



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé

La β -thalassémie dans l'Est Algérien

(à propos de 71 patients)

Présenté par : NEMOUCHI Sana

Le : 12 /06/2024

BENMERKHI Baha Eddine

Jury d'évaluation :

Président: KABOUCHE Samy (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : ZIDOUNE Housna (MCB-U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur: LATRECHE Fethi (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

Nous remercions d'abord Allah le tout-puissant pour nous avoir donné la force, la sagesse et la persévérance nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce projet de fin d'études.

Nous remercions chaleureusement **Dr. ZIDOUNE Housna**, pour ses précieux conseils, son soutien infailible et sa patience tout au long de ce processus. Son expertise et son dévouement ont été essentiels pour mener ce projet à bien.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers les membres de jury, **Dr. KABOUCHE Sammy**, pour avoir accepté de superviser ce travail et pour avoir présidé le jury.

Nous tenons également à remercier **Dr. LATRECHE Fethi**, pour avoir évalué ce travail et pour avoir accepté de siéger au jury de notre soutenance.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude à toutes les personnes qui nous ont soutenus et guidés tout au long de notre stage au CHU Ibn Badis-Constantine. Nous remercions tout particulièrement **Dr. BENCHIHEB** et **Dr. BEHNAS** pour leur aide inestimable et leur accompagnement éclairé. L'ensemble de l'équipe soignante notamment **BOUFRAH Sara** et **Feriel** pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur collaboration qui ont enrichi notre expérience.

Enfin, nous sommes reconnaissants envers notre famille, nos amis et tous ceux qui nous ont soutenus de près ou de loin dans cette aventure académique. Leur soutien moral et leur encouragement ont été une source d'inspiration constante.

Dédicaces

C'est avec une profonde gratitude que je dédie ce travail

*À mes chers **parents** qui ont toujours été ma source d'inspiration et de soutien inconditionnel tout au long de ce parcours académique.*

*À mes chers **grands-parents** en reconnaissance de leurs prières et de leur soutien, qui ont grandement contribué à ma réussite.*

*À mon cher frère **Lokman** et à son épouse **Meriem** dont le soutien et les encouragements ont été inestimables pour moi.*

*À mes sœurs adorées, **Meriem, Safia, Sara et Maroua** qui ont toujours cru en moi et m'ont encouragé à poursuivre mes rêves.*

*À ma nièce bien-aimée **Hanine** et à mes adorables neveux **Yahia, Mohamed et Shaheen** qui apportent tant de joie à ma vie.*

*À ma cousine chérie **Nesrine** pour son soutien constant et son amitié éternelle.*

*À tous les membres de la famille **NEMOUCHI et LATRECHE BOUFTATA***

*À mes précieuses amies **Chaima et Malak** qui ont été mes piliers de force à travers les hauts et les bas de ce voyage académique.*

*À mon binôme **BENMERKHI Baha Eddine** pour sa collaboration tout au long de ce travail.*

*À mon encadrante dévouée **ZIDOUNE Housna** pour sa guidance précieuse tout au long de ce travail.*

NEMOUCHI Sana

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste mémoire comme signe de reconnaissance

*À mes chers parents, **Falen** et **Hichem**, qui ont toujours été ma source d'inspiration et de soutien. Leur sagesse et leur confiance en mes capacités m'ont toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même. Je tiens également à exprimer ma plus profonde gratitude pour leurs sacrifices.*

*À mon frère **Farés** et ma sœur **Ikram**, pour leur soutien et encouragement. Ils ont été une grande source de motivation.*

*À mes **grands-parents**, merci pour vos histoires et vos expériences de vie qui ont enrichi mon parcours et contribué à façonner la personne que je suis aujourd'hui.*

*À ma binôme **NEMOUCHI Sana**, pour son soutien tout au long de ce projet, ce mémoire est également le fruit de notre travail d'équipe.*

*À **mes amis**, chacun avec son nom, merci pour votre soutien constant et encouragement. Ensemble, nous avons partagé des rires, des défis et des souvenirs inoubliables.*

*À mon encadrante, **Dr ZIDOUNE Housna**, pour votre guidance, vos conseils éclairés, votre patience et votre disponibilité qui ont été précieux pour moi.*

BENMERKHI Bahaeddine

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre I. Hémoglobine

1. Structure de l'hémoglobine.....	2
2. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines	3
3. Fonctions de l'hémoglobine.....	3
4. Gènes des globines.....	4
5. Localisation des gènes des globines.....	4
6. Régulation des gènes des globines.....	5
6.1 Promoteurs	5
6.2 Enhancers	6
6.3 LCR β -globine.....	6
6.4 Régulation en trans.....	6

Chapitre II. β -thalassémie

1. Histoire de la β -thalassémie	7
2. Epidémiologie.....	7
3. Classification des syndromes β -thalassémiques.....	8
3.1 β -thalassémie majeure.....	8
3.2 β -thalassémie intermédiaire	9
3.3 β -thalassémie mineur	10

Chapitre III. Génétique de la β -thalassémie

1. Mode de transmission	11
2.3 Mutations β -dominantes.....	12
3. Formes délétionnelles	12
4. Corrélation phénotype-génotype	13
5. Facteurs modulateurs d'origine génétique de la β -thalassémie	13
6. Facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes α et β	14
6.1 Impact du type de mutation dans le gène <i>HBB</i>	14
6.2 α -thalassémie et impact sur le déséquilibre des chaînes de globines.....	14
7. Modulation de la sévérité par persistance d'HbF	15

Chapitre IV. Diagnostic et traitements

1. Diagnostic biologique	16
2. Diagnostic prénatal	17
3. Approches thérapeutiques	17
3.1 Le traitement conventionnel.....	17
3.1.1 Transfusion sanguine.....	17
3.1.2 Splénectomie	17
3.2 Nouvelles approches thérapeutiques	18
4. Inducteur de l'HbF	18

Partie pratique

1. Patients et méthodes

1. Patients	19
- Critères d'inclusion	19
- Critères d'exclusion	19
2. Méthodes	19
2.1 Collecte de données.....	19
2.2 Analyses des données	19

2. Résultats et discussion

1. Étude descriptive et analytique des facteurs de risque	21
1.1 Répartition des patients selon l'âge.....	21
1.2 Répartition des patients selon le sexe.....	23
1.3 Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe	24
1.4 Répartition des patients selon la région.....	25
1.5 Répartition des patients selon le milieu de vie.....	26
1.6 Répartition des patients selon la consanguinité.....	27
1.7 Répartition selon les antécédents familiaux.....	28
2. Etude descriptive et analytique du profil biomédical.....	29
2.1 Répartition des patients selon la zygosité.....	29
2.2 Répartition des patients selon le type de β -thalassémie.....	30
2.3 Répartition des patients selon le groupe sanguin.....	31
2.4 Répartition des patients selon le taux des hématies	32
2.5 Répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine.....	33
2.6 Répartition des patients selon le taux de MCV.....	34
2.7 Répartition des patients selon le taux de CCMH.....	35
2.8 Répartition des patients selon le taux de ferritinémie	36
3. Etude descriptive et analytique des traitements et prises en charge	38

3.1	Répartition des patients selon les modalités thérapeutique.....	38
3.2	Répartition des patients selon l'électrophorèse de l'hémoglobine.....	39
3.2.1	Taux de l'HbA2.....	39
3.2.2	Taux de l'HbF.....	40
3.3	Répartition des patients selon les pathologies associées.....	41
3.3.1	Splénomégalie.....	41
3.3.2	Drépanocytose.....	42
	Conclusion et perspectives.....	43

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
Aps	american physical society
ARNm	acide ribonucléique messenger
BCL11A	blood cell lymphoma/leukemia 11A
CCMH	concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
CD34+	cluster of différenciation 34+
EKLF	Erythroid kruppel like factor
GVHD	graft versus host disease
Hb	hémoglobine
HbA	hémoglobin adulte
HBB	hémoglobine bêta
HBF	hémoglobine fœtale
HBG2	hémoglobine gamma 2
Hbs1L	sous unité bêta 1-like de l'hémoglobine
HGVS	human genome variation society
HLA	human leukocyte antigen
HME	hémoglobine corpusculaire moyenne
HS	hyper sensible
HS40	site de fixation de facteur de transcription
IVS	sequence intervenante
LCR	région de contrôle de locus

MCV	volume corpusculaire moyenne
MYB	homologue de l'oncogène myéloblaste aviaire
NFE2	nuclear factor erythroid 2
NMD	non sens mediated decay
NTBI	non transferrin bound iron
SNP	single nucleotide polymorphism
TI	thalassémie intermédiaire
TM	thalassémie majeur
Xmn1	enzyme de restriction

Liste des figures

Figure 1. Structure de l'hémoglobine (Hb).	2
Figure 2. Sites d'expression des chaînes des globines du stade embryonnaire au stade adulte.	3
Figure 3. Organisation du groupe de gènes de la bêta globine	4
Figure 4. Organisation des promoteurs de gamma et de la bêta globine	5
Figure 5. Carte décrivant la fréquence des traits de la bêta thalassémie dans les différents continents du monde.....	8
Figure 6. Répartition des patients selon l'âge.	21
Figure 7. Répartition des patients β -thalassémie selon le sexe.	23
Figure 8. Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe.....	24
Figure 9. Répartition des patients en fonction de la région.	25
Figure 10. Répartition des patients selon le milieu de vie.	26
Figure 11. Répartition des patients selon la consanguinité.....	27
Figure 12. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	28
Figure 13. Répartition des patients selon la zygosité de la β -thalassémie.....	29
Figure 14. Répartition des patients selon le type de β -thalassémie.....	30
Figure 15. Répartition des patients selon les groupes sanguins.	31
Figure 16. Répartition des patients selon le taux des globules rouges.	32
Figure 17. Répartition des patients selon les taux d'hémoglobine.	33
Figure 18. Répartition des patients selon le taux de MCV.....	34
Figure 19. Répartition des patients selon le taux de CCMH.	35
Figure 20. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie.....	36
Figure 21. Répartition des patients selon le traitement utilisé.	38
Figure 22 Répartition des patients selon les taux de l'HbA2.....	39
Figure 23. Répartition des patients selon le taux de l'HbF.....	40
Figure 24. Répartition des patients selon la présence de splénomégalie.....	41
Figure 25. Répartition des patients selon la présence de drépanocytose.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Exemples des types de mutations β - thalassémiques.....	12
---	----

INTRODUCTION

Les thalassémies, caractérisées par des anomalies dans la synthèse de l'hémoglobine, une molécule cruciale pour le transport de l'oxygène dans le sang, sont classées parmi les hémoglobinopathies héréditaires les plus répandues à l'échelle mondiale (**Saliba *et al.*, 2015**).

La β -thalassémie est une maladie génétique caractérisée par une synthèse réduite ou absente de la chaîne de β -globine. Elle touche 1 naissance sur 100 000 dans le monde, avec une incidence plus élevée dans les régions actuellement ou anciennement sujettes au paludisme. Environ 1 à 5 % de la population mondiale est porteuse d'un allèle de β -thalassémie. Dans les pays du Maghreb, la prévalence des allèles β -thalassémie varie de 1,5 à 4,8 % dans la population générale et elle est d'environ 3,0 % en Algérie (**Abdaoui *et al.*, 2019 ; Donze *et al.*, 2022**).

Les phénotypes cliniques de cette maladie comprennent généralement des formes asymptomatiques de β -thalassémie mineure jusqu'à des formes graves de β -thalassémie majeure dépendantes des transfusions sanguines. Ces diverses formes résultent de mutations homozygotes ou hétérozygotes composées du gène de la β -globine (**Karimi *et al.*, 2015**).

L'objectif principal de cette étude analytique et descriptive est de caractériser les profils cliniques, hématologiques et génétiques des enfants de l'Est algériens atteints de β -thalassémie au CHU de Constantine.

Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

- la détermination de la prévalence des différents types de β -thalassémie dans notre population d'étude ;
- l'exploration des facteurs génétiques et environnementaux influençant la distribution et la sévérité de la maladie, y compris les antécédents familiaux et les conditions de mariage consanguin ;
- l'analyse des données hématologiques permettant d'identifier les variations liées à la maladie.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

HÉMOGLOBINE

Les besoins variables en oxygène au cours de la vie embryonnaire, fœtale et adulte se traduisent par la synthèse d'hémoglobines de structure différente à chaque stade du développement humain. L'hémoglobine (Hb) est largement connue comme la protéine contenant du fer dans le sang qui est essentielle pour le transport de l'O₂ chez les mammifères (Provan et Gribben, 2010 ; Gell, 2018).

1. Structure de l'hémoglobine

La molécule d'Hb est un tétramère composée de quatre chaînes polypeptidiques de globine. Chacune d'entre elles contient un fragment d'hème qui a une partie organique, un anneau de protoporphyrine composé de quatre pyrroles, et un ion ferrique central à l'état ferreux (Fe²⁺). Les molécules d'hémoglobine de l'adulte normal (HbA) ont une masse moléculaire de 64 458 Da avec une structure quaternaire complexe. Plus de 95 % de l'Hb d'un adulte se présente sous forme d'HbA avec deux chaînes de globine α et deux chaînes de globine β . La chaîne α comporte 141 résidus d'acides aminés alors que la chaîne β contient 146 acide aminé (Figure1) (Thomas et Lumb, 2012 ; Fontana *et al.*, 2023).

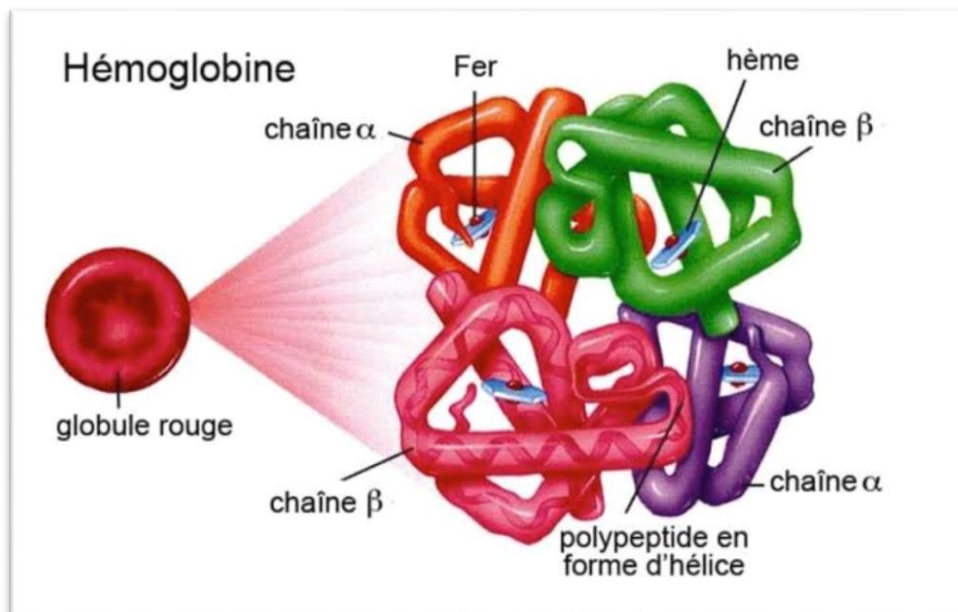


Figure 1. Structure de l'hémoglobine (Hb) (El kamah et Amr, 2015).

2. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Les diverses permutations des chaînes de globine produisent une variété d'hémoglobines qui se manifestent à différentes étapes de la vie. Au cours des premiers stades du développement humain, l'hémoglobine embryonnaire est exprimée dans les progéniteurs des globules rouges qui se développent dans le sac vitellin. Cette molécule d'hémoglobine est constituée de deux hétérotétramères de chaînes epsilon (ϵ) et zêta (ζ)-globine. Le premier changement dans la composition de l'hémoglobine se produit lorsque le site d'érythropoïèse passe du sac vitellin au foie du fœtus, soit 12 semaines après la conception. La production de la forme embryonnaire est régulée à la baisse et remplacée par de l'hémoglobine fœtale (HbF) contenant des chaînes alpha (α) et gamma (γ)-globines. À 17 semaines, seulement 1% des cellules continuent d'exprimer la zêta (ζ)-globine. Le deuxième changement se produit environ 6 semaines après la naissance : les niveaux de gamma (γ)-globine fœtale diminuent et sont remplacés par l'hémoglobine adulte (HbA), formée essentiellement d'alpha (α) et de bêta (β)-globine, synthétisée principalement dans la moelle osseuse (Figure 2) (Diepstraten et Hartb, 2018).

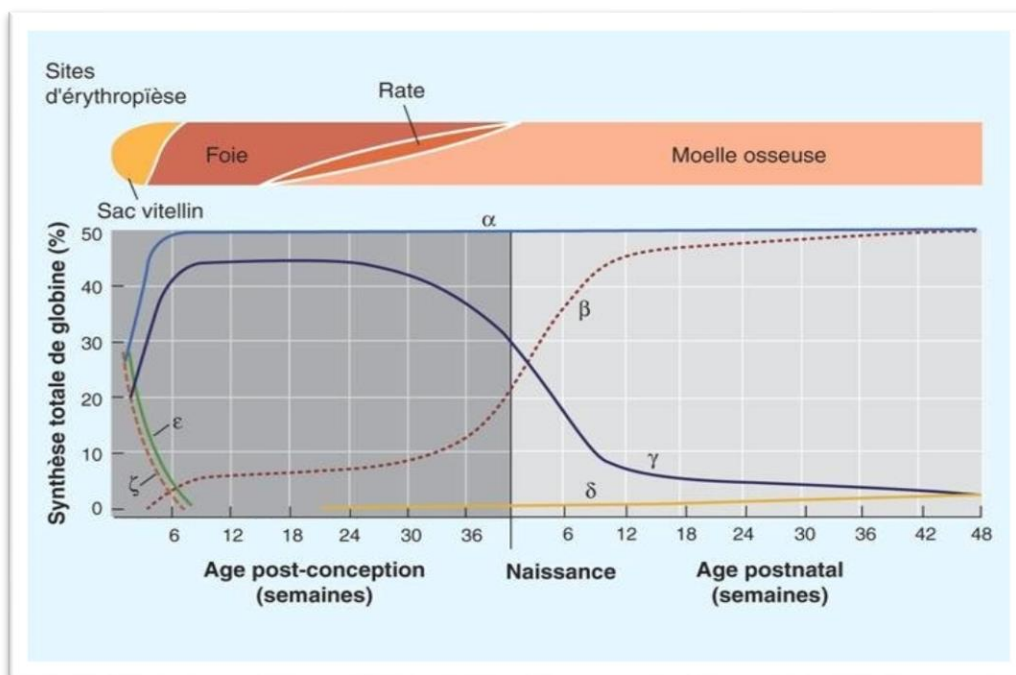


Figure 2. Sites d'expression des chaînes des globines du stade embryonnaire au stade adulte (Joly *et al.*, 2014).

3. Fonctions de l'hémoglobine

L'Hb est une molécule polyvalente, mais son rôle principal demeure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et l'élimination du dioxyde de carbone. L'oxygène se lie à l'Hb sous forme d'oxyhémoglobine dans les globules rouges. Lorsqu'il atteint les capillaires

pulmonaires, il se fixe réversiblement au premier groupement d'hème, induisant un changement de conformation dans la molécule d'Hb. Cette modification structurale augmente l'affinité des autres groupements d'hème pour l'oxygène, favorisant la transition de l'Hb de sa forme désoxygénée à sa forme saturée en oxygène, capable de fixer jusqu'à quatre molécules d'oxygène (Djouder, 2023).

4. Gènes des globines

Les gènes des globines se divisent en deux clusters : l'un responsable de la production des chaînes alpha-globine et l'autre des chaînes non-alpha (bêta, delta et gamma). Ces clusters présentent une structure similaire, comprenant plusieurs gènes homologues exprimés à différentes étapes du développement : embryonnaire, fœtale ou adulte, et disposés de manière séquentielle de 5' vers 3' (Figure 3). Chacun de ces clusters possède une région régulatrice en amont du locus, essentielle à la régulation de l'expression génique. Le cluster alpha-globine comprend, outre la région régulatrice HS40, un gène embryonnaire et deux gènes adultes, alpha1 et alpha2-globine, codant pour la même protéine, l'alpha-globine. Quant au cluster bêta-globine, il est doté d'une région régulatrice appelée LCR, constituée de plusieurs sites en amont et au moins un site en aval du locus. L'ordre d'expression des gènes au cours du développement comprend un gène embryonnaire, deux gènes fœtaux (gamma) produisant des chaînes similaires à une exception près d'un acide aminé, et deux gènes adultes, bêta et delta, contribuant respectivement à la formation des hémoglobines Hb A et A2 (Bonello-Palot et Badens, 2010).

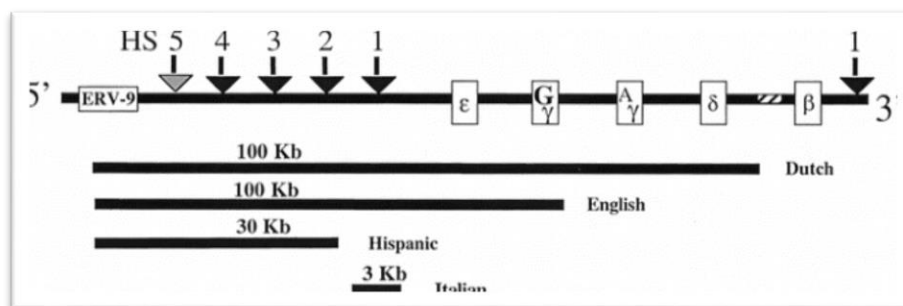


Figure 3. Organisation du groupe de gènes de la bêta globine (Cao et Moi, 2002)

5. Localisation des gènes des globines

Les gènes de la famille α sont localisés près de l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 16 (16pter), et ceux de la famille β sur l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (11p15.5) (Joly *et al.*, 2014).

6. Régulation des gènes des globines

Les gènes de la globine humaine sont exprimés de manière spécifique aux érythroïdes et aux différents stades de développement. La régulation de l'expression des gènes s'effectue à trois niveaux :

- la régulation proximale par des facteurs de transcription (FT) qui se lient aux promoteurs des gènes de la globine et permettent leur expression ;
- une régulation distale *via* les régions de contrôle du locus (LCR) et des loci α - et β -globine qui bouclent avec les promoteurs de la globine et permettent une expression spécifique au stade de développement,
- l'expression spécifique au stade de développement *via* leurs sites hypersensibles à la DNaseI (HS), qui agissent comme des activateurs ou des isolateurs (**Fontana *et al.*, 2023**).

6.1 Promoteurs

Les promoteurs du gène des globine contiennent un certain nombre d'éléments régulateurs retrouvés également dans les promoteurs d'autres gènes, par exemple, la boîte TATA, la boîte CCAAT, le motif CACCC et un site de liaison pour le facteur de transcription hémopoïétique GATA-1 (Figure 4) (**Chuzhanova *et al.*, 2002**).

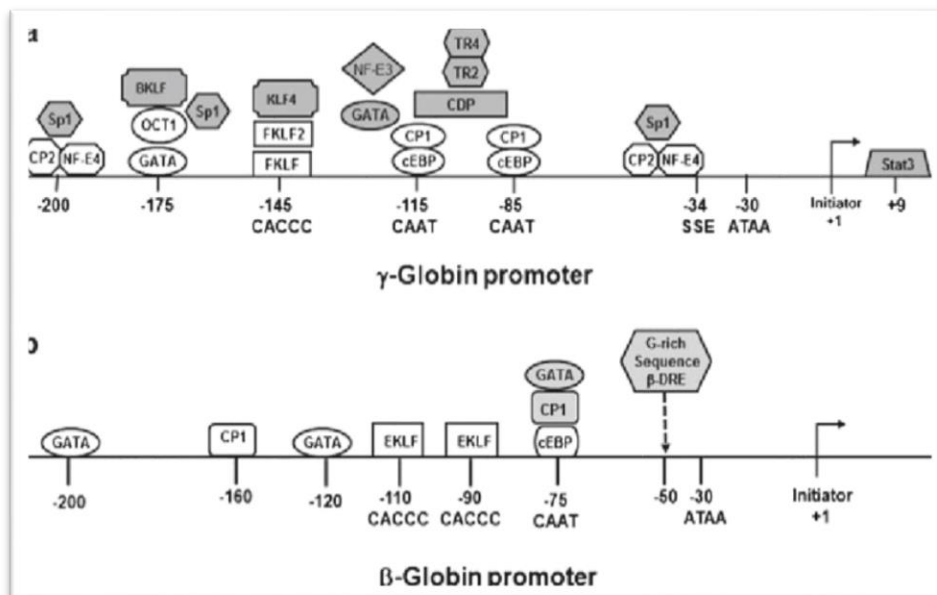


Figure 4. Organisation des promoteurs de gamma et de la bêta globine (Pace et Makala, 2012)

6.2 Enhancers

Deux enhancers de transcription se trouvent en aval du promoteur : l'un à la jonction du second intron et du troisième exon, et l'autre à environ 500 paires de bases après le signal de polyadénylation. L'ajout de ces séquences augmente de manière significative les niveaux de transcription du gène de la β -globine. Leur activité est spécifique au tissu érythroïde et au stade adulte, leur permettant de conférer à un gène non-globine une expression adulte et érythroïde (Guy, 1997).

6.3 LCR β -globine

La LCR est une séquence régulatrice distale majeure pour le locus du gène de la β -globine, localisée de 6 à 20 kb en amont du gène de l' ϵ -globine. Cette séquence est composée de multiples sites hypersensibles (HS1, HS2, HS3, HS4, HS5) conservés phylogénétiquement, qui contiennent des séquences palindromiques et des répétitions imparfaites avec une forte affinité pour les sites de liaison des facteurs de transcription. La LCR est responsable de l'expression du gène de la β -globine dans les tissus appropriés, ainsi que du déclenchement de l'expression au cours du développement (Thompson, 1995 ; Kukreti *et al.*, 2010).

6.4 Régulation en trans

L'expression des gènes de la β -globine est contrôlée par plusieurs facteurs érythroïdes spécifiques (GATA1, NF-E2, EKLF, BCL11A). Le facteur GATA1 (Protéine de liaison GATA1), le régulateur le mieux caractérisé de l'expression du gène de la globine, se lie au promoteur du gène β -globine et HS1-HS4 de la LCR. Le facteur EKLF (erythroid Kruppel-like factor) se lie à la boîte CACCC dans le bêta-promoteur et à un ou plusieurs sites spécifiques dans le LCR-HS3. Par ailleurs, le facteur BCL11A est un facteur de transcription qui fonctionne au locus de la β -globine comme répresseur de la transcription (Elion et Labie, 2000 ; Noordermeer et Laat, 2008 ; Fromm et Bulger, 2009).

CHAPITRE II
 β -THALASSÉMIE

Les thalassémies sont un groupe de troubles sanguins héréditaires caractérisés par une production anormale d'hémoglobine. Le mot thalassémie dérive du mot grec "thalassa", qui signifie "mer", et du nouveau latin -emia (du grec haema "sang"). Il a été nommé ainsi parce que la maladie appelée "anémie méditerranéenne" a été décrite pour la première fois chez les personnes d'origine méditerranéenne (Unissa *et al.*, 2018).

1. Histoire de la β-thalassémie

En 1925, lors de la réunion de la société américaine de pédiatrie (APS), le pédiatre Thomas Cooley avait décrit cinq enfants d'origine italienne atteints d'anémie sévère, de splénomégalie, d'une "apparence particulière" due à une décoloration jaunâtre de la peau et un épaississement des os du crâne, et un frottis sanguin marqué par une poikilocytose, une anisocytose et des cellules cibles. Cooley a noté que l'état clinique de ces enfants était similaire à celui de l'anémie chronique précédemment nommée "anemia infantum pseudoleucaemica". Le terme "thalassémie" a été inventé pour la première fois en 1932 par le pathologiste George Whipple, lauréat du prix Nobel, et son collègue pédiatre William Bradford, dans leur rapport fondateur sur les résultats de l'autopsie d'enfants atteints de l'anémie de Cooley, et plus particulièrement sur le dépôt important de fer. La base génétique de la thalassémie a été décrite plus en détail au cours de la décennie suivante par plusieurs chercheurs qui ont noté à la fois la nature récessive de la maladie et la distinction entre un phénotype "mineur" et un phénotype "majeur" (Weatherall, 2004 ; Mcgann *et al.*, 2017).

2. Epidémiologie

La fréquence des mutations de la β-thalassémie varie selon les régions du monde, avec une prévalence plus élevée dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est et en Asie centrale. Environ 68 000 enfants naissent avec une β-thalassémie, leur prévalence parmi les porteurs est estimée entre 80 et 90 millions, soit environ 1,5% de la population mondiale. Dans les populations grecques et turques de Chypre, la prévalence des porteurs peut atteindre 15%. Les migrations de population et les mariages mixtes entre différents groupes ethniques ont introduit la thalassémie dans presque tous les pays du monde, y compris en Europe du Nord où la thalassémie n'existait pas auparavant. L'incidence annuelle totale des individus symptomatiques est estimée à 1 pour 100 000 dans le monde et à 1 pour 10 000 dans l'Union européenne (Figure 5) (Galanello et Origa, 2010 ; Needset *et al.*, 2023).

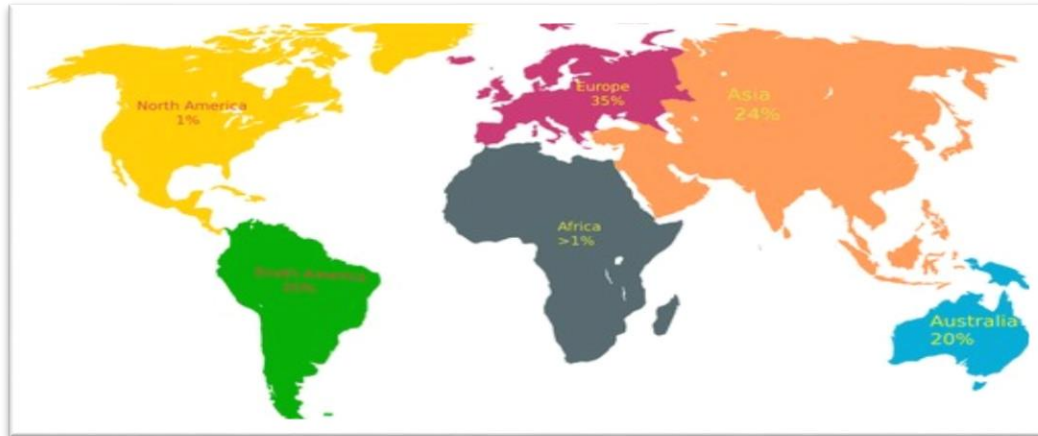


Figure 5. Carte décrivant la fréquence des traits de la bêta thalassémie dans les différents continents du monde (Chauhan et al., 2022).

Dans les pays du Maghreb, la prévalence des allèles β -thalassémie varie de 1,5 à 4,8% dans la population générale et elle est d'environ 3,0% en Algérie. Dans ce pays, des études antérieures ont révélé une forte diversité moléculaire des mutations de la β -thalassémie en raison des invasions successives et des implantations étrangères qui caractérisent l'histoire de l'Algérie (Abdaouiet al., 2019).

3. Classification des syndromes β -thalassémiques

La β -thalassémie est un groupe de maladies cliniquement hétérogènes, typiquement classées en trois types en fonction de leur gravité clinique : la β -thalassémie majeure, la β -thalassémie intermédiaire et la β -thalassémie mineure. Les premiers symptômes de la β -thalassémie sévère diffèrent en raison de modifications physiologiques de l'hémoglobine pendant la croissance foetale et infantile (McGannet al., 2017 ; Viprakasit et Ekwattanakit, 2018).

3.1 β -thalassémie majeure

Il s'agit du type de thalassémie le plus grave, connu sous le nom d'anémie de Cooley, qui se manifeste lorsque un individu est homozygote (B^+/B^+ , B^0/B^0) ou hétérozygote (B^+/B^0) pour des mutations sévères de la chaîne β (Galanello et Origa, 2010 ; Shaukat et al., 2021).

Pour la bêta-thalassémie homozygote ou la bêta-TM, la première manifestation clinique survient généralement entre les 6 premiers mois et les 2 premières années de la vie, car les gènes de la globine gamma (produisant l'Hb F) sont physiologiquement désactivés. Ces patients peuvent présenter des symptômes d'anémie sévère ($Hb < 7$ g/dL), de pâleur, de jaunisse, d'irritabilité, de problèmes d'alimentation, un retard de croissance, des modifications du squelette qui comprennent des déformations des os longs des jambes, des modifications craniofaciales typiques et l'ostéoporose, un élargissement de l'abdomen dû à une

splénomégalie progressive et à un syndrome d'hypersensibilité, ou d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie progressives, ainsi que des épisodes infectieux récurrents. Par la suite, ils ont besoin de transfusions sanguines régulières pour survivre. Les personnes qui n'ont pas subi de transfusions régulières meurent généralement d'une insuffisance cardiaque à haut débit. Si un programme de transfusion régulière permettant de maintenir une concentration minimale d'hémoglobine (Hb) de 9,0 à 10,5 g/dL est mis en place, l'érythropoïèse inefficace est inhibée et la croissance et le développement tendent à être normaux jusqu'à 10 ou 12 ans. Cependant, les patients qui ont subi des transfusions peuvent développer des complications liées à la surcharge en fer, en fonction de leur observance de la thérapie de chélation. Chez l'adulte, les principales complications sont la fibrose et la cirrhose du foie, l'atteinte des glandes endocrines (diabète sucré et insuffisance des parathyroïdes, de la thyroïde, de l'hypophyse et, plus rarement, des glandes surrénales) et les maladies cardiaques avec myocardiopathie dilatée et arythmies (**Origa, 2017 ; Viprakasit et Ekwattanakit, 2018**).

3.2 β -thalassémie intermédiaire

Le terme " β -thalassémie intermédiaire" (TI) a été proposé initialement pour décrire les patients qui présentaient des manifestations cliniques trop sévères pour être qualifiées de " β -thalassémie mineure", mais trop légères pour être qualifiées de " β -thalassémie majeure" (TM). De ce fait, la TI est classée comme une anomalie génétique hétérogène dans laquelle les individus atteints ont une faible capacité à produire la chaîne β de l'Hb (B+/B+, B+/B0). (**Musallam *et al.*, 2012 ; Shaukat *et al.*, 2021**).

Les personnes atteintes de ce type de β -thalassémie présentent un âge de présentation variable, survenant généralement entre l'âge de 2 et 6 ans, en raison d'une anémie plus légère qui ne nécessite pas de transfusions régulières de globules rouges dès la petite enfance. Les autres caractéristiques cliniques peuvent inclure l'ictère, la cholélithiase, des changements squelettiques (déformations des os longs, caractéristiques craniofaciales et ostéoporose), l'hépatosplénomégalie, des ulcères de jambe, une hypertension pulmonaire, des masses extramédullaires de la moelle érythroïde hyperplasique et un risque accru de complications thrombotiques. Les individus atteints de la TI sont exposés à un risque de surcharge martiale en raison d'une absorption intestinale accrue du fer résultant d'une dysrégulation du métabolisme du fer causée par une érythropoïèse inefficace. Bien que les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire soient à risque de surcharge en fer en raison d'une absorption intestinale du fer, l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et le diabète ne sont pas fréquents. Les femmes peuvent avoir des grossesses spontanées. Cependant, si des transfusions sanguines

ont lieu pendant la grossesse, celles qui n'ont jamais été transfusées ou qui l'ont été de façon minimale risquent de développer une hémorragie. Les personnes transfusées risquent de développer des allo-anticorps hémolytiques et des auto-anticorps érythrocytaires. Le retard de croissance intra-utérin, en dépit d'un régime transfusionnel régulier, a été rapporté. L'atteinte cardiaque dans les thalassémies intermédiaires résulte principalement d'un état de haut débit et d'une hypertension pulmonaire, alors que la fonction systolique du ventricule gauche est généralement préservée. Le pseudoxanthome élastique, une maladie diffuse du tissu conjonctif avec manifestation vasculaire causée par la dégradation de la lamelle élastique de la paroi artérielle et un dépôt de calcium, a été décrit chez ces patients (**Galanello et Origa, 2010 ; Langer, 2021**).

3.3 β-thalassémie mineur

Il s'agit d'un état hétérozygote et l'individu atteint présente une mutation dans une seule chaîne de β-globine. Les personnes atteintes de la β-thalassémie mineure sont généralement asymptomatiques et présentent souvent une anémie légère variant entre 9 et 11g/dL et une microcytose marquée qui peut être confondue avec une carence en fer. En revanche, certains individus ont des taux d'hémoglobine normaux (**Choudhry, 2017 ; Benz et al., 2022**).

CHAPITRE III
GÉNÉTIQUE DE LA
 β -THALASSÉMIE

La β -thalassémie est une maladie génétique, résultant de mutations ponctuelles ou de délétions touchant le gène de la β -globine, principalement au niveau des régions régulatrices. La sévérité de la maladie varie en fonction du statut homozygote ou hétérozygote ainsi que du type spécifique de mutation présente. Un facteur crucial influençant la gravité de la maladie est l'expression de l'hémoglobine fœtale (**Bonello et Badens, 2010 ; Abad *et al.*, 2022**).

1. Mode de transmission

Les β -thalassémies se transmettent selon un mode autosomique récessive. Les parents d'un enfant atteint sont obligatoirement hétérozygotes et sont porteurs d'une seule copie de la mutation du gène de la β -globine responsable de la maladie. Au moment de la conception, chaque enfant de parents hétérozygotes a 25 % de chances d'être atteint, 50 % de chances d'être porteur asymptomatique et 25 % de chances d'être sain (**Galanello et Origa, 2010 ; Sandhya *et al.*, 2013**).

2. Mutations ponctuelles

La β -thalassémie est causée par plus de 200 anomalies génétiques différentes, principalement des mutations ponctuelles et des délétions courtes dans les gènes des β -globines. Environ 90 % des cas sont dus à ces mutations, tandis que 10 % sont causés par des délétions larges affectant le locus HBB (hémoglobine beta) ou le LCR (*local cluster resource*) de la β -globine (**Badens *et al.*, 2014 ; Abdalla *et al.*, 2015**).

2.1 Mutations β^0 -thalassémiques

Principalement, ces altérations génétiques affectent le codon d'initiation ou les sites d'épissage GT et AG, entraînant ainsi une interruption de la transcription ou de l'épissage du pré-ARNm β -globine. Par ailleurs, les mutations non-sens et les délétions ou insertions de courte taille peuvent constituer des mécanismes majeurs de pathogénicité dans les β -thalassémies, en particulier lorsqu'elles affectent les deux premiers exons du gène d'intérêt, ce qui conduit à la dégradation prématurée de l'ARNm β et une altération sévère de la production de globine fonctionnelle (**Joly *et al.*, 2014**).

2.2 Mutations β^+ -thalassémiques

Ces mutations affectent usuellement des séquences promotrices du gène *HBB*, ce qui entraîne une réduction de la fixation des facteurs de transcription. Ces altérations touchent principalement les motifs consensuels TATA, CAAT, ainsi que la boîte CACCC qui est souvent dupliquée. En outre, des mutations introniques peuvent être incluses dans cette

catégorie, ce qui génère l'apparition de sites alternatifs d'épissage et diminue par conséquent l'efficacité de l'épissage normal (Khajavi *et al.*, 2006 ; Bourkeb et Kehlat, 2017).

2.3 Mutations β -dominantes

Bien qu'elles soient moins fréquentes, ces altérations génétiques présentent une importance diagnostique capitale en raison de leur corrélation avec une expression clinique sévère, même chez les porteurs hétérozygotes, en raison de l'hémolyse associée. Parmi ces altérations, des mutations faux sens au niveau de l'exon 3 du gène *HBB*. En l'absence d'activation du système NMD (non-sens-mediated ARNm Decay), l'ARNm β anormal s'accumule et entraîne par la suite, une apoptose des érythroblastes (Tableau1) (Khajavi *et al.*, 2006).

Tableau 1. Exemples des types de mutations β - thalassémiques (Joseph et Neelesh, 2014).

Type de mutation	Localisation sur le gène <i>HBB</i>	Nomenclature usuelle	Nomenclature HGVS
β° - thalassémie	Codon d'initiation	Codon 0	HBB:c.3G>T
	Exon 1	Codon 39	HBB:c.118C>T
	Site d'épissage	IVS- I-1	HBB:c.92+1G>A
β^{+} -thalassémie	Promoteur	-88	HBB:c-138C>T
	Intron 1	IVS-1	HBB:c.92+5G>A
β -thalassémie-dominante	Exon 3	Codon 124	HBB:c.*375delA

* *HBB* : hémoglobine β ; *HGVS* : société de variation du génome humain ; *IVS* : intervalle variant de l'épissage

3. Formes délétionnelles

Bien que moins fréquentes, les formes délétionnelles de la β -thalassémie peuvent affecter le gène de la β -globine seul ou en combinaison avec d'autres gènes du locus. Certaines délétions ne touchent que la région régulatrice en amont du locus, essentielle pour l'expression correcte du gène *HBB* (Bonello *et al.*, 2010).

Parmi ces délétions, celles d'une taille variant de 105 pb à 67 kb qui entraînent généralement le phénotype de la β -thalassémie majeure. En outre, des délétions éliminant l'extrémité 3', tout en préservant l'intégrité de l'extrémité 5' du gène de la β -globine, ont également été publiées. Parmi celles-ci, une délétion de 0,6 kb relativement fréquente chez les indiens d'Asie et une

autre délétion de 7,7 kb, décrite chez des personnes présentant une drépanocytose. Ces formes délétionnelles peuvent modifier l'expression des gènes δ et ϵ , augmentant ainsi les niveaux d'expression de l'HbA2 (hémoglobine adulte 2) et d'HbF (**Andersson *et al.*, 2007 ; Thein et Wood, 2009**).

Par ailleurs, les délétions dans le promoteur du gène *HBB*, incluant des éléments régulateurs importants, peuvent entraîner des niveaux élevés d'HbA2 (3,5 % à 7 %) et d'HbF (plus de 10%), chez les porteurs. Ces délétions pourraient améliorer l'expression des gènes δ et ϵ en éliminant la concurrence pour le locus de contrôle en amont (**Huisman, 1997 ; Badens et Bonello, 2010**).

4. Corrélation phénotype-génotype

Dans ce contexte, il est nécessaire de faire une distinction entre les individus porteurs d'une hétérozygotie et ceux présentant une homozygotie ou une hétérozygotie composite pour des altérations du gène *HBB* (**Bonello-palot *et al.*, 2016 ; Traivaree *et al.*, 2018**).

Les individus porteurs d'une mutation hétérozygote du gène *HBB* ne manifestent aucun symptôme mais présentent des modifications dans les indices érythrocytaires, caractérisées par une pseudo-polyglobulie, une microcytes et une hypochromie, ainsi qu'une fraction d'HbA2 supérieure à 3,2 % (**Bonello-palot *et al.*, 2016**).

Les individus porteurs d'une mutation homozygote ou de deux mutations, de type hétérozygote composite, présentent une β -thalassémie dont la gravité varie en fonction de la nature des mutations, allant d'une forme intermédiaire à une forme majeure. La sévérité de la maladie s'inscrit dans un continuum entre le porteur sain et le patient β -thalassémique majeur, dépendant à la fois de la nature des mutations dans le gène *HBB* et de divers facteurs modificateurs (**Bonello-palot *et al.*, 2016**).

5. Facteurs modulateurs d'origine génétique de la β -thalassémie

La gravité de la maladie présente une grande variation, largement influencée par les mutations spécifiques des gènes de la β -globine. Certaines mutations induisent une baisse de la production d'hémoglobine, tandis que d'autres mutations peuvent entraîner une quasi-absence d'hémoglobine fonctionnelle (**Bonello-palot *et al.*, 2016**).

En outre, la présence de variances dans les gènes de l' α -globine peut également influencer la gravité de la maladie en modifiant l'équilibre entre les chaînes protéiques α et β -globine, ce qui affecte la production d'une hémoglobine fonctionnelle (**Thein, 2017**).

Un autre facteur important est la capacité du patient thalassémique à produire de l'HbF à l'âge adulte. Dans certains cas, cette production peut compenser partiellement ou même totalement l'absence d'hémoglobine adulte, atténuant ainsi les symptômes de la maladie (**Bonello et Badens, 2011**).

De ce fait, la sévérité de la β -thalassémie dépend de la nature des mutations géniques impliquées, de l'interaction entre les gènes de la β et la α -globine, ainsi que de la capacité du corps à produire d'autres formes d'hémoglobine pour compenser les déficiences (**Wheetherall, 2001 ; Thein, 2008 ; Bonello et al., 2016**).

6. Facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes α et β

Il existe deux facteurs fondamentaux susceptibles d'influencer l'équilibre entre les chaînes α et β : d'une part, l'impact spécifique du type de mutation observé dans le gène *HBB*, et d'autre part, l'interaction avec l' α -thalassémie, tous deux ayant une incidence significative sur le déséquilibre des chaînes de globines.

6.1 Impact du type de mutation dans le gène *HBB*

Chez les individus atteints de β -thalassémie, la présentation clinique varie selon le type spécifique de mutation dans le gène *HBB*. Que ça soit chez les homozygotes pour une mutation spécifique ou chez les hétérozygotes composites, la sévérité de la maladie est déterminée par la nature et la combinaison des mutations observées dans le gène *HBB* (**Thein, 2004 ; Bonello et al., 2016**).

6.2 α -thalassémie et impact sur le déséquilibre des chaînes de globines

Lorsqu'une β -thalassémie coexiste avec une α -thalassémie, l'inactivation des gènes α -globine peut jouer un rôle crucial dans la correction du déséquilibre de synthèse des chaînes de globines. Cette correction vise à rétablir le rapport α/β des chaînes de globines, influençant ainsi la sévérité de la thalassémie. De ce fait, la gravité de la maladie est liée au degré de déséquilibre persistant entre les chaînes de globine α et β (**Kanavis, 2004 ; Bonello et al., 2016**).

7. Modulation de la sévérité par persistance d'HbF

Au fil du temps après la naissance, la production d'HbF diminue progressivement pour être remplacée par l'HbA. Toutefois, chez certains adultes, notamment chez ceux atteints de certaines maladies comme la β -thalassémie, la production d'HbF peut persister voire augmenter. Cette persistance peut engendrer des avantages en contribuant à compenser le déficit en hémoglobine adulte fonctionnelle (**Thein *et al.*, 2007**).

Certains facteurs génétiques modulent l'expression de l'HbF, indépendamment du locus β -globine. En effet, dans ce dernier, le polymorphisme XmnI dans le promoteur du gène *HBG2* (hémoglobine gamma-2) est responsable d'environ un tiers des variations du taux d'HbF chez les adultes sains, bien que son impact direct reste à être pleinement élucidé (**Sripichai et Fucharoen, 2016**).

Par ailleurs, des loci non liés au locus β -globine, tels ceux des régions Xp22 et 6q23, ont également été identifiés comme influençant le taux d'HbF. Ces loci contiennent des gènes tels que *HBSIL* (hémoglobine sous unité like 1) et *MYB* (avian myeloblastosis viral oncogene homolog oncogene) dans le domaine de liaison de l'ADN, qui jouent un rôle dans la régulation de l'HbF (**Bonello palot *et al.*, 2016**).

De plus, des SNP (*single nucleotide polymorphisme*) du gène *BCL11A* (*blood cell lymphoma/leukemia 11A*), en 2p15, ont été associés à des taux élevés d'HbF, constituant ainsi une potentielle cible thérapeutique pour moduler l'expression de l'HbF (**Sankaran *et al.*, 2008 ; Udaetal., 2008**).

CHAPITRE IV
DIAGNOSTIC ET
TRAITEMENTS

Le contrôle des thalassémies est un défi dans les régions où ces maladies sont courantes, nécessitant divers diagnostics et la génétique moléculaire en pratique clinique (**Karimi et al., 2014**).

1. Diagnostic biologique

Le diagnostic des thalassémies repose sur différentes méthodes :

- le diagnostic hématologique : le diagnostic hématologique de la β -thalassémie majeure se base sur un faible taux d'hémoglobine (<7g/dL) et une HME (hémoglobine corpusculaire moyenne) très réduite (<20pg). Le frottis sanguin révèle des changements morphologiques sévères des globules rouges, incluant une poikilocytose marquée et une présence accrue d'érythroblastes. Dans la forme classique, l'HbA est absente tandis que l'HbF représente 92-95 % de l'hémoglobine totale. Dans les formes causées par une double hétérozygotie β^0/β^+ , les taux d'HbA varient entre 10 et 30 %, et l'HbF entre 70 et 90 %. Par ailleurs, la thalassémie intermédiaire se caractérise par une concentration d'Hb comprise entre 7 et 10 g/dl, un MCV (volume corpusculaire moyen) compris entre 50 et 80 fl et une HME comprise entre 16 et 24 pg. En revanche, la thalassémie mineure présente une réduction du MCV et de la MCH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine), avec une augmentation du taux d'HbA2 supérieur 3,5 % mais une numération normale des globules rouges ;
- le diagnostic biochimique : chez un adulte en bonne santé, le taux d'HbF est généralement inférieur à 0,5 %, bien que des variations liées à l'âge et génétiques puissent exister. Une anémie microcytaire hypochrome associée à un taux d'HbF entre 5 et 80% suggère une β -thalassémie majeure, due à une répartition inégale de l'HbF dans les globules rouges ;
- le diagnostic clinique : la thalassémie majeure est généralement suspectée chez les enfants de moins de deux ans présentant une anémie microcytaire sévère, une légère jaunisse et une hépatosplénomégalie. Par contre, la thalassémie intermédiaire se manifeste à un âge plus avancé avec des symptômes similaires mais moins sévères. Les porteurs sont généralement asymptomatiques mais peuvent parfois présenter une légère anémie (**Brancaleoni et al., 2016 ; Shaukat et al., 2021 ; Terna et Ufelle, 2021**).

2. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal des grossesses à risque élevé consiste à analyser l'ADN extrait des cellules fœtales. Celles-ci sont obtenues par amniocentèse, généralement vers 15-18 semaines de grossesse ou par prélèvement de villosités choriales vers la 11^{ème} semaine. Les deux allèles responsables de la maladie doivent être identifiés avant d'effectuer le test prénatal. Des recherches sont en cours sur l'analyse des cellules fœtales dans le sang maternel et de l'ADN fœtal dans le plasma maternel pour détecter la mutation paternelle (Origa, 2017).

3. Approches thérapeutiques

3.1 Le traitement conventionnel

3.1.1 Transfusion sanguine

La thérapie transfusionnelle vise à corriger l'anémie, à supprimer l'érythropoïèse et à inhiber l'absorption intestinale du fer chez les patients non transfusés présentant une augmentation du taux de fer dans le sang. La décision de débiter les transfusions chez les patients atteints de thalassémie repose sur la présence d'une anémie sévère, soit une hémoglobine < 7g/dL pendant plus de deux semaines, en excluant d'autres causes comme les infections. Les transfusions sont généralement administrées toutes les 2-4 semaines dont la quantité dépend du poids du patient, de l'objectif de l'Hb et de l'hématocrite (Galanello et Origa, 2010).

3.1.2 Splénectomie

Dans la β -thalassémie, l'hypersplénisme peut se produire en raison de la destruction accrue des cellules dans la rate. La splénectomie est souvent réalisée pour améliorer la croissance, la qualité de vie et les niveaux d'hémoglobine chez ces patients. Cependant, elle comporte des risques d'infection, de septicémie et de complications vasculaires, limitant son utilisation à des situations cliniques spécifiques (Grech *et al.*, 2021).

3.1.3 Chélation du fer

La thérapie par chélation du fer vise à réduire les effets toxiques du fer lié à la non-transferrine (NTBI ; *non transferrin bound iron*). Trois chélateurs du fer sont approuvés aux États-Unis : la déféroxamine, le déférasirox et la déféripone. La déféroxamine est administrée par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée, tandis que la déféripone et le déférasirox sont pris par voie orale, adaptés également aux enfants. La déféripone est disponible en comprimés et en solutions, administrée trois fois par jour en tant qu'agent de deuxième ligne. Le déférasirox, sous forme de

comprimés dispersibles, pelliculés et de granulés, permet une chélation efficace avec une seule prise quotidienne (Khandros et Kwiatkowski, 2019).

3.2 Nouvelles approches thérapeutiques

La thalassémie majeure pourrait être traitée par greffe des cellules souches hématopoïétiques. Dans cette thérapie, des cellules souches hématopoïétiques sont prélevées chez des individus sains et transférées à des patients atteints de thalassémie. Lorsqu'un donneur compatible est disponible, la plupart des patients ayant une greffe de la fratrie avec HLA compatible atteignent un taux de survie de 80 %. Cependant, La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD ; *graft versus host disease*) est un problème majeur mais actuellement l'utilisation du sang du cordon ombilical est désormais une option envisageable (Fakhredinet *al.*, 2020 ; Shaukat *et al.*, 2021).

4. Inducteur de l'HbF

Des recherches sur la régulation de l'HbF ont stimulé le développement de médicaments inducteurs d'HbF en clinique. Une augmentation de la γ -globine peut améliorer la sévérité des β -thalassémies en équilibrant les chaînes α et β , liées à la gravité clinique. En 2007, une percée majeure a été réalisée dans la thérapie génique pour la β -thalassémie dans laquelle les cellules souches hématopoïétiques CD34+ (*cluster of differentiation 34+*) d'un patient ont été traitées avec un vecteur lentiviral. Ce dernier porte une version fonctionnelle du gène de la β -globine, permettant au patient de devenir indépendant des transfusions sans complications à long terme (Soni, 2017 ; Bonello-palo *et al.*, 2016).

5. Prévention et prise en charge

La β -thalassémie peut être évitée par l'identification du porteur, le diagnostic prénatal et le conseil génétique. Le diagnostic prénatal peut être effectué par prélèvement de villosités chorales à 11 semaines de grossesse ou par étude des gènes du fœtus vers 4-5 mois. Le sérum maternel peut être utilisé pour l'examen de l'ADN fœtal, et la recherche de cellules fœtales dans le sang maternel peut détecter les mutations paternelles. Les lymphocytes, les trophoblastes et les érythrocytes nucléés sont utilisés comme sources d'ADN fœtal. Plusieurs pays ont réussi à réduire le nombre d'homozygotes, notamment la Turquie, le Liban, l'Iran, le Canada, l'Égypte, la Malaisie, le Pakistan et la Chine (Shaukat *et al.*, 2021).

PARTIE PRATIQUE

PATIENTS
ET MÉTHODES

1. Patients

L'étude clinique entreprise, de type analytique et descriptive, a été menée au sein du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC)-Ibn Badis, pour une période de 2 mois (Février- Mars 2024).

La compilation des données concerne 71 sujets, diagnostiqués avec la β -thalassémie, reçus en 2018-2024 et répondent à nos critères d'inclusion et d'exclusion ci-après.

- Critères d'inclusion

Tout patient âgé entre 2 mois et 16 ans avec un diagnostic confirmé de β -thalassémie, suivis en consultation externe ou hospitalisés au service de pédiatrie.

- Critères d'exclusion

Tout patient avec des données cliniques incomplètes.

2. Méthodes

2.1 Collecte de données

A partir du dossier médical de chaque patient, une fiche de renseignements (Annexe 1) a été remplie afin d'examiner et d'analyser certains paramètres.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, enregistrant les informations démographiques (âge, sexe, etc.), les caractéristiques cliniques (phénotype de la maladie, sévérité des symptômes, etc.), les résultats de tests diagnostiques (électrophorèse de l'hémoglobine, analyse génétique, etc.), les traitements reçus, ainsi que les complications associées.

2.2 Analyses des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique (Excel). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives telles que les moyennes, les médianes, les écarts-types et les pourcentages.

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type, suivant les équations ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum n_i m_i / N$$

Sachant que :

\bar{X} : moyenne

m_i : médiane

n_i : effectif

N : effectif total

$$V = \sum (m_i - \bar{X})^2 / N ; \sigma = \sqrt{V}$$

Sachant que :

V : variance.

σ : écart type.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Pour approfondir les connaissances sur la maladie de la β -thalassémie chez l'enfant, cette étude est réalisée sur 71 dossiers médicaux, afin d'obtenir des informations analytiques et descriptives sur divers éléments en rapport avec cette pathologie chez des patients recrutés, entre 2018 et 2024, au niveau du service de pédiatrie du CHU Ibn Badis - Constantine.

1. Étude descriptive et analytique des facteurs de risque

Cette analyse vise à explorer les éventuelles relations entre la β -thalassémie chez les enfants et divers facteurs influençant l'évolution de la maladie, tels que l'origine des patients, le sexe, l'âge, les antécédents familiaux, la consanguinité, la zygosité (homozygotie et hétérozygotie), le taux d'hémoglobine, les pathologies associées, etc.

1.1 Répartition des patients selon l'âge

La distribution des patients selon l'âge est établie dans la figure 6.

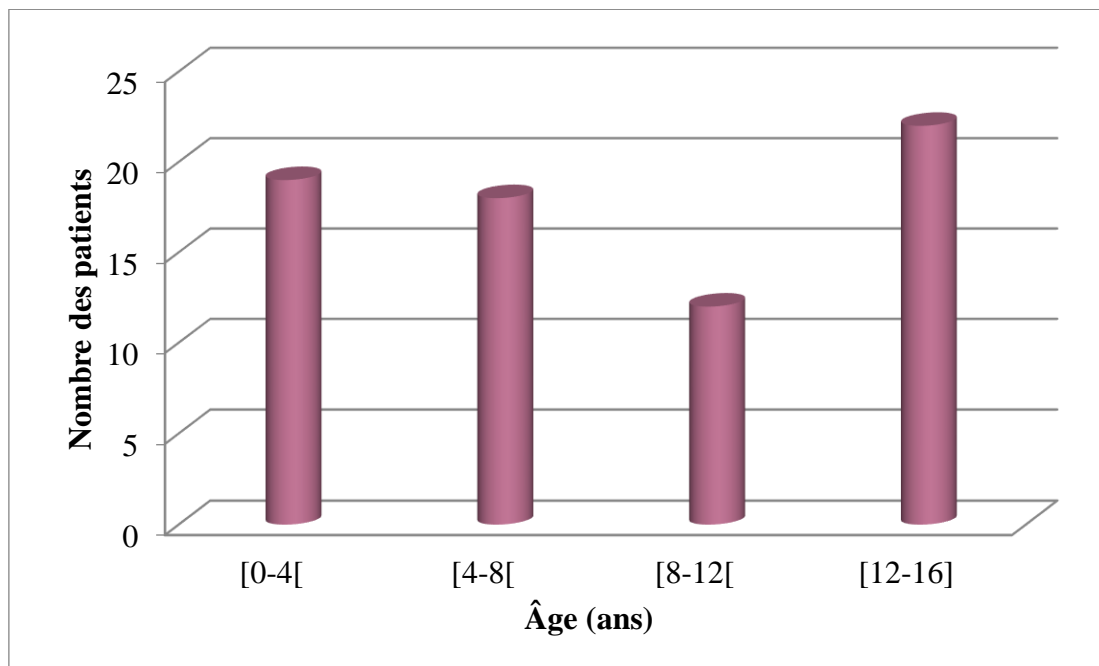


Figure 6. Répartition des patients selon l'âge.

La répartition des patients selon l'âge, révèle un âge moyen de $8,05 \pm 4,74$ ans, avec des extrêmes de 0 à 16 ans.

Les tranches d'âge les plus représentées sont [0-4[ans et [12-16]ans, avec 27 % (19 patients) et 31 % (22 patients), respectivement. La tranche d'âge suivante en termes de fréquence est celle de [4-8[ans, qui représente 25 % (18 patients). Enfin, la tranche d'âge de [8-12[ans est la moins représentée, avec seulement 17 % (12 patients).

Les résultats de cette investigation sont cohérents avec l'étude d'Abdaoui (2019), indiquant que 81 % des patients étaient âgés de 0 à 4 ans. Contrairement à nos observations, cette étude a révélé que seulement 6,88 % des patients étudiés étaient âgés de 4 à 12 ans.

Par ailleurs, nos résultats sont compatibles avec ceux obtenus par Belhadi (2017), au CHU de Batna, qui a mené une étude sur 10 patients et dans laquelle, elle a déduit que la majorité des patients étaient âgés de 12 à 22 ans et représentent 60 % de la cohorte (6 patients), tandis que 40 % (4 patients) étaient âgés de 8 à 12 ans. Il convient de noter cependant qu'aucun enfant âgé de 0 à 4 ans n'a été inclus dans cette étude.

En comparant les résultats de notre investigation avec ceux de Lahlou (2016) au Maroc, qui a mené une étude sur 40 patients, nous constatons une cohérence pour la tranche d'âge [4-8[ans avec un pourcentage de 25 %, et la tranche d'âge [8-12[ans avec un pourcentage de 20 %. Cependant, il existe une grande différence pour la tranche d'âge [0-4[ans, avec un pourcentage de 50 %, et la tranche d'âge [12-16[ans, qui représente seulement 5 % de la cohorte.

Il convient de noter que ces résultats sont spécifiques à la population étudiée, et les différences observées peuvent être influencées par des facteurs régionaux ou démographiques. Dans l'ensemble, notre étude confirme que la β -thalassémie affecte les enfants dès leur naissance, mais le diagnostic varie selon les tranches d'âge. Nous pouvons déduire qu'il existe une incidence significative dans la tranche d'âge de 0 à 4 ans, ce qui peut être attribué à la sensibilisation et à l'attention accrue des parents, tandis que la tranche d'âge la plus touchée semble être celle des enfants en âge scolaire, soit de 12 à 16 ans.

1.2 Répartition des patients selon le sexe

La répartition de la population d'étude selon le sexe est illustrée dans le diagramme ci-dessous (Figure 7).

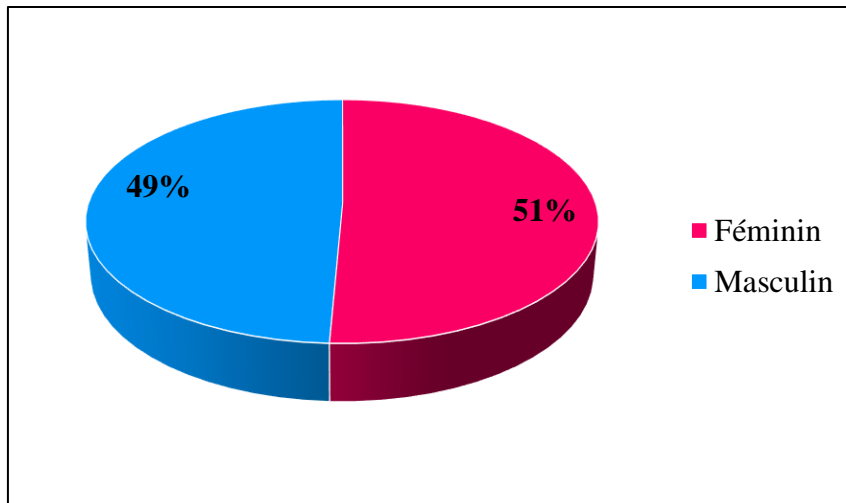


Figure 7. Répartition des patients β -thalassémie selon le sexe.

Les données de cette étude révèlent un léger déséquilibre dans la répartition des patients selon le sexe, avec une prédominance féminine représentant 51 % (36 patients) de la population étudiée par rapport aux 49% (35 patients) de patients de sexe masculin.

Ces résultats sur la répartition selon le sexe des enfants atteints de la β -thalassémie sont cohérents avec une étude menée par Abdaoui (2019), qui a enregistré une prévalence plus élevée de la β -thalassémie chez les filles par rapport aux garçons, soit 55% et 45 % de la population étudié, respectivement.

Une autre étude récente, similaire à la notre, réalisée par Arunthai et ses collaborateurs (2024) en Thaïlande, portant sur 255 patients, a révélé qu'il existe un pourcentage important de filles, soit 68,6 % (175 patientes) par rapport aux garçons qui représentaient 31,2 % (80 patients) de la cohorte.

Cependant, ces résultats sont également conformes à certaines études menées dans des pays voisins. Au Maroc, par exemple, l'équipe de Dahmani en 2017, a enregistré 179 garçons (33 %) et 200 filles (47 %) atteints de la β -thalassémie. Ces similitudes suggèrent une tendance régionale dans la répartition selon le sexe des patients atteints de β -thalassémie, ce qui soulève des questions intéressantes sur les facteurs génétiques, environnementaux et socioculturels qui pourraient influencer cette répartition.

1.3 Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe

Les variations de prévalence entre les deux sexes à travers différentes tranches d'âge est rapporté ci-dessous (Figure 8).

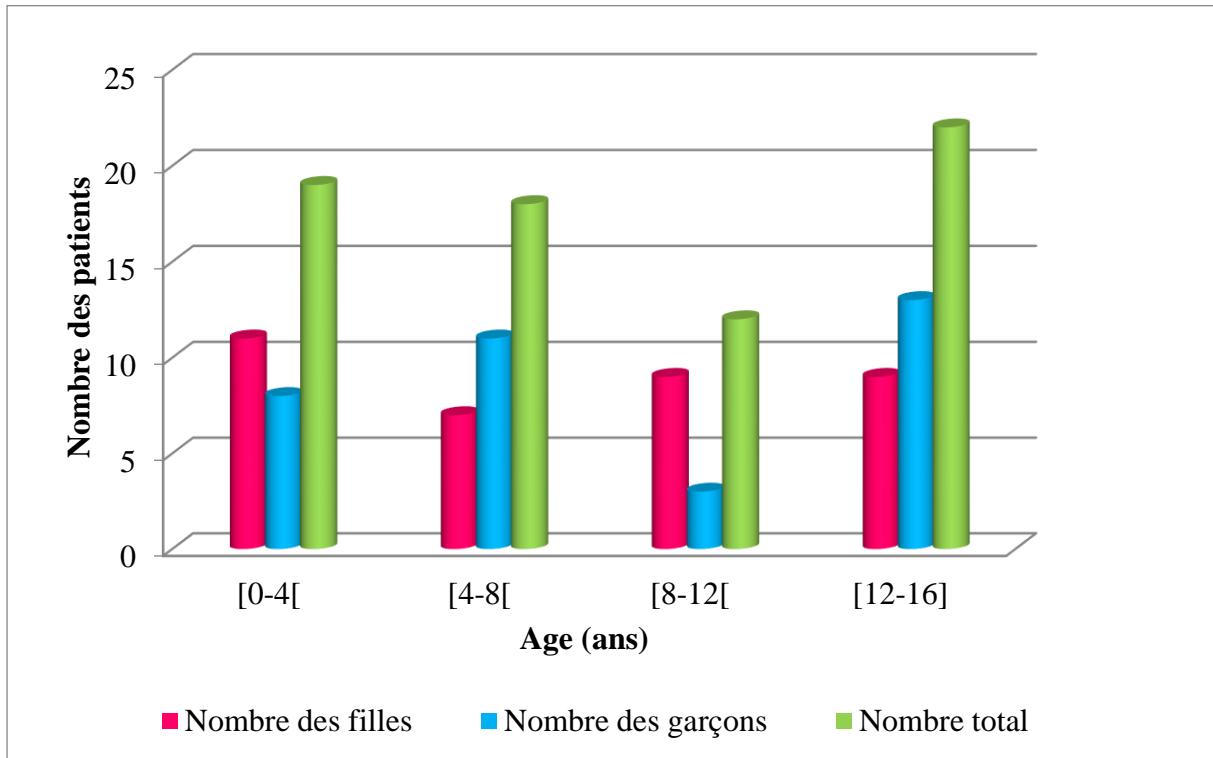


Figure 8. Répartition des patients selon l'âge en fonction du sexe.

Les résultats de cette investigation indiquent que dans la tranche d'âge de [0-4[ans, nous avons identifié 19 patients, parmi lesquels 11 sont des filles et 8 sont des garçons. Par contre, pour la tranche d'âge de [4-8[ans, nous avons recensé 18 patients, dont 7 sont des filles et 11 sont des garçons. Dans la tranche d'âge [8-12 [ans, nous avons trouvé 12 patients, avec une prédominance de 9 filles par rapport à 3 garçons. Enfin, dans la tranche d'âge [12-16]ans, nous avons observé 22 patients, parmi lesquels 9 sont des filles et 13 sont des garçons.

1.4 Répartition des patients selon la région

La répartition des patients selon leurs régions d'origine est établie dans la figure ci-dessous (Figure 9).

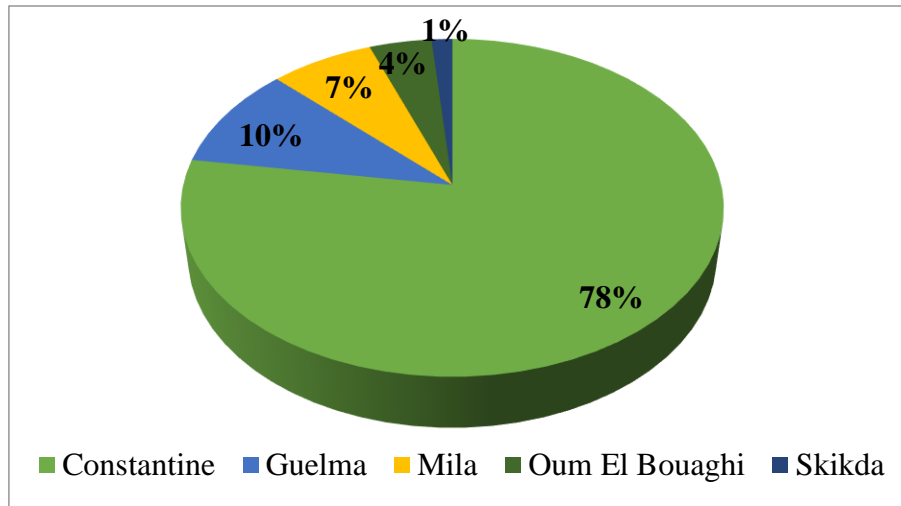


Figure 9. Répartition des patients en fonction de la région.

Dans cette étude, nous observons une prévalence élevée de la β -thalassémie chez les enfants résidant dans la région de Constantine, représentant 78 % de la population d'étude (55 patients). En revanche, la wilaya de Guelma présente des proportions moins élevées, avec une fréquence de 10 % (7 patients) ainsi que la wilaya de Mila indiquant également une prévalence relativement basse de 7 % de la cohorte (5 patients). Par contre, la région d'Oum El Bouaghi présente une fréquence plus faible de 4 %, avec seulement 3 enfants atteints, tandis que Skikda affiche le pourcentage le plus bas, avec 1 % représenté par un seul patient.

Les travaux effectués par Abdaoui, CHU Dorban d'Annaba, en 2019 sur 119 patients ont révélé une distribution prédominante de la β -thalassémie dans certaines régions par rapport à d'autres. Cette étude a souligné que 56,66 % des patients résidaient à Annaba, 23,33 % dans la région de Guelma et 20 % à El Tarf. Ces différences régionales observées dans cette investigation sont cohérentes avec les variations de distribution des patients notées dans notre propre population étudiée.

Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance continue des enfants atteints de la β -thalassémie et la nécessité de mettre en place des mesures préventives adaptées à chaque région afin de prévenir l'augmentation de la prévalence de cette pathologie dans des zones spécifiques de l'Algérie. Une approche proactive et ciblée peut contribuer à améliorer la prise en charge des patients et à réduire l'impact de la β -thalassémie sur la santé publique dans le pays.

1.5 Répartition des patients selon le milieu de vie

La répartition des patients selon le milieu de vie est démontrée dans la figure 10.

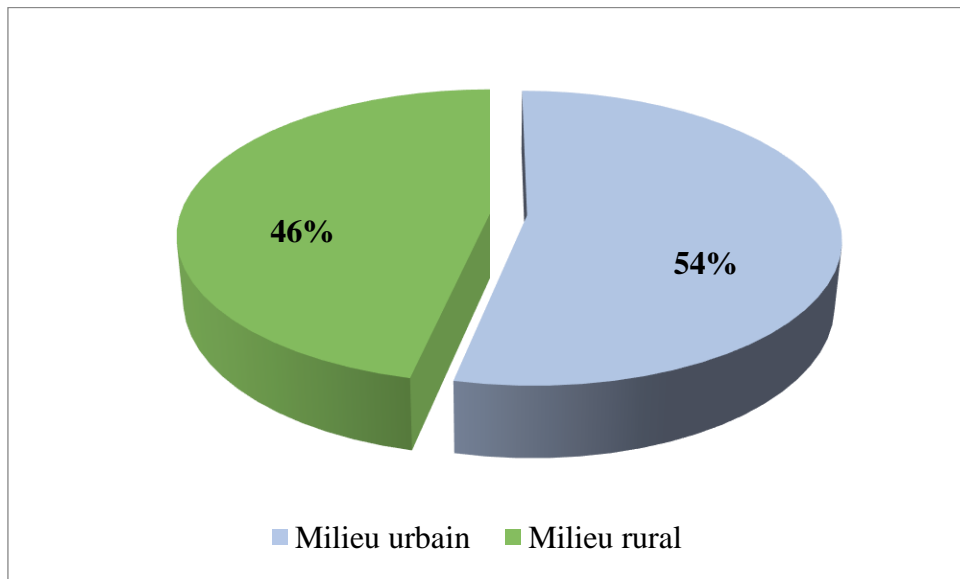


Figure 10. Répartition des patients selon le milieu de vie.

Dans cette étude, nous observons qu'une grande proportion des patients, soit 54 % (38 patients), réside en milieu urbain, tandis que 46 % (33 patients) vivent en milieu rural.

Contrairement à nos résultats, l'étude d'Abdaoui a noté en 2019 que la majorité des patients vivent en milieu rural (58,06 %), tandis que 41,94 % résident en milieu urbain.

D'autres travaux scientifiques réalisés en Tunisie, par Rhomdane (2014), portant sur 26 patients, ont montré également des résultats contraires aux nôtres. Selon cette investigation, 62,9 % de l'échantillon étudié (18 patients) vivent en milieu rural et 37,5 % (8 patients) habitent en milieu urbain.

Dans notre étude, l'existence d'une grande portion des malades habitant le milieu urbain peut confirmer le facteur de migration des populations des zones rurales vers les villes. Cette migration peut entraîner une concentration de personnes porteuses des variants pathogènes, notamment ceux liés à la maladie comme le gène de la β -globine, dans les environnements urbains.

1.6 Répartition des patients selon la consanguinité

La distribution des enfants β -thalassémique nés de mariages consanguins est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 11).

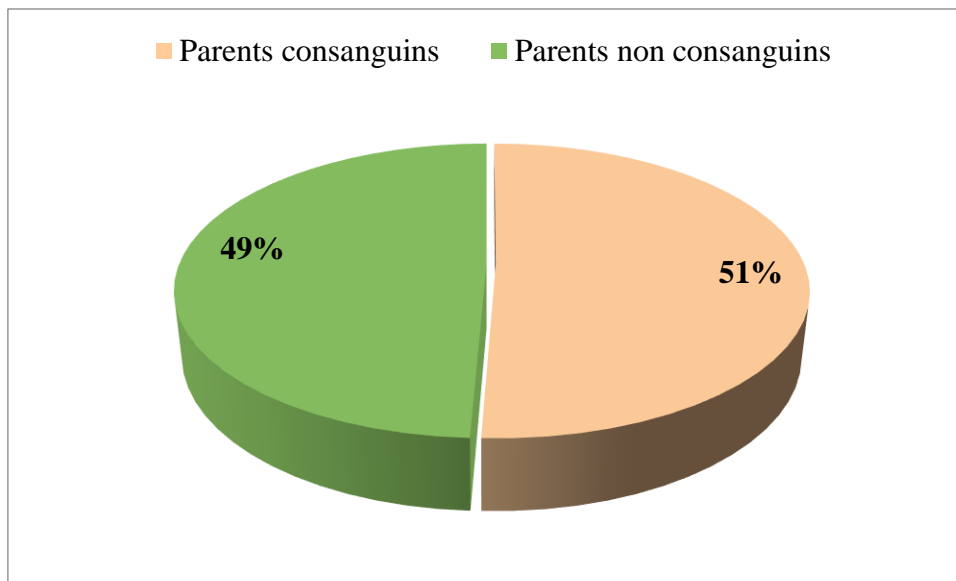


Figure 11. Répartition des patients selon la consanguinité.

Dans la section consacrée à la répartition des patients selon la consanguinité, nos résultats indiquent une distribution presque égale entre les patients provenant de parents consanguins et ceux provenant de parents non consanguins. En effet, 51 % de la cohorte (36 patients) sont issus de mariages consanguins, tandis que 49 % (35 patients) sont issus de mariages non consanguins.

Contrairement à notre étude, l'étude réalisée par Abdaoui (2019), sur une population plus large, a constaté que seulement 44 % des patients étaient issus de mariages consanguins, tandis que 66% provenaient de mariages non consanguins.

En revanche, l'étude menée par Lahlou en 2016 est cohérente avec nos résultats, montrant une prédominance de patients issus de parents consanguins avec une fréquence de 52,5 % (21 patients), contre 47,5 % (19 patients) issus de parents non consanguins.

La distribution équilibrée des patients recrutés dans notre étude souligne l'importance de comprendre l'influence de la consanguinité sur l'occurrence de la β -thalassémie chez les enfants. Cela met en évidence le besoin de stratégies de prévention et de sensibilisation adaptées à la population algérienne, qui est connue pour son taux élevé de mariages consanguins.

1.7 Répartition selon les antécédents familiaux

La collecte et l'analyse des informations à partir des formulaires de renseignements construits au cours de cette étude nous ont permis de catégoriser les patients en fonction de la présence d'antécédents familiaux de la β -thalassémie (Figure 12).

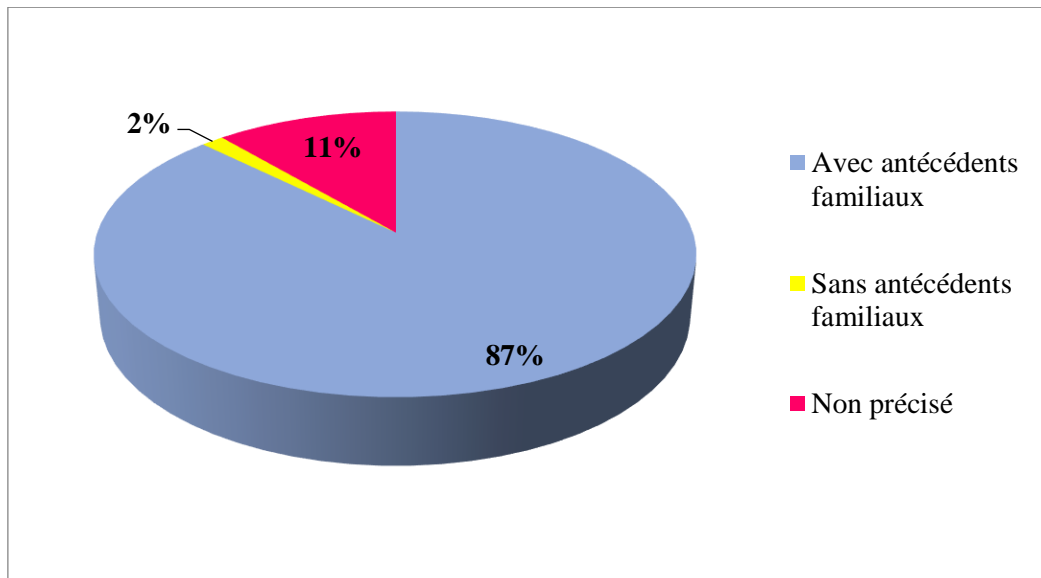


Figure 12. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Nos résultats révèlent que 87 % (62 patients) de la population d'étude présentent des antécédents familiaux liés à la β -thalassémie, tandis que seulement 2 % (1 patient) ne présentent aucun antécédent familial de cette maladie. En revanche, 11 % (8 patients) n'ont pas précisé avoir des cas de β -thalassémie dans leurs familles.

Cette répartition souligne l'importance des antécédents familiaux dans l'évaluation du risque et dans la compréhension de la prévalence de la β -thalassémie au sein des familles touchées.

En comparant nos résultats avec ceux de l'étude menée par Abdaoui (2019), signalant que 51,66 % des patients avaient des antécédents familiaux de β -thalassémie ou des cas similaires, et que 48,33 % n'avaient pas d'antécédents familiaux, nous concluons une cohérence avec les données de notre cohorte.

En revanche, une autre étude menée en Tunisie par Barouni et ses collègues (2017) sur 159 patients β -thalassémiques a montré des résultats contraires. Selon cette étude, seulement 37,1 % des patients avaient au moins un frère ou une sœur atteints par la même maladie.

2. Etude descriptive et analytique du profil biomédical

Cette section se consacre à une analyse détaillée du profil biomédical des patients inclus dans notre étude. L'objectif est de décrire les caractéristiques biologiques et cliniques des patients atteints de bêta-thalassémie, en se basant sur des paramètres tels que les taux d'hémoglobine, de ferritine, et d'autres marqueurs hématologiques pertinents.

2.1 Répartition des patients selon la zygosité

La répartition des patients selon la zygosité de la β -thalassémie est démontrée dans le diagramme ci-après (Figure 13).

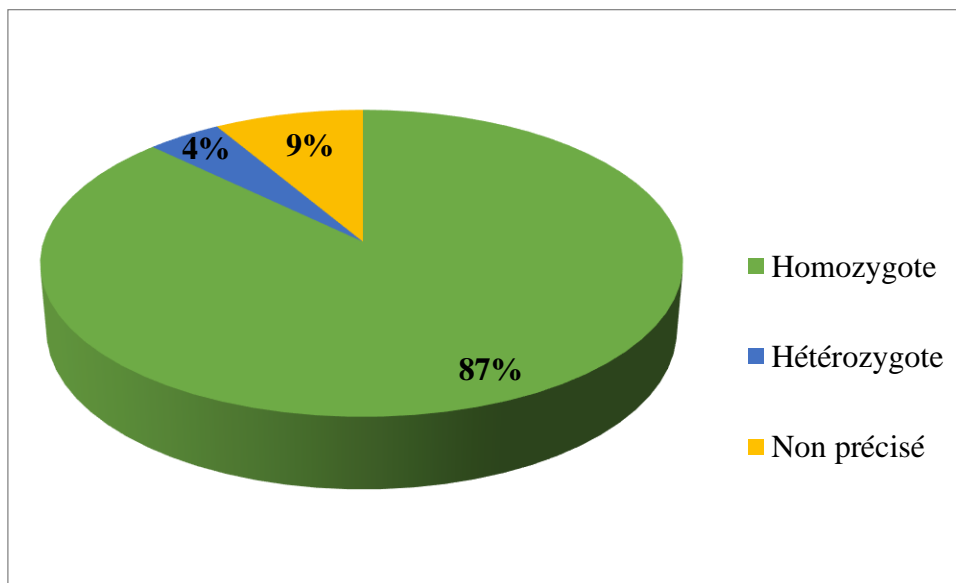


Figure 13. Répartition des patients selon la zygosité de la β -thalassémie.

Nos résultats indiquent que 87 % des patients (61 enfants) sont homozygotes pour la β -thalassémie, tandis que 4 % des patients (3 enfants) sont hétérozygotes. Par ailleurs, pour une part significative de 9 % (6 patients) la zygosité n'a pas été déterminée.

Cette répartition met en évidence une prédominance de l'homozygotie dans notre population étudiée, suggérant une transmission autosomique récessive de la maladie. L'identification de l'homozygotie et de l'hétérozygotie chez les patients atteints de β -thalassémie révèle une importance cruciale dans la gestion de la maladie et dans la planification des interventions thérapeutiques.

Parallèlement à nos constatations, l'étude établie par Abdaoui (2019) a révélé que 58,33 % des patients présentaient une β -thalassémie homozygote, tandis que 41,67 % étaient atteints de β -thalassémie hétérozygote.

Nos résultats contrastent nettement avec ceux obtenus au CHU de Blida par Oukid et ses collègues en 2022, qui ont mené une étude sur 214 patients. Dans cette étude, 85 % (182 patients) de la cohorte présentaient une β -thalassémie hétérozygote, tandis qu'une minorité de 15 % (32 patients), avaient une β -thalassémie homozygote.

De plus, une étude réalisée en 2016 par Lahlou, sur une population marocaine incluant 40 patients, a montré des résultats contraires aux nôtres. Selon cette étude, 60 % de la cohorte (24 patients) avaient une forme hétérozygote de la maladie, tandis que 40 % (16 patients) présentaient une β -thalassémie homozygote.

2.2 Répartition des patients selon le type de β -thalassémie

La distribution des patients selon le type de β -thalassémie est démontrée dans la figure 14.

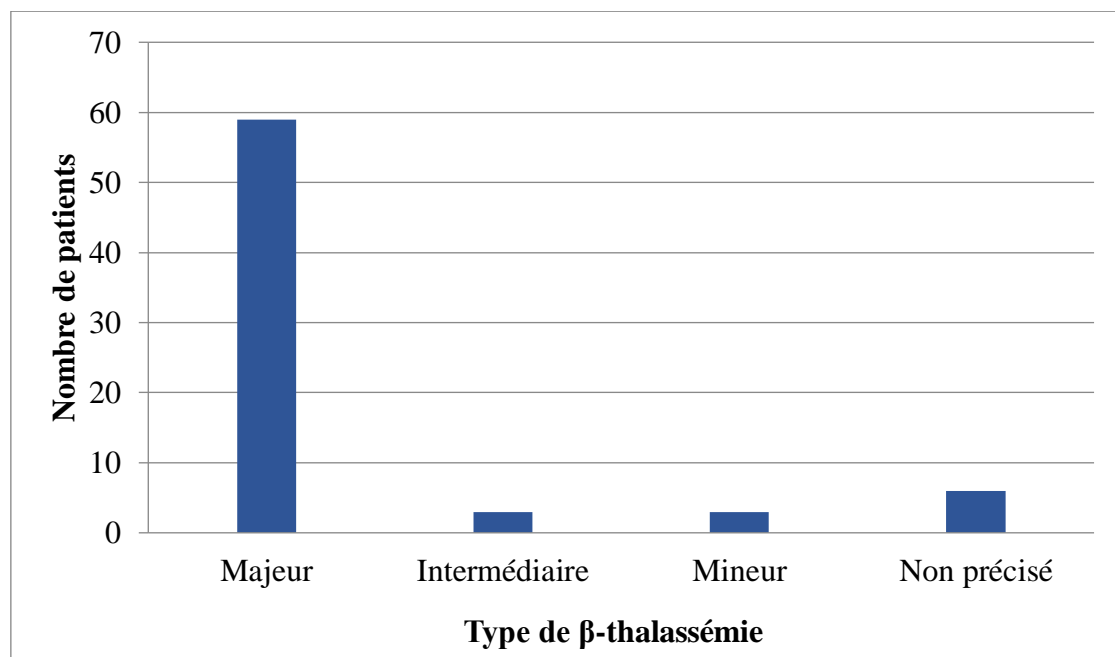


Figure 14. Répartition des patients selon le type de β -thalassémie.

Les données de cette étude indiquent une prédominance de patients présentant une β -thalassémie majeure, représentant 83,1 % (59 patients) de l'échantillon étudié. En comparaison, les formes mineure et intermédiaire de la β -thalassémie sont beaucoup moins fréquentes, chacune représentant seulement 4,22 % de la cohorte (3 patients). Par ailleurs, le type de β -thalassémie demeure non spécifié chez les 8,46% restants (6 patientes).

Une étude réalisée par l'équipe de Zahir en 2019, sur 66 patients tunisiens a révélé des résultats différents: 62,2 % de la population étudiée (41 patients) présentaient une β -thalassémie mineure, 27,27 % (18 patients) présentaient une β -thalassémie majeure, et seulement 10,61 % (7 patients) ont une β -thalassémie intermédiaire.

Ces variations peuvent être attribuées à divers facteurs tels que les différences génétiques, les pratiques de dépistage et les programmes de santé publique en Algérie. Ces éléments influencent la répartition et la prévalence des différents types de β -thalassémie au sein des populations étudiées.

2.3 Répartition des patients selon le groupe sanguin

Le groupe sanguin devient important lors des transfusions sanguines, assurant ainsi la compatibilité entre le sang du donneur et celui du receveur, afin d'éviter toute réaction immunitaire indésirable.

La répartition des patients selon les groupes sanguins est illustrée dans la figure 15.

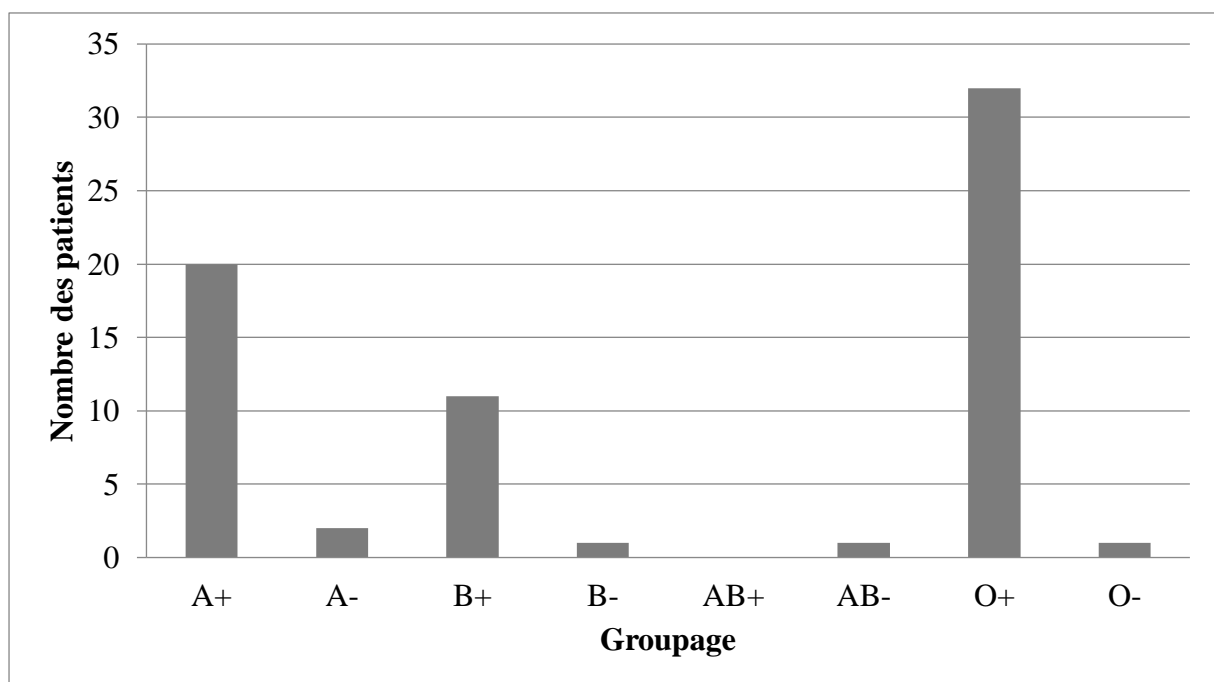


Figure 15. Répartition des patients selon les groupes sanguins.

Les résultats de cette investigation montrent une prédominance du groupe sanguin O⁺ avec 45 % (32 patients) de la population étudiée, suivi du groupe sanguin A⁺, représentant 28 % des enfants atteints (20 patients). Le groupe sanguin B⁺ est présent chez 15,5 % (11 patients). En revanche, le groupe sanguin A⁻ est rare, avec seulement 2,8 % (2 patient). Les groupes sanguins O⁻ et AB⁻ et B⁻ sont extrêmement rares, chacun représentant seulement 1,5 % de la population étudiée, avec un seul patient pour chaque groupe. Les données de cette étude mettent en évidence une variation significative dans la distribution des groupes sanguins parmi les patients atteints de β -thalassémie.

Cette variation dans les groupes sanguins et la prédominance des rhésus positifs, tels que O⁺, B⁺, et A⁺, peut être influencée par des facteurs tels que l'hérédité et la répartition génétique au sein de cette population. Il est également important de prendre en compte les migrations, et les pressions sélectives dans différentes régions, y compris l'endogamie, qui peuvent contribuer à ces variations.

En effet, nos résultats sont cohérents avec ceux de l'étude réalisée par Lahlou au Maroc en 2016 sur 40 patients. Cette étude a également montré que le groupe sanguin O⁺ était dominant avec un pourcentage de 45 %, suivi par le groupe A⁺ à 30 % et le groupe B⁺ qui a représenté 25 % de l'échantillon étudié.

2.4 Répartition des patients selon le taux des hématies

La répartition des patients selon le taux d'hématies est présentée dans la figure ci-après (Figure 16). Sachant que le nombre des hématies chez l'enfant, selon l'OMS est de 4 à $5,2 \times 10^6 \mu\text{L}$.

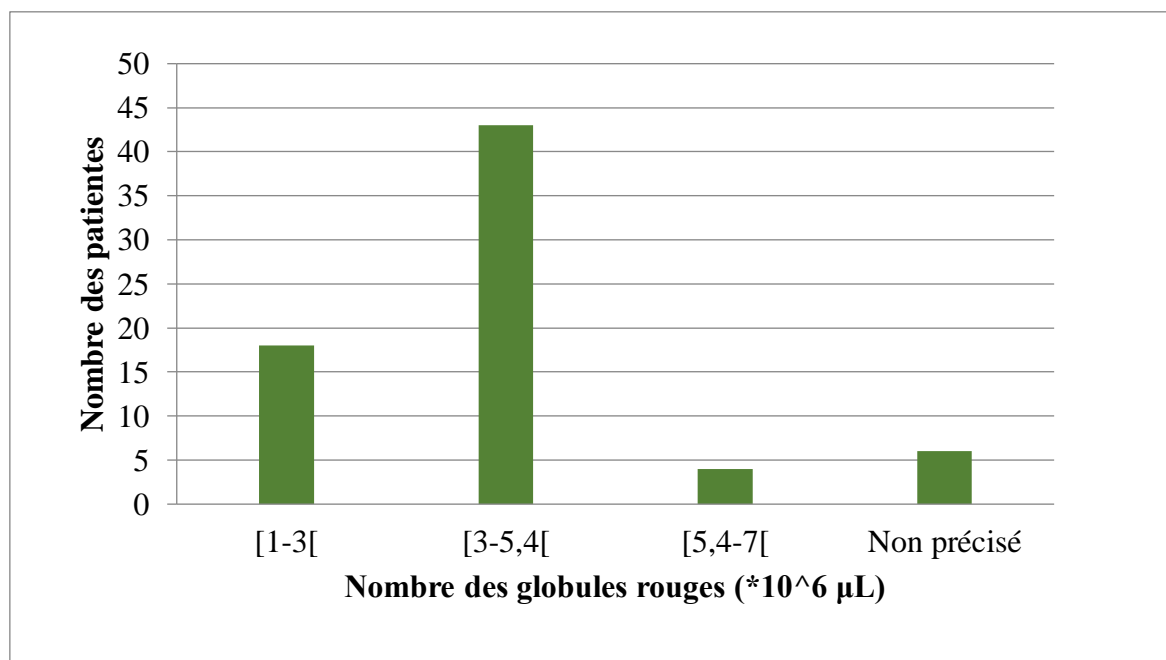


Figure 16. Répartition des patients selon le taux des globules rouges.

Dans notre série, une variation significative du nombre d'érythrocytes parmi les patients est observée : 60,56 % des enfants affectés (43 patients) affichent une concentration d'hématies dans le sang comprise entre 3 et 5,4 millions/mm³, 25,35% (18 patients) de l'échantillon présentent une concentration de globule rouge située entre 1 et 3 millions/mm³, tandis qu'une très faible portion, soit 5,64% (4 patients), montre une concentration d'érythrocyte variant

entre 5 et 4,7 millions/mm³. Toutefois, aucune information concernant la quantification des érythrocytes n'a été consignée chez 8,45% (6 patients) de l'échantillon étudié.

Notre étude est en concordance avec celle réalisée par Abidat et ses collègues (2016) au CHU de Blida, portant sur 1211 patients. Leurs résultats indiquent que la majorité des enfants présentaient une concentration moyenne d'érythrocytes de 5,2 millions/mm³.

Notre investigation est en accord avec celle réalisée par Belhadi (2017), qui a mené une recherche sur 19 patients au CHU de Batna. Les résultats de cette étude indiquent que la majorité des enfants présentaient une concentration moyenne d'érythrocytes de 3,08 millions/mm³.

2.5 Répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine

La répartition des patients selon la variation de taux de l'hémoglobine est illustrée dans la figure 17. Il convient de noter que les normes de taux d'hémoglobine établies par l'OMS présentent des variations en fonction de l'âge : 13,5 à 20 g/dL pour les nouveau-nés, 10 à 18 g/dL pour les bébés de 1 à 2 mois, 9,5 à 14 g/dL pour ceux de 2 à 6 mois, 10,5 à 13,5 g/dL pour les enfants de 6 mois à 2 ans, 11,5 à 13,5 g/dL pour ceux de 2 à 6 ans et 11,5 à 15,5 g/dL pour les enfants de 6 à 12 ans.

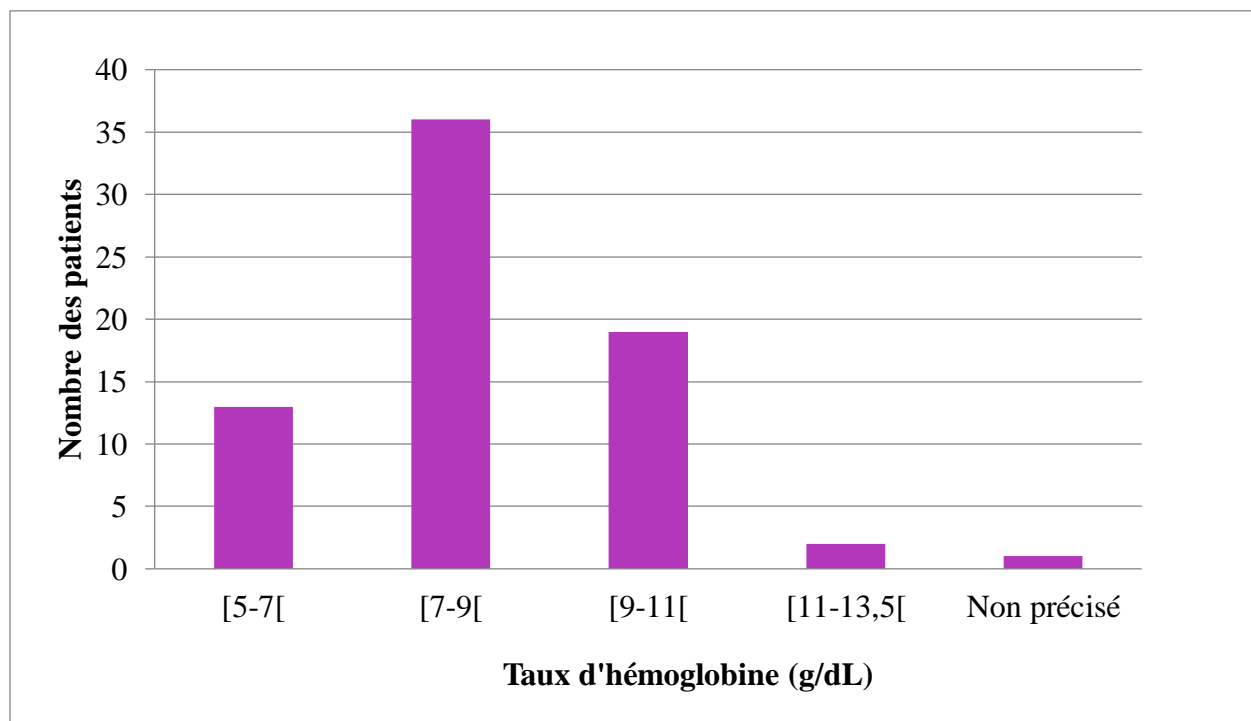


Figure 17. Répartition des patients selon les taux d'hémoglobine.

Dans l'étude réalisée, la gamme des taux d'hémoglobine varie entre 5,2 et 13,4 g/dL, avec une moyenne de 8,23 g/dL. Un pourcentage significatif de la population étudiée, soit 18,3 % (13 patients), a un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dL. En revanche, la majorité des patients, soit 50,7 % (36 patients), présentent des taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g/dL. De plus, un taux d'hémoglobine de 9 à 10 g/dL est relevé chez 26,77 % (19 patients) de la cohorte. Seuls 2,82 % de l'échantillon étudié (2 patients) ont un taux d'hémoglobine considéré comme normal, c'est-à-dire compris entre 11 et 13,5 g/dL. En revanche, 1,41% (1 patient) ne présentent pas d'information précise sur le taux d'hémoglobine.

Une étude récente menée par Arunthai et ses collaborateurs (2024) en Thaïlande, portant sur 255 patients, a révélé des résultats cohérents avec notre étude. Ils ont constaté que 60,7 % de la population d'étude, soit 155 patients, présentaient un taux de l'hémoglobine bas, inférieur à 7 g/dL, tandis que 39,9 % des patients avaient un taux d'hémoglobine élevé, supérieur à 7 g/dL.

Par ailleurs, une autre étude réalisée en Tunisie par Rhomdane (2014), auprès d'un échantillon de 26 patients, a rapporté une moyenne de l'hémoglobine de 7,9 g/dL, s'approchant ainsi de manière significative de la moyenne de 8,23 g/dL observée dans notre étude.

2.6 Répartition des patients selon le taux de MCV

La répartition des patients selon le taux de MCV, soit la taille moyenne des globules rouges, est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 18).

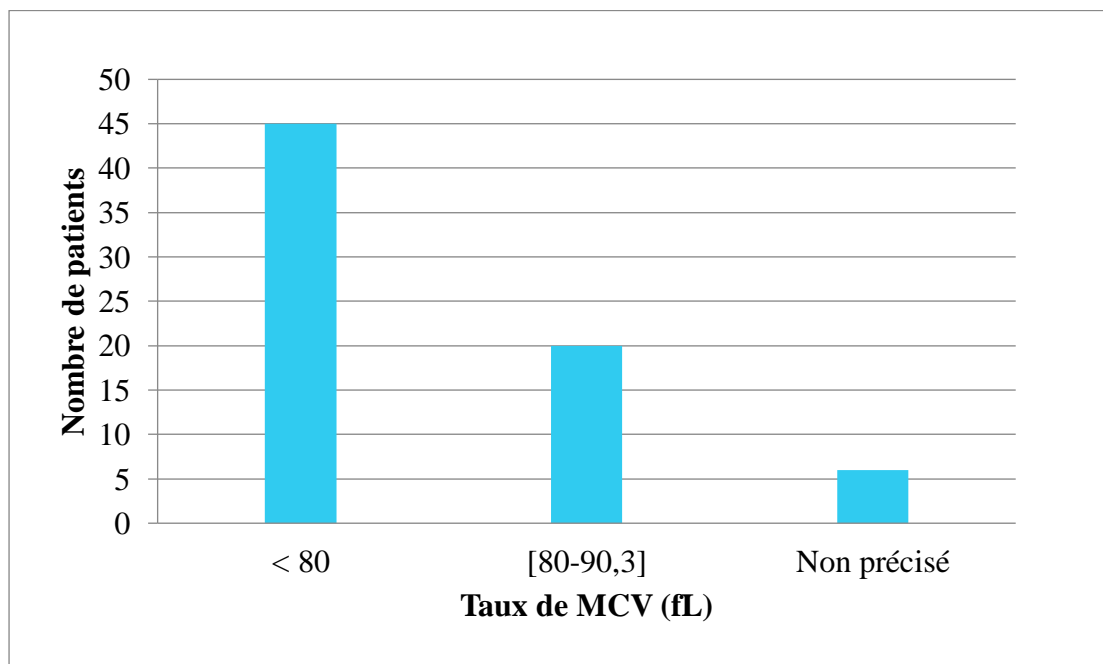


Figure 18. Répartition des patients selon le taux de MCV.

Dans notre population d'étude, nous avons constaté que la majorité des enfants atteints (45 patients, soit 63,38 %) ont un MCV inférieur à 80 fL. En revanche, 28,17 % de la cohorte (20 patients) présentent un MCV normal, compris entre 80 et 90,3 fL. Néanmoins, aucune donnée précise sur le taux de MCV n'a été documentée chez 8,45% (6 patients) de l'échantillon examinés.

Nos résultats sont cohérents avec ceux obtenus par Zahir (2019) en Tunisie, qui a mené une étude sur 66 patients et a révélé que la majorité d'entre eux avaient un VGM (volume globulaire moyen) inférieur à 70 fl.

Ces conclusions sont en accord avec les résultats de l'étude menée par Lahlou (2016) au Maroc, qui a mis en évidence que la plupart des patients présentaient un MCV compris entre 27,3 et 82,8 fL.

Ces constatations confirment que la diminution de la synthèse de la β -globine induit une réduction de la taille des globules rouges, ce qui se traduit par une diminution du MCV, caractéristique de la β -thalassémie.

2.7 Répartition des patients selon le taux de CCMH

La répartition des patients selon le taux de CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 19).

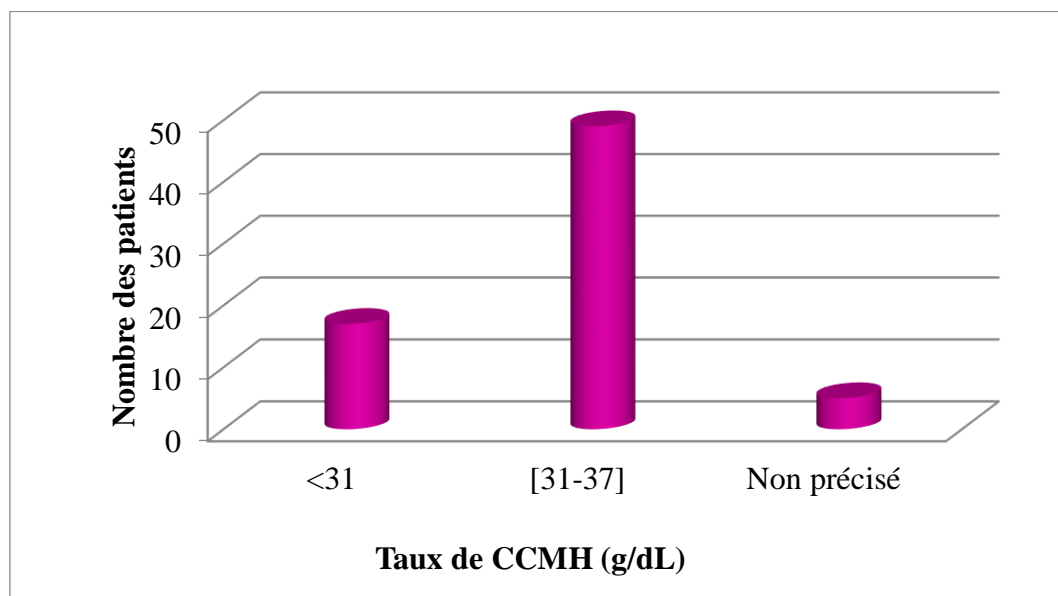


Figure 19. Répartition des patients selon le taux de CCMH.

Chez la majorité des patients, soit 69 % (49 patients), le taux de CCMH est dans les normes (31-37g/dL). En revanche, 24 % (17 patients) de la population étudiée présentent un taux de

CCMH inférieur à 31 g/dL. Chez 7 % (5 patients), les valeurs de CCMH n'ont pas été mises en évidence.

Cette réduction de l'hémoglobine dans les globules rouges influe sur leur concentration, ce qui explique les valeurs réduites observées.

2.8 Répartition des patients selon le taux de ferritinémie

Les variations de taux de ferritinémie sont indiquées dans la figure suivante (Figure 20).

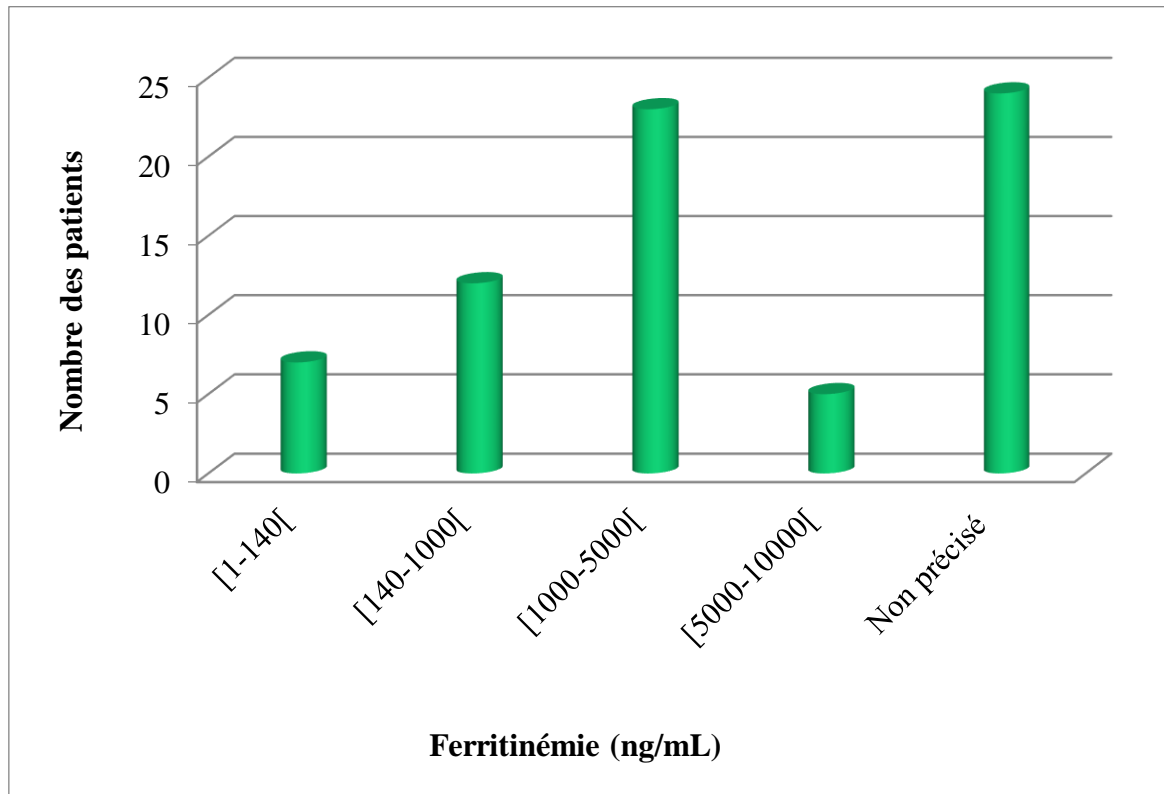


Figure 20. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie.

Les résultats de notre étude dévoilent une diversité dans la répartition des taux de ferritine dans le sang au sein de notre population. Seuls 9,80 % des individus de l'échantillon (7 patients) affichent des niveaux inférieurs à 140 ng/mL. La majorité, soit 32,4 % (23 patients), présentent des taux compris entre 1000 et 5000 ng/mL. Une autre tranche, représentant 17% des enfants étudiés (12 patients), montre des taux variant entre 140 et 1000 ng/mL. Une très faible portion de 7 % (5 patients) enregistre des taux élevés, situés entre 5000 et 10000 ng/mL. En revanche, le taux de ferritine n'a pas été mentionné pour les 33,8 % de la population d'étude, (24 patients). Ces données mettent en lumière la diversité des niveaux de surcharge en fer au sein de notre échantillon.

Nos résultats sont en accord avec ceux d'une étude menée par Lahlou (2016) au Maroc sur 40 patients. Cette investigation a révélé que 35 % (14 patients) avaient un taux de ferritine supérieur à 240 ng/mL, tandis que 5 % (2 patients) avaient un taux inférieur à 12 ng/mL. Chez 57,6 % (23 patients) de la cohorte, le taux de ferritine était normal, compris entre 12 et 240 ng/mL.

Une autre étude réalisée par Rhomdane (2014) en Tunisie a montré que la plupart des 26 patients étudiés avaient un taux de ferritine élevé, avec une moyenne de 3071,5 ng/mL, ce qui est cohérent avec nos observations.

Nos résultats s'alignent également avec ceux d'une étude récente menée par Arunthai et ses collaborateurs (2024) en Thaïlande, portant sur 255 patients. Leur investigation a révélé que 79,7 % de la population étudiée, soit 202 patients, présentait un taux de ferritine inférieur à 2500 ng/mL, tandis qu'une minorité de 20,3 % des patients, soit 53 au total, affichait un taux élevé de ferritine, supérieur à 2500 ng/mL.

Les informations indiquent que la dégradation accélérée des globules rouges associée à la β -thalassémie provoque une augmentation de la libération de fer dans le sang, ce qui conduit à des concentrations élevées de ferritine. Cette constatation met en lumière l'importance des transfusions sanguines régulières pour contrôler cet excès de fer.

3. Etude descriptive et analytique des traitements et prises en charge

Cette section se focalise sur l'analyse des différents traitements et modalités de prise en charge appliqués aux patients atteints de bêta-thalassémie dans notre étude. L'objectif est de fournir une vue d'ensemble des protocoles thérapeutiques employés, tels que les transfusions sanguines, la chélation du fer, et l'utilisation de médicaments spécifiques.

3.1 Répartition des patients selon les modalités thérapeutique

La distribution des patients en fonction du traitement administré est décrite dans le diagramme ci-dessous (Figure 21), détaillant ainsi la diversité des modalités thérapeutiques employées au sein de l'échantillon étudié.

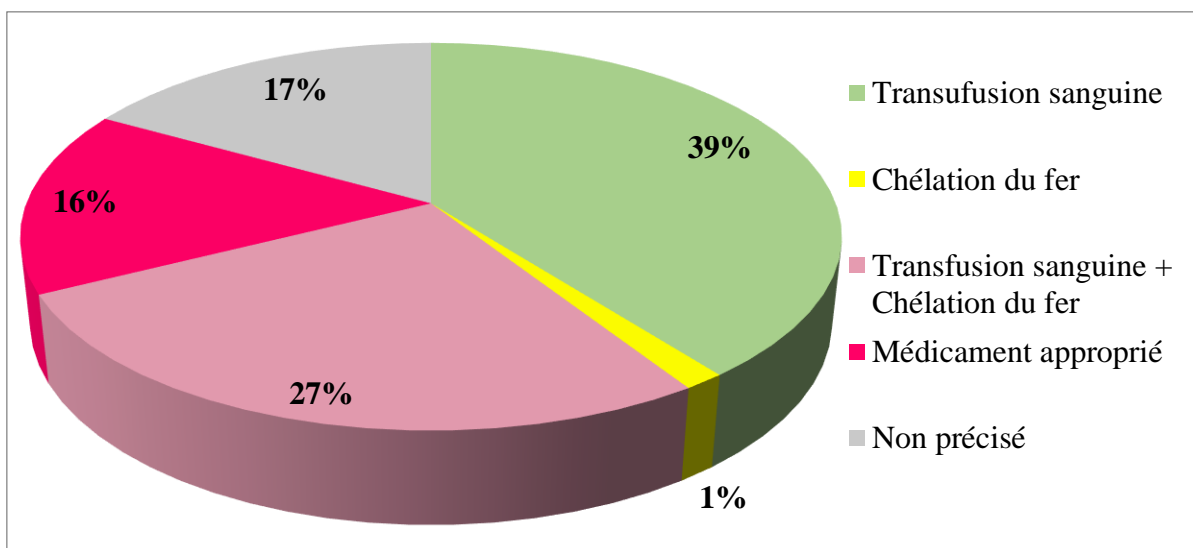


Figure 21. Répartition des patients selon le traitement utilisé.

Dans la population d'étude, la prise en charge de la β -thalassémie varie principalement en fonction de la gravité de la maladie. Ainsi, 39 % de la cohorte (28 patients) reçoivent uniquement des transfusions sanguines. Un seul patient (1%) suit une thérapie de chélation de fer sans nécessiter de transfusions. Par ailleurs, 27% de la population d'étude (19 patients) bénéficient d'un traitement combinant transfusion sanguine et chélation du fer. Enfin, 15% des patients (11 patients) sont traités par des médicaments spécifiques. Cependant, la modalité thérapeutique demeure non spécifiée chez les 17 % restants (12 patients).

Une étude antérieure réalisée au Maroc par Lahlou en 2016 a indiqué que 60 % des patients étaient soumis à des transfusions sanguines, ce qui est conforme à nos constatations. De même, une minorité de participants, représentant 30 % de l'échantillon, suivaient une thérapie de chélation du fer, ce qui corrobore nos observations.

Une autre étude récente, menée en Thaïlande par Arunthai et ses collaborateurs (2024), portant sur 255 patients, a souligné que 58,6 % de la population étudiée (149 patients) était des enfants traités par des transfusions sanguines, ce qui est en accord avec les données de notre investigation.

Les variations dans les traitements observées peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la sévérité de la maladie, le type de mutation génétique, et la disponibilité des ressources médicales dans l'établissement. De plus, certains patients choisissent leur traitement en fonction de leurs préférences personnelles.

3.2 Répartition des patients selon l'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse de l'hémoglobine est une technique essentielle pour le diagnostic et la classification des différentes formes de β -thalassémie. Elle permet de séparer et de quantifier les différentes fractions d'hémoglobine, telles que HbA, HbA₂, et HbF, fournissant ainsi des informations cruciales sur le type et la sévérité de la maladie.

3.2.1 Taux de l'HbA₂

La répartition des enfants recrutés dans cette étude, selon l'HbA₂, est mentionnée dans l'histogramme ci-dessous (Figure 22).

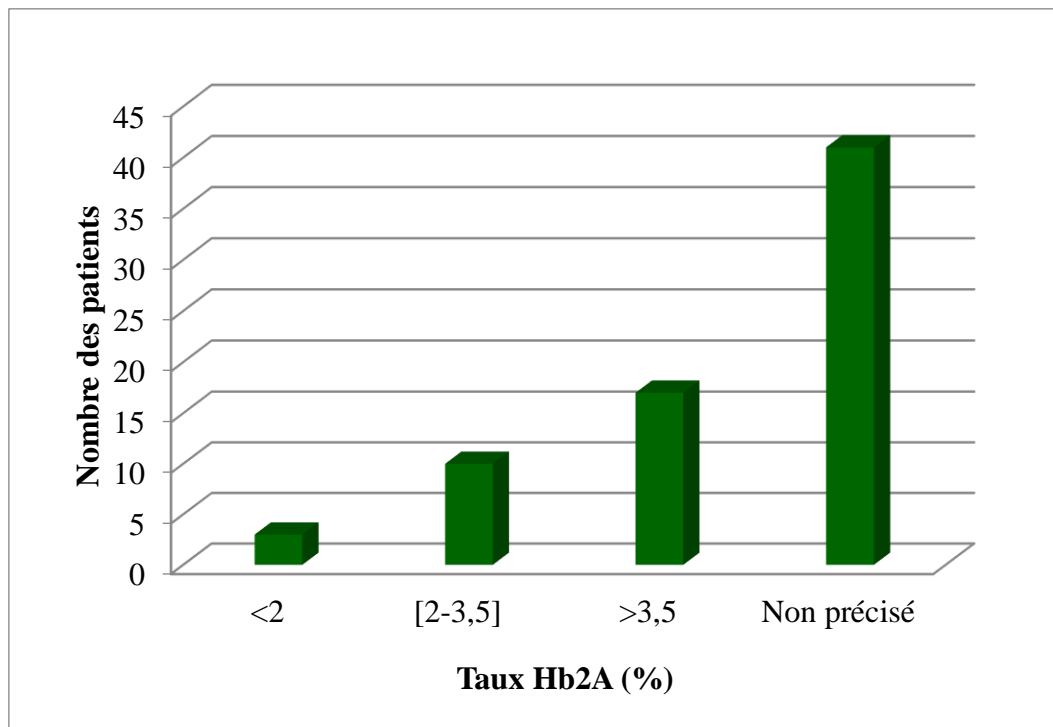


Figure 22 Répartition des patients selon les taux de l'HbA₂.

Dans notre échantillon, une fluctuation des niveaux d'HbA₂ est observée chez 30 sujets, tandis que le niveau d'HbA₂ demeure non déterminé chez 41 sujets.

Bien que le taux normal d'HbA2 se situe entre 2 % et 3,5 %, tous les dossiers étudiés montrent des niveaux normaux ou légèrement augmentés. Parmi les 30 patients étudiés, 10 % (3 patients) affichent des niveaux d'HbA2 inférieurs à 2 %, tandis que 33,33 % (10 patients) présentent des taux compris entre 2 % et 3,5 %. La majorité, soit 56,67 % (17 patients), montrent des taux d'HbA2 supérieurs à 3,5 %.

Une autre étude, menée par Belhadi (2017) au CHU de Batna sur 19 patients, est en accord avec nos résultats. Cette investigation a révélé que la majorité des patients présentaient un taux élevé d'HbA2, variant de 4 à 9 %.

De même, une étude réalisée par Sall et ses collaborateurs, en 2014, sur 510 patients à Dakar, a noté que le taux d'HbA2 était supérieur à 5 % chez la majorité des participants, ce qui corrobore nos résultats.

Ces variations soulignent l'importance de surveiller les taux d'HbA2 pour mieux comprendre la pathologie des patients atteints de β -thalassémie.

3.2.2 Taux de l'HbF

La répartition des patients selon le taux de l'HbF est mentionnée dans l'histogramme ci-dessous (Figure 23).

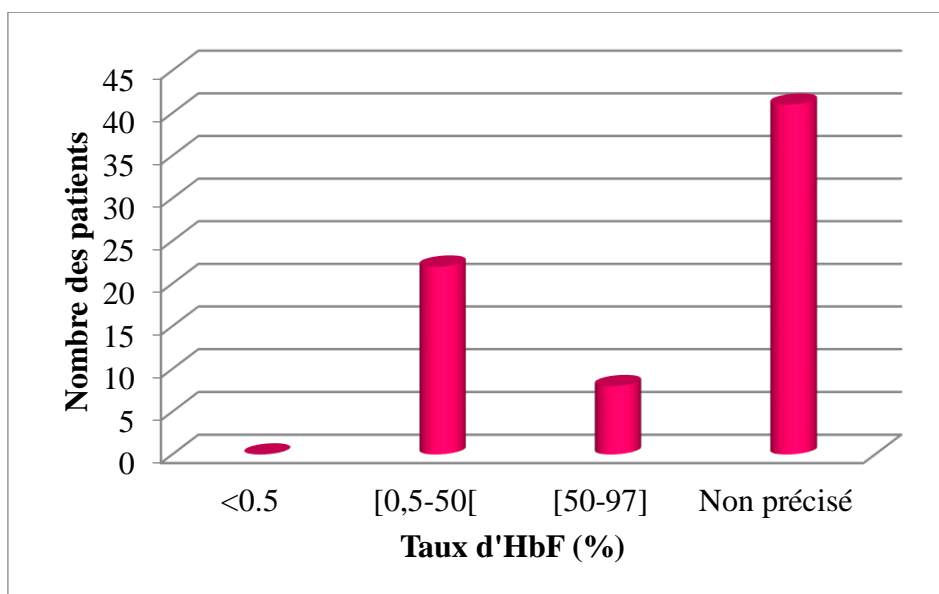


Figure 23. Répartition des patients selon le taux de l'HbF.

Dans notre cohorte, une variation des niveaux d'HbF est notée chez 30 sujets, tandis que ces niveaux restent inconnus pour 41 sujets. Parmi les 30 enfants atteints de β -thalassémie, aucun

patient ne présente un taux d'HbF inférieur à 0,5 %. Environ 73,34 % de ces enfants, soit 22 patients, affichent des taux d'HbF situés dans la fourchette allant de 0,5 % à 50 %, tandis que seulement 26,66 %, soit 8 patients, présentent des taux d'HbF variant entre 50 % et 97 %.

Nos constatations concordent avec celles de Belhadi (2017), qui a réalisé une étude sur 19 patients au CHU de Batna. Cette investigation a révélé que la majorité des patients présentaient un taux élevé d'HbF, variant entre 58 % et 93,9 %, avec une quantité réduite d'HbA. Une étude distincte réalisée par Abdaoui (2019) au CHU d'Annaba, portant sur 119 patients, a aussi révélé des taux d'HbF variant entre 50 % et 90 % chez la plupart des participants.

3.3 Répartition des patients selon les pathologies associées

Dans cette partie, nous analysons les divers problèmes de santé auxquels font face les individus atteints de β -thalassémie, y compris la présence de splénomégalie et de drépanocytose. Une approche globale de ces problématiques est cruciale pour assurer une prise en charge adéquate et efficace.

3.3.1 Splénomégalie

La splénomégalie, ou hypertrophie de la rate, est une complication résultant de la production inefficace de globules rouges dans la moelle osseuse. Pour compenser cette inefficacité, le corps augmente la production de globules rouges dans d'autres sites, notamment la rate.

La répartition des patients en fonction de la présence ou de l'absence de splénomégalie est indiquée dans la figure ci-après (Figure 24).

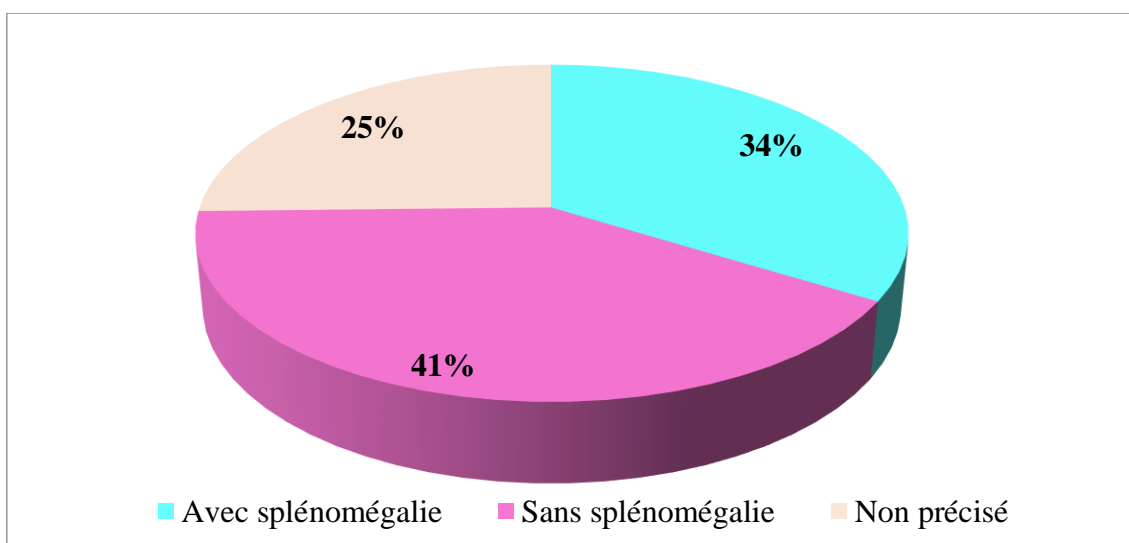


Figure 24. Répartition des patients selon la présence de splénomégalie.

Dans notre étude, 34% de la cohorte (24 patients) présentent une splénomégalie associée à la β -thalassémie, tandis que 41% (29 patients) n'en présentent pas. Il convient de noter que cette manifestation pathologique demeure indéterminée chez une minorité de patients, soit 25 % (18 patients).

Récemment, une étude publiée par Arunthai et ses collègues (2024) en Thaïlande, portant sur 255 patients, a révélé que 91 d'entre eux (36 %) présentaient une splénomégalie et ont été traités par splénectomie.

En revanche, une étude menée par Lahlou au Maroc en 2016 a révélé que 70 % (28 patients) des patients présentaient une splénomégalie, ce qui contraste avec nos résultats. De même, une étude menée par Rhomdane (2014) en Tunisie, incluant 26 patients, a montré que la plupart des enfants atteints présentaient une splénomégalie, soit 24 patients (92,30 %).

3.3.2 Drépanocytose

La répartition des patients en fonction de la présence de la drépanocytose est établie dans la figure 25.

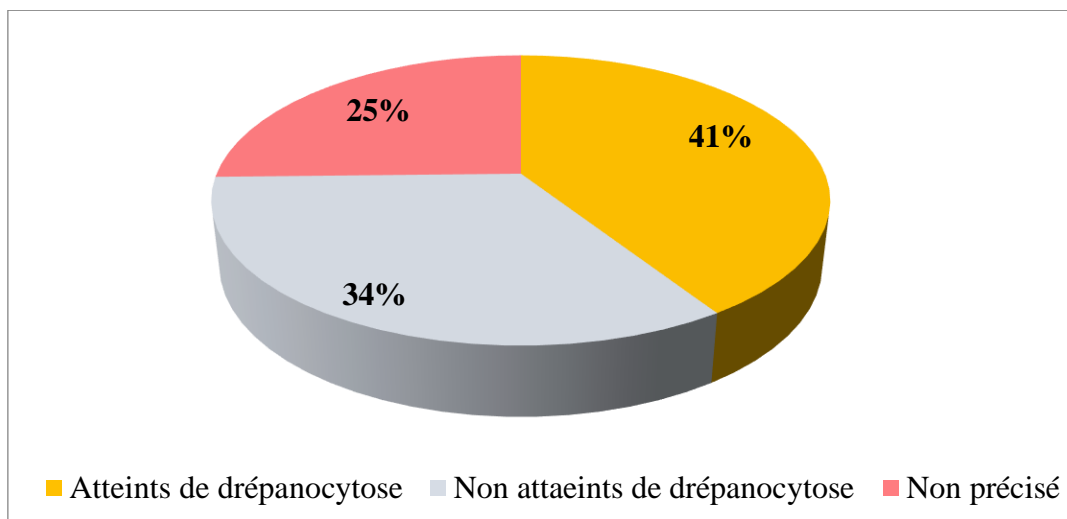


Figure 25. Répartition des patients selon la présence de drépanocytose.

Dans cette investigation, une proportion de 41 % de la cohorte, soit 29 patients, montre une comorbidité entre la drépanocytose et la β -thalassémie, tandis que 34%, soit 24 patients, sont exclusivement affectés de β -thalassémie. Chez 25 % de la cohorte, soit 18 patients, la coexistence de la β -thalassémie et de la drépanocytose demeure indéterminée.

Nos résultats divergent de ceux d'une étude menée par Zahir (2019) en Tunisie sur 66 patients. Cette investigation a révélé que seulement 22,7% (15 patients) présentaient une association de drépanocytose avec la β -thalassémie, tandis que 77,3% (51 patients) ne présentaient aucune pathologie associée à la β -thalassémie.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude portant sur 71 patients suivis au service de pédiatrie du CHU de Constantine, de 2018 à 2024, révèle que 78% des enfants atteints de β -thalassémie proviennent de la région de Constantine. La majorité des patients vivent en milieu urbain, probablement en raison de la densité de population, des mariages consanguins fréquents et des migrations des zones rurales vers les zones urbaines. Ces résultats montrent l'importance de surveiller continuellement les enfants atteints de β -thalassémie et de mettre en place des mesures préventives adaptées pour réduire la prévalence de cette maladie dans certaines régions.

L'examen électrophorétique a confirmé la présence de β -thalassémie, montrant des niveaux élevés d'HbF chez la majorité des enfants atteints. Trois types de β -thalassémie ont été identifiés : majeure, intermédiaire et mineure, affectant de manière équivalente les garçons et les filles. La β -thalassémie majeure est la plus courante, signalée chez 83,1% de la cohorte,

La majorité des patients, présentent un taux d'hémoglobine réduit, en raison de la β -thalassémie qui perturbe sa production. Les mutations génétiques diminuent la production d'Hb, entraînant des globules rouges plus petits que la normale, ce qui explique un taux de MCV abaissé chez 63,38% des enfants atteints. De plus, la plupart des patients montrent un taux élevé de ferritine. Parmi les complications observées, 34% des patients présentent une splénomégalie et 41% souffrent de pathologies associées telles que la drépanocytose.

Par ailleurs, 51% des patients proviennent de mariages consanguins, augmentant ainsi le risque de transmission de la β -thalassémie en raison d'un nombre accru de gènes partagés entre les parents. De plus, 87% des patients ont des antécédents familiaux de la maladie, ce qui favorise une prise de conscience accrue des risques et des symptômes, menant à un dépistage précoce et à une surveillance régulière.

En conclusion, cette étude apporte une contribution significative à la compréhension de la β -thalassémie dans notre population.

En perspectives

Les résultats obtenus ouvrent de nombreuses perspectives, il serait donc pertinent d'explorer de nouvelles approches pour une meilleure exploitation de cette maladie dans la population algérienne, notamment :

- l'analyse des liens familiaux étroits permet de mieux appréhender la prévalence et la transmission génétique de la β -thalassémie au sein de la population ;
- l'étude des variants géniques liées à la β -thalassémie pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la maladie et identifier les individus prédisposés à la β -thalassémie ;
- l'utilisation des techniques de diagnostic moléculaire et des tests sanguins, comme l'électrophorèse, pour confirmer le diagnostic de la β -thalassémie, évaluer sa gravité et fournir des outils précieux pour la gestion de la maladie.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Abdaoui.W, Benouareth.D, Djenouni.A, et al. Genetic Background of β -Thalassemia in North East Algeria with Assessment of the Thalassemia Severity Score and Description of a new β -Thalassemia Frameshift Mutation. *International journal for hemoglobin research*. 2019. 43(4-5) : 223-228.
- Abdaoui.W. Caractérisation biologique et moléculaire des hémoglobinopathies dans le Nord-Est algérien. Thèse de doctorat à l'université 8 Mai 1945 Guelma. 2019. pp 118.
- Arunthai.KL, Suwanban.T, Thungthong.P, et al. Predicting factors of survival rates among alpha- and beta thalassemia patients: a retrospective 10-year data analysis. *Frontiers in hematology*. 2024. 3(1339026) : 1-10.
- Barouni.M, Aroua.S, Mellouli.F, et al. Les modèles explicatifs de causalité de bêta thalassémie majeure. *Spirale-Revue de recherches en éducation*. 2017 : 37-47.
- Belhadi.K. Diagnostic biologique et moléculaire de la bêta thalassémie chez une partie d'enfants d'Algérie. Thèse de doctorat à l'université Batna 2. 2017. pp 85.
- Bonello-Palot.N, Badens.C. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie. *Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine*. 2010. 1 : 1-10.
- Bonello-Palot.N, Cerino.M, Joly.P, et al. Les thalassémies en 2016. *Revue francophone des laboratoires*. 2016. (481) : 67-75.
- Brancaleoni.V, Di pierro.E, Motta.I, Cappellini.MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *International journal of laboratory hematology*. 2016. 38(1) : 32-40.
- Cao.A, Moi.P. Regulation of the globin gene. *International pediatric research foundation*. 2002. 51(4) : 415-420.
- Chauhan.W, Shoaib.S, Rafat.F, et al. Beta thalassemia and the advent of new interventions beyond transfusion and iron chelation. *British journal of clinical pharmacology*. 2022. 88(8): 3610-3626.
- Choudhry.V. Thalassemia minor and major : current management. *The indian journal of pediatrics*. 2017. 84 : 607-611.

Chuzhanova. N A, Krawczak. M, Thomas. N, et al. The evolution of the vertebrate β globin gene promoter. *Evolution*. 2002. 56(2) : 224-232.

Diepstraten.S, Hartb.A. Modeling human haemoglobin switching. *Blood reviews*. 2019. 33 :11-23.

Djouder.N. Développement d'une méthode d'évaluation de l'âge relatif des globules rouges par la mesure de l'hémoglobine glyquée intracellulaire en cytométrie en flux : application en drépanocytose. *Médecine humaine et pathologie*. Thèse de doctorat à l'université Paris-Est. 2023. pp194.

Donze.C, Benoit.A, Thuret.I, et al . β Thalassemia in child hood: Current state of health in a high income country . *British journal of haematology*. 2023. 201(2) : 334-342.

Elion.J ,Lapie.D. EKLF : un facteur clef pour l'expression du gène β de globine et la commutation d'expression des gènes de globine au cours du développement. *Hématologie*. 2000. 6(1) : 17-23.

Fakhredine.R, Tabbikha.R, Daadaa.H, et al. Emerging therapies in beta thalassemia : toward a new era in management. *Expert opinion on emerging drugs*. 2020. 25(2) : 113-122.

Fontana. L, Alahouzou. Z, Miccio. A, Antoniou, P. Epigenetic Regulation of β -Globin Genes and the Potential to Treat Hemoglobinopathies through Epigenome Editing. *Genes*, 2023. 14(3) : 577.

Fromm.G ,Bulger.M. A spectrum of gene regulatory phenomena at mammalian b-globin gene loci. *Biochemistry and cell biology*. 2009. 87(5) : 781-790.

Galanello.R, Origa.R .Beta thalassemia .*Orphanet journal of rare diseases*. 2010. 5(11) : 1-15.

Gell. DA. Structure and function of haemoglobins. *Blood cells molecules and diseases*. 2018. 70 : 13-42.

Grech.L, Borg.K, Borg.J. Novel therapies in beta thalassemia. *British journal of clinical pharmacology*. 2021. 88(6) : 2509-2524.

Gu.X ,Zeng.Y. A review of the molecular diagnosis of thalassemia. *Hematology*. 2002. 7(4) : 203-209.

Gutiérrez.L, Caballero.N, Fernandez.L, et al. Regulation of GATA1 levels in erythropoiesis. *International union of biochemistry and molecular biology*. 2019. 72(1) : 89-105.

Guy. L-G. Régulation transcriptionnelle du gène P-globine et des effets de position chez les souris transgéniques. Thèse doctorat en biologie moléculaire à l'université de Montréal. 1997. pp 187.

Huisman.T .Levels of Hb A₂ in Heterozygotes and Homozygotes for Beta-Thalassemia Mutations: Influence of Mutations in the CACCC and ATAAA Motifs of the Beta-Globin Gene Promoter. *Actahaematologica*. 1997. 98(4): 187-194.

Joly.P, Pondarre.C, Badnes C. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de Biologie Clinique*. 2014. 72 (6) : 641- 664.

Karimi.M, Cohan.N, Sanctis.V, et al. Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermedia. *Pediatric hematology and oncology*. 2014. 31(7) : 583-596.

Khajavi.M, Inoue.K, Lupski.J. Non sense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *European journal of human genetics*. 2006. 14(10) : 1074-1081.

Khandros.E, Kwiatkowski.J L. Beta thalassemia: monitoring and new treatment approaches. *Hematology/Oncology clinics*. 2019. 33(3) : 339-353.

Kukreti.S, Kaur.H, Kaushik.M, et al. Structural polymorphism at LCR and its role in beta globin gene regulation. *Biochimie*. 2010, 92(9) : 1199-1206.

Lahlou.S .Profil épidémio-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant. Thèse de doctorat en médecine à l'université Sidi Mohamed Ben Abdellah. 2016. pp 82.

Langer.AL. Beta-thalassemia. *Gene reviews*. 2023. 1-32.

McGann.P, Nero.A ,Ware.R. Clinical features of β -thalassemia and sickle cell disease. *Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies*. 2017: 1013 : 1-26.

Musallam.K, Taher.A ,Rachmilewitz.E . β -thalassémiaintermedia : aclinical perspective. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012, 2(7) : 1-15.

Origa.R . Beta Thalassemia .*Genetics in medicine official journal of the american college of medical genetics*. 2017. 19(6) : 609-619.

Oukid.S, Taoussi.S, Abad.MT, et al. Apport de l'HPLC dans le diagnostic des bêta thalassémies. *Revue algérienne d'hématologie*. 2022. (16): 11-16.

Provan.D, Gribben.JG. Beginnings : the molecular pathology of hemoglobin. Molecular Hematology. Third edition. John Wiley. 2010. pp 17.

Romdhane.H, Amara.H, Abdelkefi.S, et al. Profil clinico-biologique et immuno-hématologique des patients atteints de B thalassémie en Tunisie à propos de 26 cas. Transfusion clinique et biologique. 2014. 21(6) : 309-313.

Saliba.AN, El Rassi.F, Taher.AT. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with β -thalassemia . Expert review of hematology. 2016. 9(2) : 151-168.

Sandhya.P, Vijayakumar.S, Vijaykumar.G, Chandana.N. Beta thalassemia mini review. International journal of pharmacology research. 2013. 3(2): 71-79.

Sankaran.VG, Menne.TF, Xu,J, et al. Human Fetal Hemoglobin Expression Is Regulated by the Developmental Stage-Specific Repressor BCL11A . Science. 2008. 322(5909) : 1839-1842.

Shaukat.A, Mumtaz.S, Shakir.H , et al . Current status of beta thalassemia and its treatment strategies. Molecular genetics and genomics medicine .2021. 9(12) :1-14.

Soni.S. Novel and innovative approaches for treatment of beta thalassemia. Pediatric hematology oncology journal. 2017. 2(4) : 121-126.

Sripichai.O, Fucharoen.S. Fetal hemoglobin regulation in β -thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. Expert review of hematology. 2016. 9(12) : 1129-1137.

Terna.U G, Ufelle.SA .Critical review of thalassemia :Diagnosis and Treatment. International journal of community research. 2021. 10(1) : 12-19.

Thein.SL, Wood.WG. The Molecular Basis of δ Thalassemia, θ Thalassemia, and Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin. Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology, and clinical management. 2^{ème} édition. Cambridge university press. 2009. pp 357.

Thein.SL. Genetic basis and genetic modifiers of β -thalassemia and sickle cell disease. Gene and cell therapies for beta-globinopathies . 2017. 1013: 27-57.

Thomas.C, Lumb.AB. Physiology of haemoglobin. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2012. 12(5) : 251-256.

Thompson.M, McInnes.R, Willard.H .Hémoglobinopathies: modèle d'une maladie moléculaire. Génétique médicale. 5^{ème} édition. Médecine Sciences Flammarion. 1995 : pp22.

Traivaree.C, Boonyawat.B, Monsereenursorn.C, et al .Clinical and molecular genetic features of Hb Hand AE Bart'sdiseases in central Thai children . The application of clinical genetics. 2018. 11 : 23-30.

Uda.M, Galanello.R, Sanna.S, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of β -thalassemia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. 105(5): 1620-1625.

Viprakasit.V, Ekwattanakit.S. Clinical classification screening and diagnosis for thalassemia. Hematology oncology clinics of north america. 2018. 32(2) : 193-211.

Weathrall.D J .Thlassemia: the long road from bedside to genome. Nature reviews genetics. 2004. 5(8) : 625-631.

Weathrall.DJ. Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. Nature reviews genetics. 2001. 2(4): 245-255.

Westwood.MA, Anderson.LJ, Maceira.AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2007. 25(6) : 1147-1151.

Zahir.H, Chakour.M, Mouhib.H, et al. Aspect épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la bêta thalassémie au Maroc. Annales de biologie clinique. 2019. 77(2) : 169-173.

ANNEXE

Fiche de renseignements

Identité du Patient

Nom et prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Wilaya de résidence :

Commune :

Renseignements clinique

Age lors de la consultation :

Diagnostic :

Age du diagnostic :

Type de β -thalassémie :

Pathologies associées :

Cas similaire :

Examen clinique :

Examen digestif :

Examen cardiovasculaire :

Examen ORL :

L'enquête familiale

Consanguinité des parents :

degré :

Lien de parenté des parents :

Histoire familiales de béta thalassémie :

Nombre de personnes atteints dans la petite famille :

Lien de parenté :

Nb d'enfants atteints dans la grande famille :

Lien de parenté :

Nombre des antécédents familiaux :

Lien de parenté :

Nombre des décès :

Lien de parenté :

Electrophorèse de l'Hb

A1% :

A2% :

F% :

S% : (chez les thalasso-drépanocytaires)

Bilan hématologique

Hb : GR :

HCT : VGM :

TCMH : CCMH :

PLQ :

Bilan biochimique

Ferritine :

Traitement

Patient polytransfusé : Oui / Non

Patient splénectomisé : Oui / Non

Patient cholécystectomisé : Oui/Non

RÉSUMÉS

Résumé

La β -thalassémie, maladie génétique autosomique récessive, résulte de mutations perturbant la production d'hémoglobine. Elle se manifeste sous trois formes : mineure (asymptomatique), intermédiaire (anémie modérée) et majeure (sévère nécessitant des transfusions sanguines régulières). Les symptômes incluent fatigue, pâleur, jaunisse, déformations osseuses et retard de croissance. Le traitement comprend des transfusions sanguines régulières, une chélation de fer, et dans certains cas, une greffe de moelle osseuse.

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence des différents types de β -thalassémie chez les enfants dans la région de l'Est algérien et d'explorer les facteurs génétiques ainsi que les facteurs environnementaux influençant la sévérité de la maladie. De plus, cette étude vise à analyser les données hématologiques, telles que les niveaux d'hémoglobine, d'hématies et de ferritine, afin d'évaluer la gravité de la maladie et de surveiller la réponse au traitement.

Patients et méthodes : au total, 71 dossiers médicaux d'enfants âgés de 2 mois à 16 ans atteints de β -thalassémie ont été examinés. Les données recueillies comprenaient les facteurs de risque génétiques et environnementaux ainsi que les paramètres hématologiques. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel.

Résultats et discussion : une fréquence élevée de β -thalassémie a été observée chez les enfants de la région de Constantine, représentant 78 % de la population étudiée, avec une légère prépondérance chez les filles par rapport aux garçons. Les tranches d'âge les plus affectées sont [0-4[ans et [12-16] ans, avec une moyenne d'âge de $8,05 \pm 4,74$ ans. La consanguinité et la présence d'antécédents familiaux au 1er, 2e et 3e degré sont identifiés comme des facteurs de risque majeurs dans la survenue de cette maladie. En outre, les données hématologiques révèlent un taux d'hémoglobine bas et un taux de ferritine élevé chez la majorité des patients.

Conclusion: cette étude apporte de nombreuses informations sur la β -thalassémie. Les résultats obtenus contribuent à améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

Mots clés : β -thalassémie, enfant, facteur de risque, gène *HBB*, données hématologiques.

Summary

β -Thalassemia is an autosomal recessive genetic disorder caused by mutations that interfere with hemoglobin production. It occurs in three forms: minor (asymptomatic), intermediate (moderate anemia), and major (severe, requiring regular blood transfusions). Symptoms include fatigue, pallor, jaundice, bone deformities, and stunted growth. Treatment includes regular blood transfusions, iron chelation, and, in some cases, bone marrow transplants.

The objective of this study is to determine the prevalence of the different types of β -thalassemia in children in the eastern region of Algeria and to explore the genetic and environmental factors influencing the severity of the disease. In addition, this study intends to analyze hematological data, such as hemoglobin, red blood cell count, and ferritin levels, in order to assess the severity of the disease and monitor response to treatment.

Patients and Methods : A total of 71 medical records of children aged 2 months to 16 years with β -thalassemia were reviewed. Data collected included genetic and environmental risk factors as well as hematological parameters. Data analysis was performed using Excel software.

Results and Discussion : A high frequency of β -thalassemia was observed in children from the Constantine region, representing 78% of the population studied, with a slight preponderance of girls compared to boys. The age groups most affected were 0-4 years and 12-16 years, with an average age of 8.05 ± 4.74 years. Consanguinity and the presence of a family history in the 1st, 2nd, and 3rd degree were identified as major risk factors in the occurrence of this disease. In addition, hematological data revealed low hemoglobin and high ferritin levels in the majority of patients.

Conclusion : This study provides a wealth of information on β -thalassemia. The results obtained will help to improve the prevention, diagnosis, and treatment of this disease.

Key words : β -thalassemia, child, risk factor, HBB gene, hematological data.

ملخص

بيتا التلاسيميا هو اضطراب وراثي جسمي ينتج عن طفرات تتداخل مع إنتاج الهيموغلوبين. يحدث في ثلاثة أشكال: الصغرى (بدون أعراض)، والمتوسطة (فقر دم معتدل)، والكبرى (شديدة تتطلب نقل الدم بانتظام). تشمل الأعراض التعب، والشحوب، واليرقان، وتشوهات العظام، وتوقف النمو. يشمل العلاج نقل الدم المنتظم، واستئصال الحديد، وفي بعض الحالات، زرع نخاع العظم.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار الأنواع المختلفة من بيتا التلاسيميا لدى الأطفال في المنطقة الشرقية من الجزائر واستكشاف العوامل الوراثية والبيئية التي تؤثر على شدة المرض. بالإضافة إلى ذلك، تهدف هذه الدراسة إلى تحليل بيانات أمراض الدم، مثل مستويات الهيموغلوبين وخلايا الدم الحمراء والفيبريتين، من أجل تقييم شدة المرض ومراقبة الاستجابة للعلاج.

المرضى والطرق: تمت مراجعة مجموعة من 71 سَجلاً طبيًا لأطفال تتراوح أعمارهم بين شهرين و16 عامًا مصابين ببيتا التلاسيميا. شملت البيانات التي تم جمعها عوامل الخطر الوراثية والبيئية بالإضافة إلى معايير الدم. تم تحليل البيانات باستخدام برنامج إكسل.

النتائج والمناقشة: لوحظ ارتفاع معدل تواتر الإصابة ببيتا التلاسيميا لدى أطفال منطقة قسنطينة، حيث يمثلون 78% من السكان الذين شملتهم الدراسة، مع رجحان طفيف للفتيات مقارنة بالذكور. كانت الفئات العمرية الأكثر إصابة هي [0-4] سنوات و [16-12] سنة، بمتوسط عمر 8.05 ± 4.74 سنة. تم تحديد صلة القرابة ووجود تاريخ عائلي من الدرجة الأولى والثانية والثالثة كمعامل خطر رئيسية في حدوث هذا المرض. بالإضافة إلى ذلك، كشفت بيانات أمراض الدم عن انخفاض مستوى الهيموجلوبين وارتفاع مستويات الفيبريتين لدى غالبية المرضى.

الخلاصة: توفر هذه الدراسة ثروة من المعلومات حول بيتا التلاسيميا. وستساعد النتائج التي تم الحصول عليها في تحسين الوقاية من هذا المرض وتشخيصه وعلاجه.

الكلمات المفتاحية: بيتا التلاسيميا، الطفل، عوامل الخطر، جين ، بيانات الدم.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : NEMOUCHI Sana
BENMERKHI Baha Eddine

La β -thalassémie dans l'Est Algérien (à propos de 71 patients)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

La β -thalassémie, maladie génétique autosomique récessive, résulte de mutations perturbant la production d'hémoglobine. Elle se manifeste sous trois formes : mineure (asymptomatique), intermédiaire (anémie modérée) et majeure (sévère nécessitant des transfusions sanguines régulières). Les symptômes incluent fatigue, pâleur, jaunisse, déformations osseuses et retard de croissance. Le traitement comprend des transfusions sanguines régulières, une chélation de fer, et dans certains cas, une greffe de moelle osseuse.

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence des différents types de β -thalassémie chez les enfants dans la région de l'Est algérien et d'explorer les facteurs génétiques ainsi que les facteurs environnementaux influençant la sévérité de la maladie. De plus, cette étude vise à analyser les données hématologiques, telles que les niveaux d'hémoglobine, d'hématies et de ferritine, afin d'évaluer la gravité de la maladie et de surveiller la réponse au traitement.

Patients et méthodes : au total, 71 dossiers médicaux d'enfants âgés de 2 mois à 16 ans atteints de β -thalassémie ont été examinés. Les données recueillies comprenaient les facteurs de risque génétiques et environnementaux ainsi que les paramètres hématologiques. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel.

Résultats et discussion: une fréquence élevée de β -thalassémie a été observée chez les enfants de la région de Constantine, représentant 78 % de la population étudiée, avec une légère prépondérance chez les filles par rapport aux garçons. Les tranches d'âge les plus affectées sont [0-4]ans et [12-16]ans, avec une moyenne d'âge de $8,05 \pm 4,74$ ans. La consanguinité et la présence d'antécédents familiaux au 1er, 2e et 3e degré sont identifiés comme des facteurs de risque majeurs dans la survenue de cette maladie. En outre, les données hématologiques révèlent un taux d'hémoglobine bas et un taux de ferritine élevé chez la majorité des patients.

Conclusion: cette étude apporte de nombreuses informations sur la β -thalassémie. Les résultats obtenus contribuent à améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

Mots-clefs : β -thalassémie, enfant, facteur de risque, gène *HBB*, données hématologiques.

Laboratoires de recherche : laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : Dr KABOUCHE Samy (MC(A) - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : Dr ZIDOUNE Housna (MC(B) - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr LATRECHE Fethi (MA(A) – U Constantine 1 Frères Mentouri).