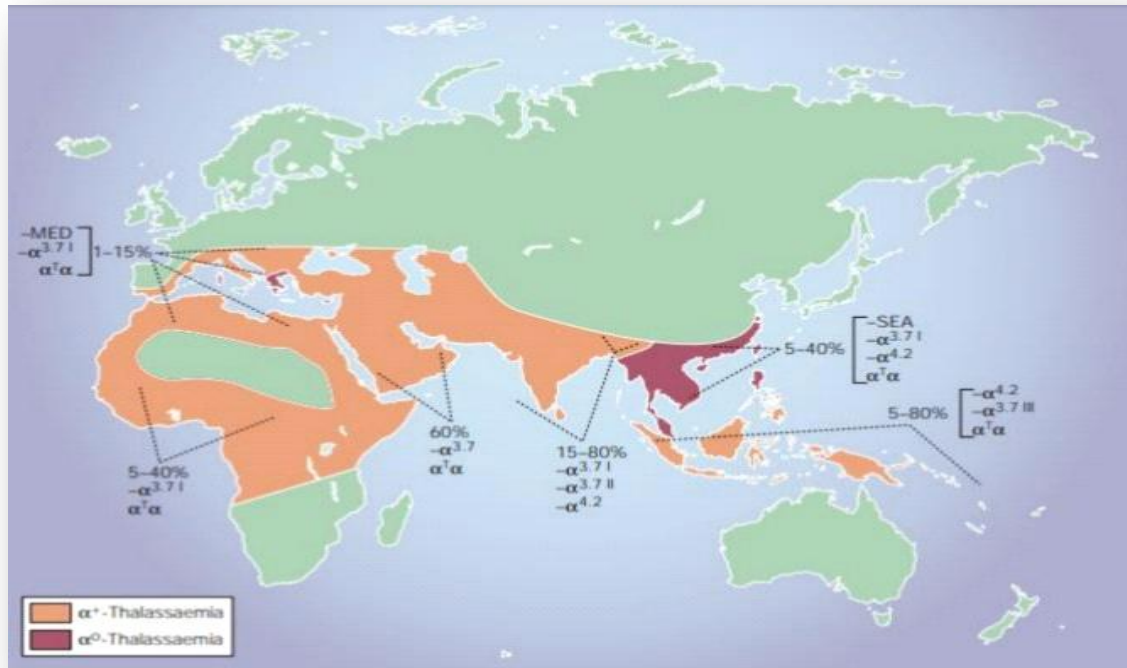


Figure 11. Répartition géographique des alpha- thalassémies [78].

La β -thalassémie est fréquente dans le pourtour méditerranéen, à l'Ouest de l'Afrique, au Moyen-Orient, dans le sous-continent indien, au centre et au Sud-est de l'Asie. En Chypre et en Sardaigne les prévalences des porteurs hétérozygotes sont respectivement 14% et 12%. Dû aux migrations, la β -thalassémie se trouve également d'une manière rare en USA, en Nord de l'Europe, en Océanie et dans les Caraïbes. L'incidence annuelle mondiale est presque de 1/100 000 (Figure 12) [78].

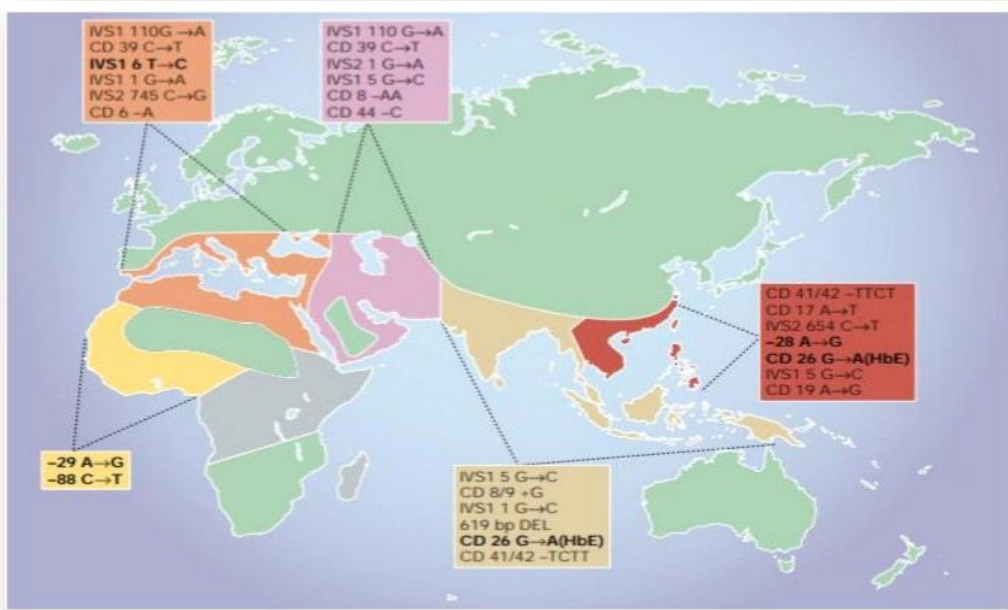


Figure 12. Répartition géographique des bêta- thalassémies [78].

4- Symptômes

Les symptômes dépendent du type de thalassémie. Certaines personnes ont un ictère, et une sensation de ballonnement et de gêne intestinale. Les thalassémies peuvent être classées en fonction de leur gravité.

- Thalassémie mineure : ne provoque aucun symptôme ou est bénigne ;
- Thalassémie intermédiaire: symptômes entre légers et graves ;
- Thalassémie majeure : symptômes graves nécessitant un traitement.

Toutes les formes de thalassémie ont des symptômes similaires, mais d'intensité variable.

Dans l'alpha thalassémie mineure et la bêta thalassémie mineure, les patients ont une discrète anémie asymptomatique.

Dans l'alpha thalassémie majeure, les patients souffrent d'anémie avec des symptômes modérés à graves, notamment fatigue, essoufflement, pâleur et splénomégalie qui se traduit par une sensation de ballonnements et de gêne intestinale.

Dans la bêta thalassémie majeure (parfois appelée anémie de Cooley), les patients souffrent de symptômes d'anémie sévères et peuvent également développer un ictère, des

ulcères cutanés et des calculs biliaires. Les personnes atteintes présentent aussi parfois une splénomégalie. L'hyperactivité de la moelle osseuse induit un épaissement et une augmentation de volume des os, sur tout ceux de la tête et du visage. Les os longs des bras et des jambes sont fragilisés et se fracturent aisément.

Les enfants atteints de bêta-thalassémie majeure ont des retards de croissance et de puberté. L'absorption du fer peut être accrue et des transfusions sanguines fréquentes sont nécessaires; l'excès de fer peut s'accumuler et se déposer dans le muscle cardiaque, ce qui finit par causer un syndrome de surcharge en fer et une insuffisance cardiaque, puis le décès prématuré [79].

5- Diagnostic

5-1. Diagnostic biologique

a- Les données de l'hémogramme

- Dans les formes majeures: Anémie microcytaire hypochrome et réticulocytes avec Hb entre 4-7 g/dl, sur frotti : poikilocytose avec hématies en cible, hématies en larme et hématies ponctuées.
- Dans les formes intermédiaires: Anémie modérée microcytaire hypochrome avec Hb entre 7-9 g/dl, sur frotti : anisopoikilocytose
- Dans les formes mineures: Hb 10-13 g /dl, avec une pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome, mais la clinique passe souvent inaperçue.
- Dans les formes silencieuses: Hémogramme normale ou microcytose sans anémie [80].

b- Les données biochimiques

Le bilan d'hémolyse est perturbé :

- Présence d'anémie le plus souvent microcytaire ;
- Augmentation de la bilirubine libre et les lactates déshydrogénase (LDH) ;
- Effondrement de l'haptoglobine (hémolyse intramédullaire, et plus modérément

splénique) ;

- Hyperréticulocytose : augmentation des réticulocytes [80].

5-2. Electrophorèse de l'hémoglobine

Cette analyse sépare les différentes protéines qui constituent la molécule d'hémoglobine, les hémoglobines A, A2 et F. Le diagnostic de thalassémie est porté quand le taux d'hémoglobine fœtale est très supérieur à la normale, en règle il varie entre 20 et 90%. Le taux d'Hb A2, qui représente habituellement 3% de l'hémoglobine adulte normale, est quant à lui très variable, nul, diminué, normal, ou un peu élevé [77,80].

Les alphas thalassémies: dans toutes les formes Hb A2 (4-7%) augmente mais l'augmentation est parfois marquée par une carence en fer ;

- Forme majeure ou hydrosefetalis : Hb Bart: 90%; Hb F: 10% ;

- Forme intermédiaire ou Hémoglobine Hb H: 10 - 30%; Hb A: 70%; Hb Bart présente ;

- Forme mineure : Hb Bart: 5 - 10% à la naissance puis électrophorèse normale ;

- Forme silencieuse : Hb Bart: 1 - 2% à la naissance puis électrophorèse normale [80].

Les bêta- thalassémies: L'analyse de l'Hb nécessite 3 techniques :

- Quantification de l'Hb A2 par chromatographie liquide haute performance (CLHP) par échange de cations ou par électrophorèse capillaire ;

- Focalisation isoélectrique ;

- CHLP des chaînes de globine ;

- Forme majeure: pour la β^0 -thalassémie : Hb A = 0 %; HbF = 90 - 95 % ; Hb A2 = 3.5 - 7 %, pour la β^+ thalasémie (hétérozygote composite (β^0/β^+) : Hb A = 5 - 45 % ; Hb F = 50 à 80% ; Hb A2 = 3.5 - 7 % ;

- Forme intermédiaire: elle se rapproche de celle des β^+ thalasémies ;

- Forme mineure: Hb F: 1 – 2%; Hb A2; 3,5 – 7% (Figure 13) [77].

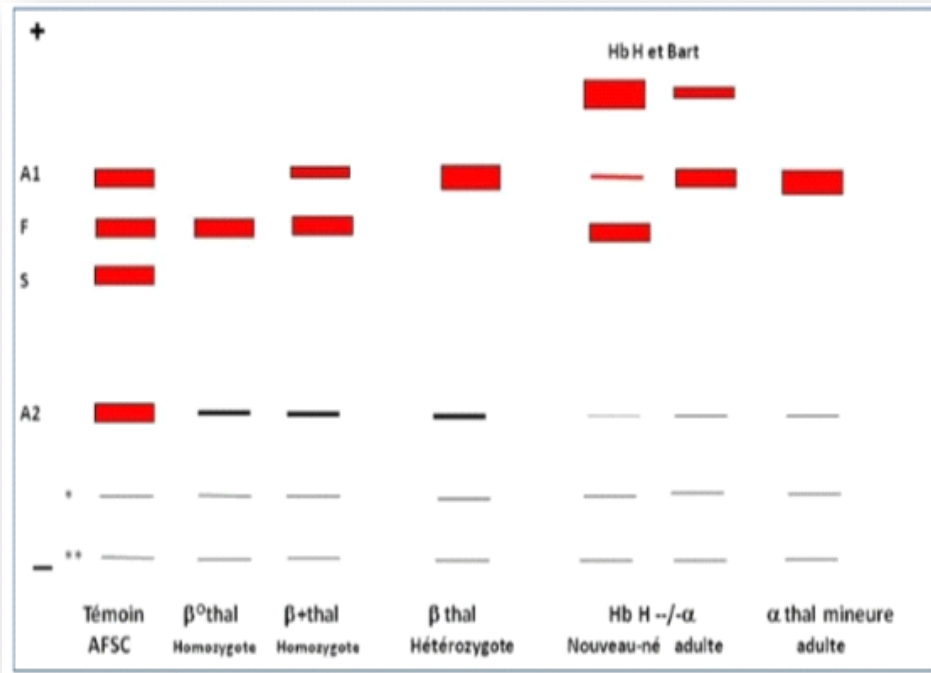


Figure 13. Electrophorèse de l'hémoglobine en milieu alcalin au cours des syndromes thalassémiques [77].

5-3. Biologie moléculaire

Pour les mutations ponctuelles, on distingue schématiquement deux groupes de techniques: celles recherchant spécifiquement une mutation particulière comme la réaction en chaîne par polymérase– polymorphisme de longueur des fragments des restriction (PCR-RFLP), l'amplification refractory mutation system- réaction en chaîne par polymerase (ARMS-PCR), l'high resolution melting (HRM) et le Snapshot. et celles qui en détectent plusieurs simultanément comme les kits commerciaux d'hybridation reverse qui reposent sur le principe de l'hybridation spécifique sur bandelettes d'amplicons obtenus par une PCR multiplex initiale et le séquençage du gène Hb B selon la méthode de Sanger.

- Pour les délétions, des méthodes de PCR semi-quantitative, peuvent être utilisées en première intention. L'autre alternative est la Multiplex Legation-dependent Probe

Amplification (MLPA) avec un kit commercial mais s'avère néanmoins assez coûteuse [77].

5-4. Diagnostic prénatal

Si les conjoints présentent un risque de conception d'un nouveau-né atteint de TM ou d'une forme sévère d'alpha thalassémie, on peut faire un diagnostic prénatal à chaque grossesse, dont le but est de prédire pendant la grossesse si le nouveau-né sera atteint ou non [77,80]. Les deux techniques de prélèvement utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales.

5-4-1. L'amniocentèse

Permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide amniotique afin de rechercher l'anomalie génétique ou enzymatique causant la maladie. Le prélèvement se réalise à l'aide d'une seringue sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15^{ème} semaine d'aménorrhée [77,80].

5-4-2. Le prélèvement des villosités choriales

Se fait à travers la paroi abdominale. Il permet d'avoir, plus tôt pendant la grossesse, une très petite partie du trophoblaste en dehors de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test se fait normalement entre la 11^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. Ces prélèvements ont un risque faible de causer une fausse couche, différent selon le type de la technique de prélèvement, qu'il convient d'avoir auparavant une consultation de génétique. Le résultat nécessite une à deux semaines pour être connu. Si le fœtus est porteur de la forme sévère de la maladie, les parents ont le choix de demander une interruption médicale de grossesse [77,80].

6- Traitement

Souvent, transfusion de globules rouges avec ou sans traitement chélateur, splénectomie en cas de splénomégalie, transplantation de cellules-souches allogéniques si possible, Luspatercept pour le traitement de la bêta-thalassémie transfusions-dépendante. Chez les

patients présentant un caractère alpha-thalassémique ou bêta-thalassémique, aucun traitement n'est nécessaire. Dans la maladie à Hb H, la splénectomie peut être utile si l'anémie est sévère ou en cas de splénomégalie. Le patient atteint de bêta-thalassémie intermédiaire doit recevoir le moins de transfusions possible, pour éviter une surcharge ferrique. Cependant, la suppression de l'hématopoïèse anormale au moyen de transfusions périodiques de culots globulaires semble justifiée chez le patient gravement atteint. Dans la bêta-thalassémie majeure, il faut transfuser selon les besoins pour maintenir l'hémoglobine autour de 9 à 10 g/dl (90 à 100 g/l) et éviter les manifestations cliniques [81].

Pour éviter ou retarder les complications de l'hémochromatose post-transfusionnelle, l'excès de fer doit être éliminé. La splénectomie peut permettre de diminuer les besoins transfusionnels chez le patient présentant une splénomégalie importante. Le Luspatercept est une protéine de fusion recombinante injectable qui inhibe la signalisation de la voie de transformation du facteur de croissance bêta. Dans un essai randomisé, contrôlé par placebo en cas de bêta-thalassémie, il a réduit les besoins de transfusion de 33% chez 21% des patients (contre 4,5% des contrôles). Le Luspatercept est une option thérapeutique chez les patients dépendants de la transfusion [82].

La transplantation de cellules-souches allogéniques est le seul traitement curateur et doit être envisagée chez tous les patients.

7- Thérapie

7-1. Chélateurs de fer

Tous les patients atteints de TM et la majorité de ceux atteints de TI sont exposés à une hémochromatose plus ou moins importante, en raison respectivement des transfusions itératives ou de l'hyper-absorption intestinale de fer. Dans la TM la surcharge est principalement transfusionnelle, chaque concentré de GR apportant environ 200 mg de fer pour lequel l'organisme ne dispose pas de voie naturelle d'élimination. Le but du traitement chélateur est donc de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. Il est débuté

après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1000 µg/l, en règle après l'âge de 2 ans [77].

Le suivi régulier des ferritinémies (typiquement tous les 3 mois) est l'élément biologique le plus utilisé en pratique courante du fait de sa simplicité. Schématiquement, des valeurs répétées supérieures à 2500 µg/L exposent fortement aux complications cardiaques, tandis qu'une ferritinémie entre 500 et 1000 µg/l est considérée comme acceptable et représente souvent l'objectif thérapeutique attendu [77].

Trois molécules sont disponibles pour la chélation des patients TM et/ou TI:

- La déféroxamine ;
- La défériprone ;
- Le déférasirox .

7-2. Splénectomie

Les arguments principaux pour la splénectomie dans la TM dépendante de la transfusion sont la diminution de la destruction érythrocytaire et des besoins transfusionnels avec l'objectif au long cours de la réduction de la surcharge martiale. La splénectomie est plus fréquemment indiquée dans la TI que dans la TM pour réduire le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles [77,83,84,85].

7-3. Inducteurs d'hémoglobine foetale

Bien qu'il y ait eu des succès dans un nombre limité d'essais utilisant des inducteurs d'Hb F, il n'y a pas un seul agent qui a démontré un succès universel. En outre, les études des divers inducteurs Hb F sont biaisées par l'hétérogénéité des objectifs de ces études et des populations de patients atteints de β-thalassémie [77].

- La 5-azacytidine et la decitabine ;

- L'hydroxyurée (HU) ;
- Les acides gras à chaînes courtes ;
- Agents stimulants de l'érythropoïèse ;
- Thalidomide ;
- Sotatercept [85].

7-4. Greffe des cellules souches hématopoïétiques

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie. La moelle osseuse ou le sang de cordon donnent des résultats à peu près équivalents, mais on évitera en revanche d'utiliser des CSH obtenues à partir de sang périphérique en raison d'un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte [77].

Aujourd'hui, la recommandation est de greffer dès que possible un enfant TM dès lors qu'il a un frère ou une sœur antigène des leucocytes humains (HLA) compatible puisque la probabilité de survie sans maladie après greffe géno-identique dépasse les 80 % pour les enfants de moins de 14 ans. Les greffes à partir de donneur non apparenté ne se discutent actuellement que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur. Les greffes chez l'adulte ne sont envisagées qu'au sein d'études cliniques contrôlées et en cas de parfaite chélation puisqu'il a été clairement démontré que l'état clinique du patient avant la greffe était le plus fort facteur permettant de prédire son succès. Ceci a été formalisé par la classification de Lucarelli qui, en fonction de la présence ou non des trois facteurs de risque que sont l'hépatomégalie, la fibrose portale et la chélation insuffisante, classe les patients en trois classes de risque relativement au succès de la greffe [77].

Le conditionnement chimiothérapique pour une greffe de CSH dans un cadre de TM ou de TI est en règle générale forte car il faut au préalable « éliminer » une moelle érythroïde hyperplasique afin de permettre la prise du greffon. Pendant

des années, le conditionnement-type incluait busulfan (14 mg/kg) et cyclophosphamide (120 à 200 mg/kg). Depuis quelques années, l'addition d'azathioprine, d'hydroxyurée et de fludarabine a permis d'améliorer grandement la survie sans rechute, principalement chez les patients à risque. Pour ce qui est de la prévention du risque de réaction du greffon contre l'hôte, la combinaison ciclosporine + méthotrexate est la plus souvent utilisée [77].

Lorsque la greffe est un succès et qu'il persiste une surcharge en fer importante, les saignées répétées sont indiquées, permettant une déplétion du fer hépatique et prévenant l'évolution de la fibrose hépatique. Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard par busulfan et cyclophosphamide. Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle normal, le retentissement sur la spermatogenèse, encore mal évalué, est probable [1].

7-5. Acide folique

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) est recommandée en cas de TI. L'acide folique intervient dans la fabrication des globules rouges qui est accélérée en cas de thalassémie. Les besoins en acide folique sont donc plus importants et permet la correction de l'anémie [77].

7-6. Thérapie génique

Le but du transfert de gènes de la globine est de restaurer la capacité des propres cellules souches hématopoïétiques du sujet thalassémique à générer des globules rouges avec une teneur en hémoglobine normale. Les propres CSH du patient sont les cellules dans lesquelles le vecteur portant le gène de globine doit être transféré afin d'obtenir des avantages à long terme, parce que ces cellules peuvent persister pendant des années et sont les seules cellules capables de produire en permanence toutes les lignées hématopoïétiques, y compris la lignée érythroïde et les globules rouges. Le but de cette thérapie est donc de parvenir à l'indépendance transfusionnelle sans encourir les risques de la transplantation de moelle osseuse provenant d'un donneur non géno-identique. Pour les patients qui n'ont pas de

donneur HLA compatible et qui ont donc un risque plus élevé de mortalité après la transplantation allogénique de CSH, le transfert de gènes de globine dans les cellules souches autologues offre la perspective d'une thérapie curative à base de cellules souches [77].

Le premier essai clinique de thérapie génique dans la β -thalassémie a été initié en 2007 chez un patient souffrant d'une thalassémie intermédiaire sévère de génotype $\beta E/\beta 0$ - thalassémie qui nécessitait des transfusions régulières de globules rouges. Les cellules CD34+ du patient transduites à l'aide d'un vecteur lentiviral dédié ont été transplantées après conditionnement myéloablatif et leur taux s'est stabilisé aux alentours de 10 % 30 mois après la greffe. Ceci a permis au patient de devenir transfuso-indépendant puisque son taux moyen d'Hb a atteint environ 9 g/dl contre 6 à 7 g/dl auparavant. L'analyse des sites d'intégration du vecteur dans les cellules sanguines a révélé chez ce patient, la dominance partielle d'un clone dans lequel le vecteur s'est inséré au niveau du gène hépatomégalie adulte mineure (HMGA2). Ce clone s'est stabilisé au bout de quelques années et aucun processus leucémique n'est apparu [77].

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is unrolled, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered on the scroll.

Matériel et méthode

Notre première intention était la réalisation d'une étude descriptive de type cas-témoins avec réalisation de prélèvement sanguin sur patients dans le but d'une étude génétique, mais avec les contraintes administratives auxquelles nous avons fait face, les règlements sanitaires dues à la pandémie de Covid 19, le manque de temps et de moyens, la réalisation de cet axe de notre étude devint impossible mais nous avons quand même réalisé une extraction d'ADN sur des témoins.

L'extraction de l'ADN à partir du sang de 8 témoins à été réalisée dans le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire, Constantine 1.

1- Témoins

N	SEXE	AGE
01	F	45 ANS
02	M	77 ANS
03	F	60 ANS
04	M	29 ANS
05	F	29 ANS
06	F	23 ANS
07	F	26 ANS
08	F	25 ANS

2- Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN en vue de l'étude moléculaire a été réalisé selon les critères d'inclusions dans notre étude. Pour chaque témoin, il a été recueilli stérilement dans un tube à éthylène diamine tétra acétique (EDTA) (anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) de 5 ml de sang total. Le prélèvement de sang a été réalisé au niveau du pli du coude après la pose d'un garrot par des professionnels de la santé (infirmière).

Les témoins doivent être en position demi- assise Les tubes portent des étiquettes portant les noms et les prénoms des sujets ainsi que la date de prélèvement

3- Méthode d'extraction de l'ADN

Pour réaliser les études génétiques, des échantillons d'acide nucléique doivent être fourni, la source majeure ADN est contenue dans les leucocytes sanguins. Nous avons employé la méthode non organique d'extraction utilisant du NaCl

3-1. Principe

Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent sodium dole cyl sulfate (SDS) et une protéinase kératine (K). L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec éthanol pur.

3-2. Protocole

- Conservation

L'extraction de l'ADN est réalisée normalement sur du sang frais. Il arrive dans certains cas de non possibilité technique, que l'échantillon sanguin soit stocké pendant une semaine à +4°C.

- Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10 ml) et compléter a 45 ml avec du TE 20 : 5. Laisser 10 min dans la glace

- Centrifuger 15 min a 3900 g (3900 rpm)

Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.

- Rajouter le TE 20: 5 au culot jusqu'a 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.

- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).

- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.

Remarque : Si on s'arrête à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20°C dans un congélateur.

4- Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes et les centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm si on les a gardés préalablement.

- Après obtention d'un culot de leucocytes : dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.

- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 40 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM ,PH 8.2).

- Ajouter 200 micro L de SDS à 10%(100 g SDS +1000 ml PH2O)

- Ajouter 100 micro L de protéinase K à 10 mg \ ml.

- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.

- Le lendemain ; refroidir dans la glace.

- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois: la formation de la méduse visible à l'œil nu. (Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc (Eppendorf) stérile.

5- Solubilisation de l'ADN

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 microlitre de TE 10:1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

6- Conservation de l'ADN

La conservation des ADNs purs lorsque les analyses sont terminées, se fait à -20°C pendant 7 ans ou encore à -80°C jusqu'à 30 ans.



Conclusion

Les hémoglobinopathies ou encore hémoglobinoses sont des pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine, selon leur définition médicale. Elles affectent la structure ou la production de la molécule d'hémoglobine. Les molécules d'hémoglobine consistent en des chaînes polypeptidiques dont la structure chimique est génétiquement contrôlée. Les différentes hémoglobines, distinguées par leur mobilité électrophorétiques, sont désignées alphabétiquement par ordre de découverte bien que la première hémoglobine anormale, l'hémoglobine de la cellule drépanocyte, ait été désignée hémoglobine S. Certaines hémoglobinopathies entraînent des anémies graves chez les homozygotes mais modérées chez les hétérozygotes. Certains patients sont des hétérozygotes pour 2 hémoglobinopathies différentes et présentent une anémie de sévérité variable. L'intérêt de l'étude de ces pathologies est le dépistage des porteurs et la prévention des hémoglobinopathies.

La drépanocytose et la thalassémie sont des maladies complexes sur les plans historique et médical, au niveau collectif comme au niveau individuel. Elles touchent une proportion importante de la population algérienne, notamment au nord-est du pays, où de nombreux malades, souffrant souvent dans le silence et le désarroi de leurs familles, sont recensés.

La transfusion sanguine, associée à la prise en charge de ses complications comme l'hémochromatose traitée par les chélateurs de fer, est une thérapeutique nécessaire dans les drépanocytoses et les formes majeures et certaines intermédiaires des thalassémies. La splénectomie, les inducteurs d'hémoglobine fœtale et la greffe médullaire peuvent être aussi utilisées. La thérapie génique, une thérapie d'avenir, a prouvé son efficacité dans le traitement.

A decorative graphic of a scroll with a black outline and a light gray shadow. The scroll is unrolled in the center, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered within the unrolled portion.

Références bibliographiques

- [1] Joly P., Pondarre C., Badens C. (2014). Les beta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annale de biologie clinique*, 72(16): 639-668.
- [2] Abdalaoui W. (2020). Caractérisation biologique et moléculaire des hémoglobines parties dans le Nord-est algérien. Université 08 mai 1954 Guelma, 118 p.
- [3] <https://www.elwatan.com/pages-hebdo/magazine/celebree-dans-le-monde-la-maladie-est-ignoree-en-algerie-15-06-2017>.
- [4] Aubry P., Gauzere BA. (2014). Hémoglobinoses: actualités *Médecine Tropicale*, 16 p.
- [5] Baudin B. (2016). Les hémoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 481(6): 27-34.
- [6] Halimi A. (2013). Alpha Thalassémies : Données Récentes. Université Mohamed V-souissi, 77 p.
- [7] Elfartas M. (2016). Prévalence du trait bêta Thalassémique: Enquête sur 5 ans. Université Saad Dhlab de Blida 1, 67p.
- [8] Thein SL. (2013). The Molecular Basis of β -Thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(5): 11700.
- [9] Wajcman H., Kiger L. (2002). L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme: un motif structural unique, des fonctions multiples. *Comptes Rendus Biologies*, 325(12): 1159-1174.
- [10] Wajcman H. (2005). Hémoglobines : structure et fonction. *EMC-Hématologie*, (2): 145-157.
- [11] Ilougade C. (2014). Hémoglobinose C: étude de cohorte réalisée au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'hôpital Militaire d'instruction. Université Mohamed V-Rebat, 83 p.
- [12] Wajcman H. (2013). Hémoglobines : structure et fonction, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-De-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.
- [13] Souetre P. (2003). Biochimie structurale. Éditions Pradel, 92 p.

- [14] Molinier A. (2008). Pathologie médicale et pratique infirmière : Hématologie, cancérologie, neurologie, ORL, stomatologie, chirurgie maxillo-faciale, ophtalmologie, dermatologie, maladies infectieuses. Lamarre, (3): 601.
- [15] Brooker C. (2000). Le corps humain : Étude, structure et fonction. De Boeck Supérieur, 562 p.
- [16] Jeanguiot N. (2010). Comprendre une situation clinique par l'anatomie-physiologie: Pour faire le lien entre processus physiopathologiques et prise en charge du patient. De Boeck Supérieur, 536 p.
- [17] Elkamah G., Amr K. (2015). Thalassémie from Genotype to phenotype. Inherited Hemoglobin Disorders. Anjana Mumshi, 58 p.
- [18] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.3.2.html>
- [19] Elsevier M. (2014). Hématologie. SFH-Société française d'hématologie, 384 p.
- [20] Keohane E., Smith L., Walenga J. (2015). Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. Elsevier Health Sciences, 912 p.
- [21] Voet D., Voet JG. (2005). Biochimie. De Boeck Supérieur, 1600 p.
- [22] Couque N., Montalembert M. (2013). Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuillet de Biologie, (311): 5-18.
- [23] Wajcman H., Riou J., Yapo AP. (2002). Globin chain analysis by reversed phase high performance liquid chromatography: recent developments. Hemoglobin, 325(26): 271-284.
- [24] Jeanne C. (2003). La drépanocytose infantile en milieu hospitalier. Thèse de Doctorat. CHDII de Manakara, 61 P,
- [25] Lévy JP. (2008). Hématologie et transfusion, abrégés. Connaissances et pratique . Elsevier-Masson, 406 p.
- [26] Sherwood L. (2006). Physiologie humaine: A human perspective, Anatomie - physiologie. De Boeck Supérieur, 768 p.
- [27] Belhadi K. (2018). Diagnostic biologique et moléculaire de la bêta-thalassémie chez une partie d'enfants d'Algérie. Université Batna-2, 114 p.
- [28] Laghmami R. (2018). Les thalassémies en région de Marrakech. Haouz et Sud du Maroc. Université Elkadi Iad, 174 p.

- [29] Kazazian HH., Antonarakis S. (1997). Molecular genetics of the hemoglobin genes. In: SINGER M & BERG P (Eds) – Exploring genetic mechanisms. University Science Book, Sausalito, California, 336 p.
- [30] Schechter AN. (2008). Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112(10): 3927-3938.
- [31] Joy H., Thein SL. (2000). Gene regulation and deregulation: a β globin perspective. *Blood Rev*, (14): 78-93.
- [32] Kaplan JC., Delpech M. (2007). Le modèle des maladies de l'hémoglobine. *Biologie moléculaire et médecine 3ème édition*, 379 - 393.
- [33] Harju S., McQueen K J., Peterson KR. (2002). Chromatin structure and control of β -like globin gene switching. *Exp. Biol. Med*, 227(9): 683-700.
- [34] Zhang M., Duan Z., Stamatoyannopoulos G. (1999). Analyse structurale et cartographie de la DNase I hypersensibilité de HS5 de la région de contrôle du locus bêta-globine. *La génomique*, (61): 183-193.
- [35] Routledge SJ., Proudfoot NJ. (2002). Definition of transcriptional promoters in the human beta globin locus control region. *J Mol Biol*, 323(4): 601-611.
- [36] Labie D., Elion J. (2005). Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine *Molecular and pathophysiological bases of haemoglobin diseases. EMC- Hematologie*, (2): 220-239.
- [37] <http://medecinotropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>
- [38] Badens C., Bonello-Palot N. (2010). « Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie ». *Rev Med Genet Hum*, (1): 1-10.
- [39] Pasteur C. (2007). *Guide des analyses spécialisées*. Elsevier Masson, 10-41 p.
- [40] Zandecki M. (2006). *Hématologie biologique Faculté de Médecine DREPANOCYTOSE et principales autres hémoglobinopathies CHU 49000 Angers France*.
- [41] Hamani F., Oribi C. (2018). La prévalence de la bêta Thalassémie au niveau de ceph Ain Tadless. *Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem*, 58 p.
- [42] Carboni C. (2009). La drépanocytose au Sénégal : un exemple de médecine traditionnelle. *Sciences pharmaceutiques*, 150p.

- [43] Bardakjian J., Benkerrou M., Bernaudin F., Briard ML., Duerocq R., Montalembert M. (2000). Le dépistage néonatal de la drépanocytose Ed France métropolitaine, (7): 1261-1263.
- [44] Badakdjian., Wajvman H. (2004). Epidimologie de la drépanocytose. Rev. 54(14): 1431
- [45] <https://www.merckmanuals.com/fr-ca /accueil/troubles-du-sang/anémie drépanocytose>.
- [46] Nazimani D., Yamdjeu N. (2020). Les facteurs associés aux complications chroniques est la faculté de santé publique. Une étude pilote : ocytaires la qualité de vie des patients drépanocytaires. Université catholique de Loivain, 58 p.
- [47] Wembonyama SO. (2021). Moringa oleifera, une aubaine dans la prise en charge du syndrome drépanocytaire majeur . Journal of Medicine, Public Health and Policy Research, 1(1): 31-32.
- [48] Labié D., Elion J. (2005). Bases moléculaire et physiologique des maladies de l'hémoglobine. EMC-hématologie, (4): 224.
- [49] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/drepanocytose>
- [50] <https://www.doctissimo.fr/sante/news/drepanocytose-therapie-genique>
- [51] <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
- [52] Cheikhouna k. (2021). Étude des propriétés anti-drépanocytaire d'un extrait hydro l'alcoolique de feuilles de oxytenanthera abyssinica munro (poacees), 91 p.
- [53] Souidi H. (2020). Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la thalassémie dans la région du Sud du Maroc. Université cadi ayyad, 131 p.
- [54] Girot R., Hagège I., Jean-François D., Lionnet F. (2006). Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). Hématologie, 12 (3): 181-193.
- [55] Ouaaation Z. (2018). Apport du frottis sanguine dans diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech. Université Aadi Ayyad, 150 P.

- [56] Pouré Y. (2009). Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint camille d'ouagadougou. Ecole doctorale regionale du RA-Biotech, 23 p.
- [57] Cornelis L et Douglas R. (2010). α -thalassaemia, Orphanet Journal of Rare Diseases, licensee BioMed Central Ltd, (5): 13.
- [58] www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Alphathalassemie-FRfrPub50v01.pdf |Avril 2010.
- [59] Chmidt M. (2012). Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de clhp dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Thèse de l'université lille2, 73 p.
- [60] www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf | Juin 2008.
- [61] Efremov GD. (2007). Dominantly inherited beta-thalassaemia. Hemoglobin, 31(2): 193-207.
- [62] Stefano R. (2009). Ineffective erythropoiesis and thalassemias. Current Opinion in Hematology, 16 (3): 187-194.
- [63] David w., Alan et David G. Nathan. (2012). Pathophysiology and clinical manifestations of the b-thalassemias. Additional perspectives on hemoglobin and its diseases. Cold Spring Harb Perspect Med, 2(1): 17-26.
- [64] Oliviero NF. (1999). Thé bête thalassémie. New England journal officiel medicine, (341): 99-109.
- [65] Cao A., Galanello R. (2009). Beta-thalassaemia. Genet Med, (12): 61-76.
- [66] Khajavi M., Inoue K., Lupski J. (2006). Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. Eur, (14): 1074-1081.
- [67] Thein S. (2005). Genetic modifiers of beta-thalassaemia. Haematologica, 90(5): 649-660.

- [68] Philip J. et Jain N. (2014). Resolution of alloimmunization and refractory autoimmune hemolytic anemia in a multi-transfused beta-thalassemia major patient. *Asian J Transfus Sci*, 8(2): 128-130.
- [69] 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 région. *Hemoglobin*, (35): 16-22.
- [70] Perrimond H. (2001). β -thalassémie, manifestations cliniques. *Bull Soc Pathol Exot*, 94(2) : 92-94.
- [71] Sandhya RP, Vijayakumar S, Kumar VG, Chandana N. (2013). β -Thalassemia-Mini Review. *International Journal of Pharmacology Research*, 2(3): 71-79.
- [72] Thuert I. (2014). Prise en charge des béta-thalassémies. *La revue du praticien*, (64): 1132- 1137.
- [73] Taher A., Vichinsky E., Musallam K., Cappellini MD., Viprakasit V. (2013). Guidelines for the management of non-transfusion dependent Thalassemia (NTDT). *Thalassemia International Federation*. 1 st édition. 117 p.
- [74] Galanello R., Campus S. (2009). Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *ActaHaematol*, (122): 155-164.
- [75] Desrosiers P. (2003). La thalassémies mineure. *Le Médecin du Québec*, 10(38): 59.
- [76] Thuret I. (2014). Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. *Transfusion clinique et biologique*, (21): 143-149.
- [77] Lagzari A. (2021). Particularités transfusionnelle lors des homoglobinopathies. *Université mouhamed V de Rabat*, 159 p.
- [78] Weatherall DJ. (2021). « Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias », 4(2): 245-255.

[79] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/thalass%C3%A9mies>.

[80] Souley MH., Moussa A. (2015). Transfusion et thalassémie. Université Mohammed V Rabat, 50 p.

[81] Al-Ryami A., Al-Mahrooqi S., Al-Hinai S. et al. (2014). Transfusion therapy and alloimmunization in thalassemia intermedia : A 10year experience at a tertiary care university hospital. Transfusion and apheresis science, 51 (11): 42-46.

[82] Hamouda H. (2020). Les anémie hémolytiques congénitales. Université ferhat abbé 1 de Sétif. 6 p.

[83] Dick K. (2005). Intérêts des splénectomies au cours des drépanocytoses et thalassémies majeures de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, (18): 333-339.

[84] Raouf H. (2009). La splénectomie dans les anémies hématologiques constitutionnelles : A propos de 82 cas La Tunisie médicale, 5(87): 323-327.

[85] Clin A. (2014). Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques, 72 (6): 639-668.

Résumé

Les hémoglobinopathies ou encore hémoglobinoses sont des pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine, selon leur définition médicale. Ils sont des maladies complexes sur les plans historique et médical, au niveau collectif comme au niveau individuel.

La drépanocytose est due à une mutation ponctuelle dans la chaîne β globine à la sixième position provoquant une substitution de l'acide glutamique par la valine et formant une hémoglobine S qui se polymérise en état de déshydratation ou d'acidose.

La thalassémie est définie par un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative de la synthèse d'une chaîne de globine. L' α ou la β -thalassémie vont être déterminés selon la nature de la chaîne touchée. Plusieurs formes cliniques se manifestent en fonction du nombre des chaînes manquantes.

La transfusion sanguine, associée à la prise en charge de ses complications comme l'hémochromatose traitée par les chélateurs de fer, est une thérapeutique nécessaire dans les drépanocytoses et les formes majeures et certaines intermédiaires des thalassémies. La splénectomie, les inducteurs d'hémoglobine fœtale et la greffe médullaire peuvent être aussi utilisées. La thérapie génique, une thérapie d'avenir, a prouvé son efficacité dans le traitement.

Mots clés: Hémoglobine, drépanocytose, thalassémie, thérapie génique.

Abstract

Hemoglobinopathies or even hemoglobinosis are pathologies linked to a genetic abnormality of hemoglobin, according to their medical definition. They are historically and medically complex diseases, both collectively and individually.

Sickle cell disease is due to a punctual mutation in the β globin chain at the sixth position causing a substitution of glutamic acid by valine and forming a hemoglobin S that polymerizes in a dehydrated or acidotic state.

Thalassemia is defined by a clinical picture resulting from a quantitative decrease in the synthesis of a globin chain. The α or β -thalassemia will be determined according to the nature of the affected chain. Several clinical forms manifest themselves according to the number of missing chains.

Blood transfusion, associated with the management of its complications such as hemochromatosis treated by iron chelators, is a necessary therapy in sickle cell disease and major and some intermediate forms of thalassemia. Splenectomy, fetal hemoglobin inducers, and bone marrow transplantation could also be used. Gene therapy, a therapy of the future, has proven its effectiveness in treatment.

Keywords: Hemoglobin, sickle cell disease, thalassemia, gene therapy.

ملخص

اضطرابات الهيموغلوبين او حتى داء الهيموغلوبين هي امراض مرتبطة بخلل وراثي للهيموغلوبين , وفقا لتعريفها الطبي. انها امراض معقدة تاريخيا وطبيا، سواء بشكل جماعي او فردي.

ينتج مرض الخلايا المنجلية عن طفرة نقطية في سلسلة البيتا غلوبين في الموضوع السادس مما يؤدي الى استبدال حمض الجلوتاميك بواسطة حمض الفالين وتشكيل الهيموغلوبين S الذي يتبلر في حالة الجفاف او الحمض.

يعرف التلاسيما بالضرورة السريرية الناتجة عن الانخفاض الكمي في تخليق سلسلة الغلوبين. سيتم تحديد التلاسيما الفا او بيتا اعتماداً على طبيعة السلسلة المصابة. تظهر عدة أشكال سريرية اعتماداً على عدد السلاسل المفقودة.

يعتبر نقل الدم، المرتبط بلهارة مضاعفاته مثل داء ترسب الاصبغة الدموية المعالج بمخربات الحديد، علاجاً ضرورياً لمرض الخلايا المنجلية، للاشكال الرئيسية ولبعض الأشكال المعتدلة لتلاسيما. يمكن ايضا استخدام استئصال الطحال و محرضات الهيموغلوبين الجيني وزرع نخاع العظم. اثبت العلاج الجيني، وهو العلاج المستقبلي، فعاليته في العلاج.

الكلمات الاساسية : الهيموغلوبين , فقر الدم المنجلي, التلاسيما, العلاج الجيني.

Année universitaire : 2021/2022

**Présenté par : Rahabi Rania
Bouachba Asma**

Les Hémoglobinopathies : Drépanocytose et Thalassémie

Mémoire de fin cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire .

Résumé

Les hémoglobinopathies ou encore hémoglobinoses sont des pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine, selon leur définition médicale. Ils sont des maladies complexes sur les plans historique et médical, au niveau collectif comme au niveau individuel.

La drépanocytose est due à une mutation ponctuelle dans la chaîne β globine à la sixième position provoquant une substitution de l'acide glutamique par la valine et formant une hémoglobine S qui se polymérise en état de déshydratation ou d'acidose.

La thalassémie est définie par un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative de la synthèse d'une chaîne de globine. L' α ou la β -thalassémie vont être déterminés selon la nature de la chaîne touchée. Plusieurs formes cliniques se manifestent en fonction du nombre des chaînes manquantes.

La transfusion sanguine, associée à la prise en charge de ses complications comme l'hémochromatose traitée par les chélateurs de fer, est une thérapeutique nécessaire dans les drépanocytoses et les formes majeures et certaines intermédiaires des thalassémies. La splénectomie, les inducteurs d'hémoglobine fœtale et la greffe médullaire peuvent être aussi utilisées. La thérapie génique, une thérapie d'avenir, a prouvé son efficacité dans le traitement.

Mots clés : Hémoglobine, drépanocytose, thalassémie, thérapie génique.

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme. CHELAT-REZGOUNE D. Professeur- UFM Constantine 1.
Encadreur : Mme. BENHIZIA H. MCA. UFM Constantine 1.
Examinatrice : Mme. DAOUI Z. MCB. Université Batna 1.

Date de soutenance : 23/09/2021

