



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES –FES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE



PROJET DE FIN D'ETUDES

Licence en Sciences & Techniques :
Sciences Biologiques appliquées et Santé

Les thalassémies :

Etude des cas au CHU de Fès

Présenté par : Kerroum Boutaina

➤ **Encadré par :**

Pr. M. Hassani Amrani
Pr. O. El Farricha

➤ **Soutenu le : 17/06/2015**

Devant le jury composé de :

Pr O. El Farricha
Pr F. Fadel
Pr M. Hassani Amrani

Année Universitaire : 2014-2015



Dédicaces

Et

remerciements



DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon père : Mr Kerroum Mohamed ; mon premier encadrant depuis ma naissance.

A ma très chère mère : Mme El Moudden Fouzia ; qu'elle trouve ici l'hommage de ma gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera à la hauteur de ses sacrifices et ses prières pour moi.

A mes frères et sœurs : Redouane, Marouane, Fouzia et Nadia ; à qui je souhaite beaucoup de réussite et de bonheur.

A mes ami(e) s qui me sont chers, qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus dévoués et mes vœux les plus sincères.



REMERCIEMENTS

A mes encadrants :

- Mr. le Pr O. El Farricha

- Mr . le Pr M. Hassani Amrani

Vous m'avez guidé avec sympathie et bien vaillance, ainsi que votre compréhension m'inspire une grande admiration. Permettez-moi de vous exprimer mon respect et mes sincères remerciements.

Au membre du jury :

- M^{me} Pr F.Fadil

Je vous remercie d'avoir voulu prêter votre aimable attention à mon travail en acceptant d'être mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.



Sommaire

I-Introduction.....	1
II-Description du lieu de stage.....	3
Revue Bibliographique	4
III- L'hémoglobine.....	5
IV- Les hémoglobinopathies.....	7
1- Les hémoglobinopathies qualitatives.....	7
2- Les hémoglobinopathies quantitatives.....	7
V- Les thalassémies.....	8
1- Définition	8
2- Épidémiologie.....	8
3- L'alpha-thalassémie.....	9
VI- La bêta-thalassémie.....	9
1- Définition.....	9
2- Les formes de la β -thalassémie.....	10
2-1 La β -thalassémie hétérozygote.....	10
2-2 La β -thalassémie homozygote majeure.....	10
2-3 La β -thalassémie intermédiaire.....	11
3- Physiopathologie.....	11
VII- Diagnostic et traitement du beta-thalassémie.....	12
1- La β -thalassémie mineure.....	12
2- La β -thalassémie majeure.....	12
3- La β -thalassémie intermédiaire.....	17



Matériel et méthodes.....	18
I– Matériel.....	19
1- Appareils utilisés.....	19
1-1 Principe de fonctionnement du SYSMEX XE 2100.....	19
1-2 Principe de fonctionnement du Capillarys sebia.....	20
II – Méthodes.....	21
1- L’hémogramme.....	21
2- Le dosage de la Ferritine.....	21
3- L’électrophorèse de l’Hb.....	21
Résultats et discussion	22
I-Résultats.....	23
1- Données épidémiologiques.....	23
1-1 Répartition des patients selon l’âge.....	23
1-2 Répartition des patients selon le sexe	24
1-3 Répartition des patients selon l'origine.....	25
1-4 Antécédents.....	26
2- Données cliniques.....	27
3- Données paracliniques.....	27
4- Traitement.....	28
II- Discussion	29
Conclusion	31



Abréviations

- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.
- **NFS** : Numération Formule Sanguine.
- **Hb**: Hémoglobine.
- **CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- **VGM** : Volume globulaire moyen.
- **GR** : Globules rouges.
- **EDTA** : l'acide éthylène diamine tétra acétique.
- **HLA** : Antigène des leucocytes humains
- **UV** : Ultra-violet
- **pH** : Potentiel hydrogène
- **µm** : Micromètre
- **cm** : Centimètre
- **V** : Volt
- **mA** : milliampère



I-Introduction

Les maladies héréditaires de l'hémoglobine sont très fréquentes dans le monde. Chaque année, environ 350 000 nourrissons naissent avec des troubles ayant une relation avec une anomalie de l'hémoglobine dont les plus courantes sont la thalassémie et la drépanocytose.

[15]

La drépanocytose se caractérise par une anomalie de l'hémoglobine que l'on appelle hémoglobine S, ceci aboutit à la déformation des globules rouges (GR) qui apparaissent en forme de faucille.

La thalassémie est le résultat d'une diminution ou de l'absence totale de fabrication d'une des chaînes (chaîne α ou chaîne β), qui entrent dans la composition de l'hémoglobine. Lorsque le déficit touche la chaîne bêta il s'agit d'une bêta thalassémie. Lorsque le déficit concerne les chaînes alpha, on parle de l'alpha-thalassémie. [14]

Le but de notre étude est de recenser les cas de beta-thalassémie au CHU Hassan II de Fès durant 2 années allant du juin 2013 au juin 2015. Ce qui nous permettra de déterminer les antécédents de ce syndrome, les symptômes les plus fréquents et la répartition par rapport à l'âge, le sexe et l'origine des malades. Notre étude a été effectuée au laboratoire d'hématologie, l'échantillon d'étude est constitué des hémogrammes de 11 patients présentant une beta-thalassémie. Ces hémogrammes ont été collectés auprès du service pédiatrie du CHU, afin de pouvoir faire une étude comparative des différents paramètres de l'hémogramme à savoir le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), la CCMH, ainsi que le dosage de la ferritine et l'électrophorèse de l'Hb.



■ Ce travail est divisé en trois parties principales :

- **1 ère partie** : « Revue bibliographique » : qui met en évidence l'épidémiologie, les différentes formes de cette maladie, le diagnostic et le traitement.
- **2 ème partie** : « Matériel et méthodes » : décrit les méthodes et le matériel utilisé pour ce travail.
- **3^{ème} partie** : « Résultats et discussion » : illustre les résultats de notre étude sous forme de graphiques et de tableaux avec des commentaires et comprend aussi une discussion.

L'étude va s'achever par une conclusion.



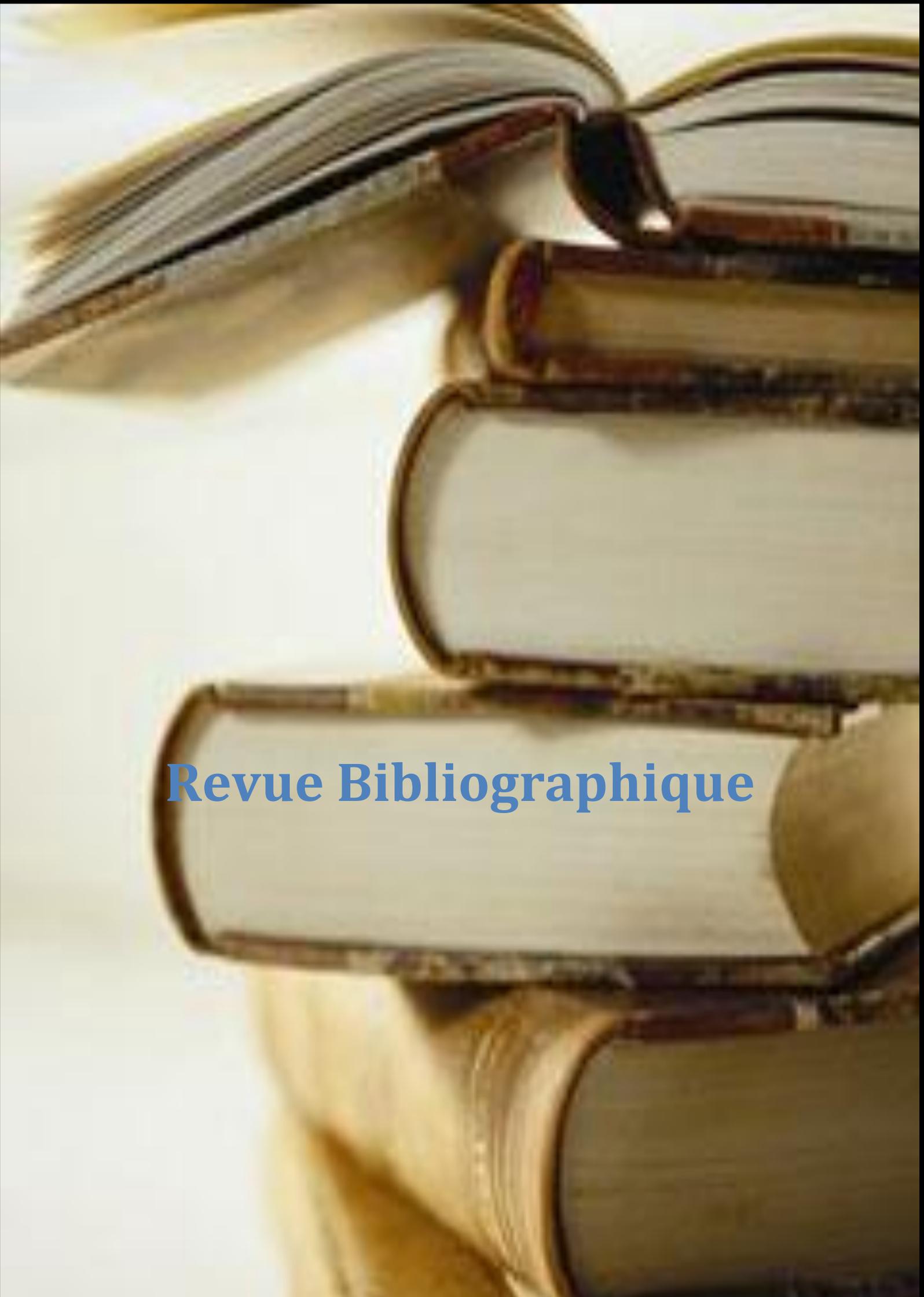
II- Description du lieu du stage



Figure 1: Centre hospitalier universitaire HASSAN II

Le centre hospitalier universitaire HASSAN II (CHU HASSAN II) de Fès (figure 1), a été réalisé de nature à promouvoir un nouveau pôle sanitaire et médical au service du développement régional, à réduire la pression sur les unités hospitalières de Rabat et Casablanca et à croître les capacités universitaires régionales. Ce complexe hospitalo-universitaire comprend un hôpital de spécialités, un hôpital Mère-Enfant, un bloc opératoire, une salle de diagnostic, un pavillon de consultation externes et un laboratoire central. Le laboratoire d'hématologie au sein duquel j'ai effectué mon stage de fin d'étude est constitué de trois secteurs principaux :

- Le premier secteur, dit « cellulaire », a pour fonction d'identifier et de caractériser les cellules présentes dans le sang et la moelle osseuse. Outre l'analyse de Numérations Formules Sanguines (NFS), ce secteur est tout particulièrement spécialisé dans le diagnostic des leucémies et autres cancers hématologiques.
- Le second secteur du laboratoire, dit « hémostase », a pour fonction d'évaluer les anomalies à risque d'hémorragie ou de thrombose.
- Le troisième secteur du laboratoire, dit « lecture des résultats », est dédié à la lecture des frottis sanguins si demandé.



Revue Bibliographique



III- L'hémoglobine

L'hémoglobine est le pigment rouge qui transporte l'oxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés, elle se trouve essentiellement à l'intérieur des GR, il s'agit d'une protéine qui a un poids moléculaire de 64 450 daltons. Elle comprend quatre sous-unités formant une structure appelée tétramère. Chaque sous-unité contient une portion appelée 'Hème'. (Figure 2)

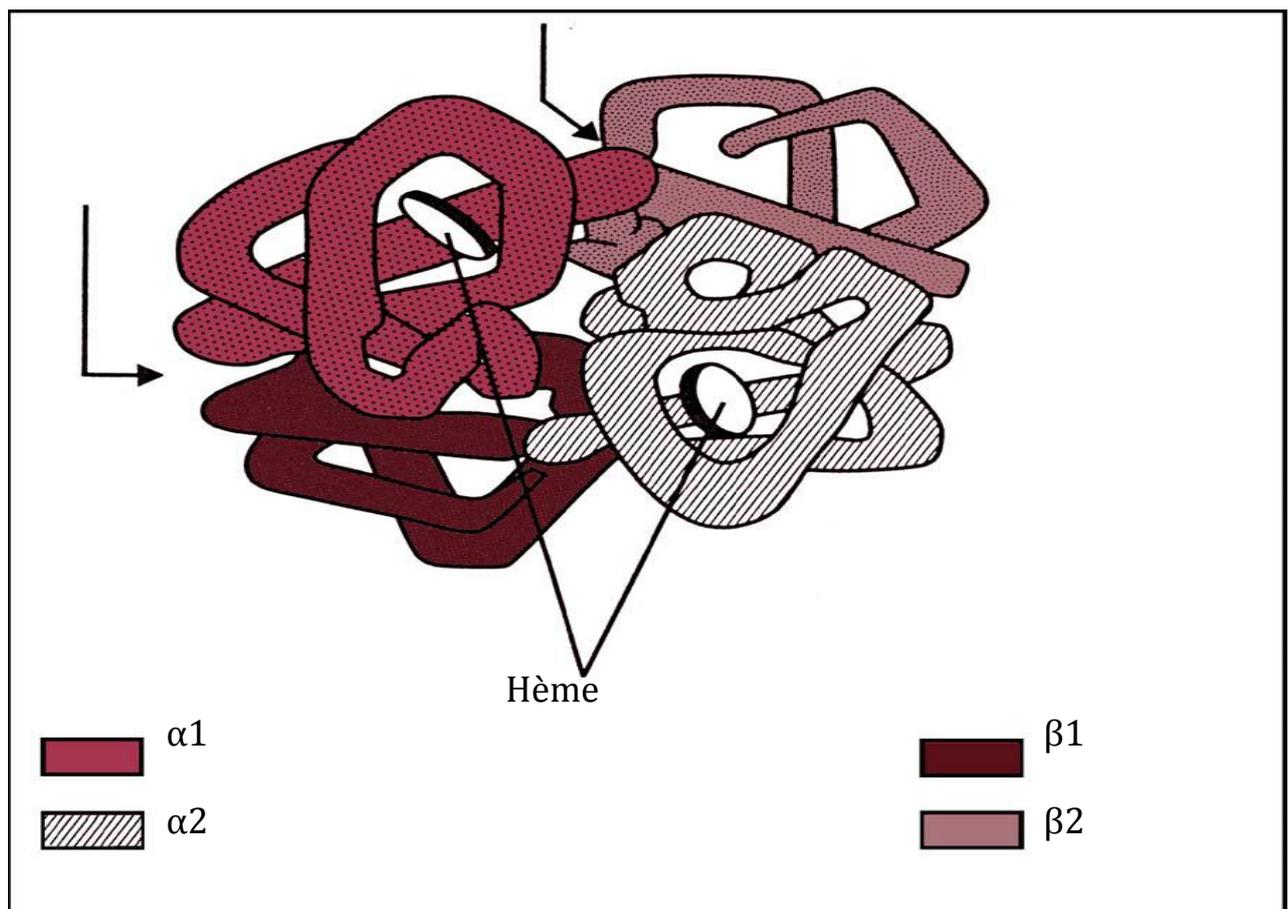


Figure 2 : structure de l'hémoglobine



CHU-HASSAN II

L'hème est une petite molécule cyclique porphyrinique, il est constitué par un anneau d'atomes de carbone, d'azote et d'hydrogène, au centre duquel s'attache un atome de fer dont le rôle dans la fixation de l'oxygène est primordial. Les polypeptides sont désignés collectivement sous le nom de portion **globine** de la molécule d'hémoglobine. Chaque molécule d'hémoglobine contient deux paires de polypeptides. Dans l'hémoglobine normale d'un adulte (hémoglobine A), ces deux types de polypeptides sont appelés les chaînes α , qui ont chacune 141 acides aminés, et les chaînes β , qui ont chacune 146 acides aminés. [5]

Les gènes codant pour les sous unités β sont localisés au niveau du chromosome 11, alors que ceux codant pour les sous unités α sont localisés au niveau du chromosome 16. [1]

(Figure 3)

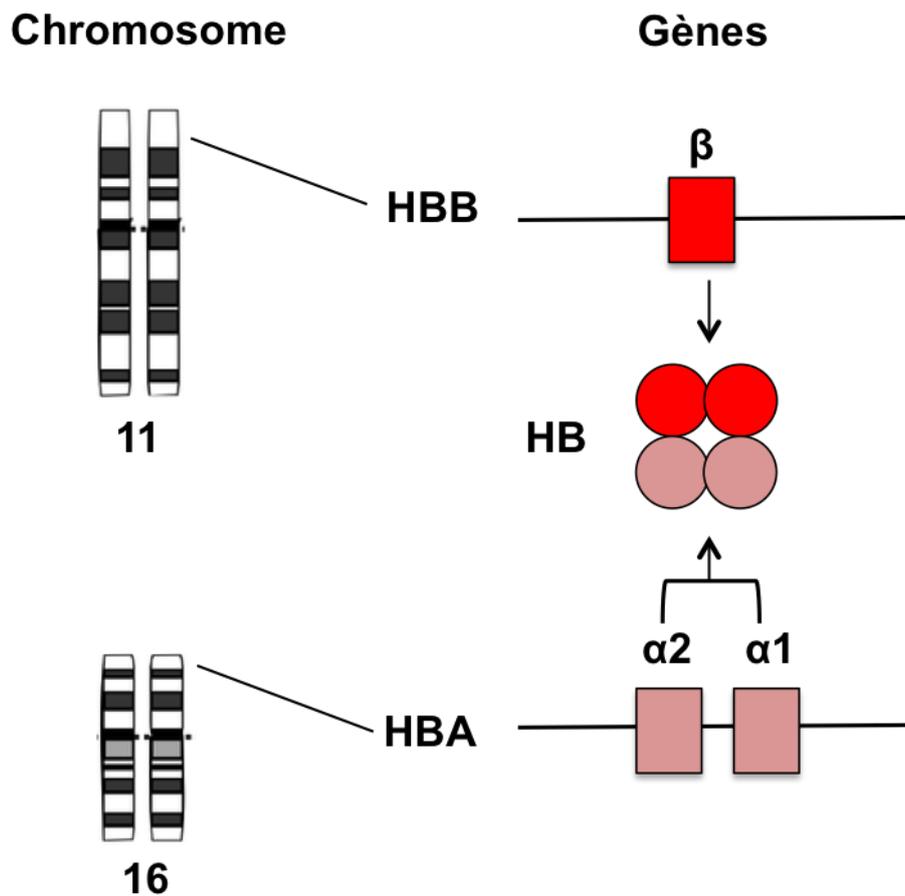


Figure 3 : localisation des gènes codant pour les sous-unités alpha et beta de l'hémoglobine



IV-Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales de l'hémoglobine. On distingue deux types de ces anomalies: les hémoglobinopathies qualitatives et les hémoglobinopathies quantitatives. [12]

1- Les hémoglobinopathies qualitatives

La plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement par mutation d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. Dans la majorité des cas, une mutation ponctuelle dans la région codante de la chaîne de globine conduit à l'expression d'un variant. La majorité des variants structuraux est latente. Mais il y a certains qui ont un effet clinique et biologique, provoquant ainsi des phénomènes pathologiques plus ou moins graves. Ces anomalies peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule, ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et / ou à un changement des mobilités électrophorétiques. [12]

2- Les hémoglobinopathies quantitatives

Elles constituent un groupe d'affections caractérisées par une absence, une insuffisance ou une anomalie de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Elles comprennent **les thalassémies** et la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale. [12]



V- Les thalassémies

1- Définition

Les thalassémies ou syndromes thalassémiques sont des désordres génétiquement déterminés de la synthèse de l'Hb : Elles se caractérisent par la réduction ou l'absence de synthèse d'une ou plusieurs des chaînes de globine constituant l'hémoglobine. Les deux principaux syndromes thalassémiques sont la bêta-thalassémie et l'alpha-thalassémie, en fonction du type de chaîne de globine dont la synthèse est anormale. [4]

2- Épidémiologie

Les thalassémies, constituent un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine normale. Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. [7]

Les beta- thalassémies sont très fréquentes sur le pourtour du bassin méditerranéen (surtout Sicile, Sardaigne, Calabre, Grèce), mais on les trouve aussi dans le Sud-Est asiatique (Thaïlande), plus rarement au Moyen-Orient, en Afrique et aux Antilles. [4]

Les alpha-thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud Est et en Chine. Leur prévalence peut atteindre 30 à 40 % en Thaïlande et au Laos. Elles sont également fréquentes en Afrique équatoriale. [16]



3-L'alpha-thalassémie

Les alpha-thalassémies constituent un groupe d'anomalies génétiques à transmission autosomiale ; c'est un désordre de l'hémoglobine caractérisé par l'absence ou la diminution de synthèse de la chaîne α -globine. Il existe différentes formes d'alpha-thalassémies qui ne présentent pas toutes la même sévérité. La plupart des formes n'entraînent pas ou très peu de symptômes : **L'alpha-thalassémie silencieuse et mineure** ; L'alpha-thalassémie **intermédiaire** : appelée également **hémoglobinose H** se caractérisant par un manque de GR et d'Hb (anémie) et la forme la plus sévère, très rare : **hydrops fetalis**, qui est incompatible avec la vie (mort in utero). [17]

VI- La bêta-thalassémie

1- Définition

La bêta-thalassémie est une maladie génétique de l'Hb .On trouve plusieurs formes selon la sévérité : « **les β -thalassémies hétérozygotes** » dites mineures ou traits- β -thalassémiques qui sont souvent asymptomatiques ; et « **les β -thalassémies homozygotes** » (majeures et intermédiaires) sévères, qui se caractérisent par une anémie se traduisant par une pâleur, une grande fatigabilité et parfois des vertiges. Cette anémie peut être suivie de certains problèmes de croissance et de déformation osseuse. [9]



La fabrication de la chaîne bêta est commandée par le gène « bêta-globine », localisé sur le chromosome 11. Plus de 200 mutations différentes du gène bêta-globine sont responsables de la thalassémie. [1]

2- Les formes de la β -thalassémie

2-1 La β -thalassémie hétérozygote

La bêta-thalassémie mineure ou trait β -thalassémique est due à une mutation au niveau d'un seul des deux allèles. Généralement, cette forme n'a pas de conséquences sur la santé, puisque le gène présent dans un seul chromosome est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaînes bêta pour produire un taux d'hémoglobine normal ou proche de la normale. Cependant, il arrive que les GR soient plus petits que la normale (on parle de microcytose). [9]

2-2 La β -thalassémie homozygote majeure

La bêta-thalassémie majeure ou **maladie de Cooley** affecte les patients homozygotes, ayant deux allèles bêta-globines porteurs de la mutation, ce qui se traduit par des symptômes sévères. L'anémie se démasque généralement au cours du deuxième semestre de la vie, ce qui cause une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Chez le nourrisson on remarque les symptômes suivant : fatigue excessive, pleures, pâleur et jaunisse des lèvres, de la langue et des paumes des mains, ictère et perte d'appétit. Par ailleurs, en cas d'anémie sévère prolongée, On remarque une « hépatomégalie » (augmentation du volume du foie), ainsi qu'une « splénomégalie » (celle de la rate). [9]



2-3 La β -thalassémie intermédiaire

Dans la bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes bêta sont altérés, mais ils permettent tout de même fabriquer l'hémoglobine en quantité réduite. [9] Elle regroupe environ 10% à 20% des bêta-thalassémies sévères. Elle présente les signes de la maladie de Cooley, mais sous une forme atténuée ne nécessitant pas un traitement transfusionnel systématique.

Les enfants atteints de cette forme atténuée de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète. [13]

3-Physiopathologie

Dans le cas le plus fréquent, le défaut de synthèse des chaînes β résulte d'une mutation ponctuelle portant sur un ou sur les 2 gènes β . Une mutation portant sur un allèle β est responsable d'une β -thalassémie hétérozygote. Une mutation portant sur les deux allèles β est responsable d'une β -thalassémie homozygote, on parle de β^0 thalassémie, lorsqu'il n'y a pas de chaînes β produites, on parle de β^+ thalassémie lorsqu'il existe une diminution de la production des chaînes β .

Quand les chaînes β globines sont réduites ou absentes, les chaînes α non assemblées précipitent au niveau des précurseurs des érythrocytes et conduisent à une destruction oxydative de la membrane cellulaire provoquant une apoptose. [4]



VII- Diagnostic et traitement du beta-thalassémie

1- La bêta-thalassémie mineure

Les sujets porteurs sont asymptomatiques, exceptionnellement une splénomégalie peut être constatée. Le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (100-130 g/l). Les signes biologiques sont l'augmentation du nombre de globules rouges, la microcytose, l'hypochromie et le diagnostic est confirmé par l'étude de l'hémoglobine avec une augmentation du taux d'HbA₂ >3.3 %. L'élévation du taux d'HbA₂ peut être masquée par une carence martiale (carence en fer) significative : il faut contrôler le dosage après correction de la carence.

- Le seul risque est génétique, d'où la nécessité de faire une enquête familiale pour reconnaître un couple dont les deux membres sont porteurs d'une bêta-thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote. [16], [17]

2-La bêta-thalassémie majeure

Le diagnostic est le plus souvent porté entre 6 et 24 mois de vie. En l'absence de transfusions, les conséquences de l'hyperplasie de l'érythropoïèse inefficace thalassémique (déformations des os longs des jambes et cranio-faciales, épaissement de la voûte du crâne) apparaissent. L'anémie est sévère à Hb < 7-8 g/dl, microcytaire à VGM < 70 fl et hypochrome à CCMH < 20 pg.

L'étude biochimique de l'hémoglobine du patient montre une fraction d'hémoglobine fœtale majoritaire et une hémoglobine adulte absente (β^0) ou en faible proportion (β^+) et celle des deux parents un trait bêta-thalassémique. [3]



→ Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe **la transfusion, la chélation du fer** et dans des cas **la splénectomie**. La lourdeur du traitement chélateur altère la qualité de vie et fait discuter l'indication **d'une greffe de moelle osseuse** chez les enfants et adolescents qui ont un donneur apparenté HLA-compatible. [16]

- ✓ **Le traitement transfusionnel:** vise à maintenir une Hb supérieure à 10 g/dl, afin d'empêcher l'hyperplasie de la moelle osseuse, responsable des déformations squelettiques, et l'hématopoïèse extramédullaire, responsable de l'hépatosplénomégalie. L'hépatite B est prévenue par la vaccination. Les programmes d'hyper transfusion indiqués pour maintenir l'Hb supérieure à 12-13 g/dl ont été le plus souvent abandonnés. [4]
- ✓ **Le traitement de la surcharge en fer:** le traitement chélateur par la desferrioxamine (Desféral®) est encore le traitement de référence. Il doit être administré par voie parentérale, la voie sous-cutanée est la plus utilisée nécessitant des perfusions de 8 à 10 h pendant 5 à 7 jours. Ce traitement est très contraignant et la compliance souvent mauvaise. Un seul traitement chélateur par voie orale est actuellement disponible mais moins utilisé du fait de son efficacité moindre et de sa toxicité potentielle (agranulocytose) (défériprone, Ferriprox®). [16]
- ✓ **Splénectomie:** le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant, souvent évoqué devant l'augmentation des besoins transfusionnels avec parfois une leucopénie ou une thrombopénie. La vaccination anti-pneumococcique est nécessaire ; le risque thromboembolique est élevé. [16]
- ✓ **La greffe de cellules souches hématopoïétiques :** est le seul traitement radical de la maladie. La greffe de moelle osseuse allogénique n'est possible qu'en cas de donneur HLA identique dans la fratrie.
Les résultats sont favorables chez les patients ayant suivi un traitement chélateur régulier, avec une ferritinémie inférieure à 2500 µg/l, sans hépatomégalie ni fibrose hépatique. La greffe de cellules souches du cordon est une alternative permettant



de disposer d'une quantité suffisante de cellules souches pour greffer les patients de poids inférieur à 40 Kg. [4]

- ✓ La thérapie génique: (figure 4) permettra dans quelques années de corriger l'anomalie thalassémique par transfert dans les cellules souches hématopoïétiques d'un gène β de globine fonctionnel. [4]

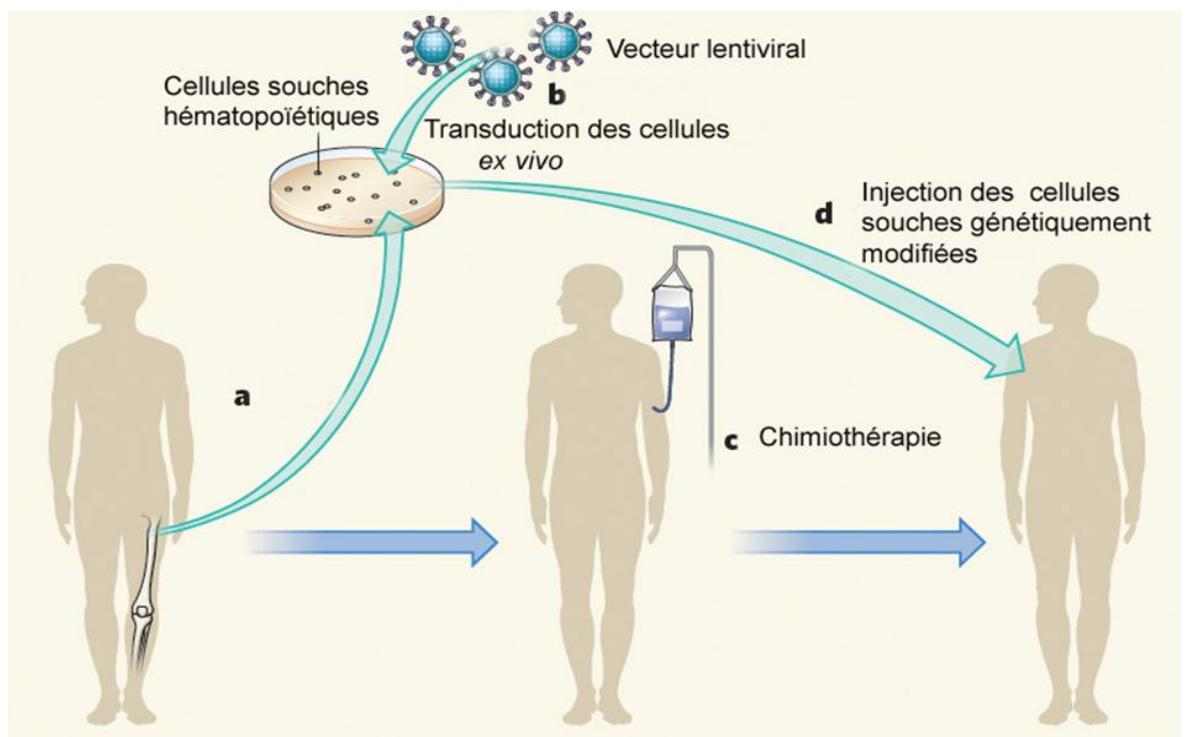


Figure 4 : traitement génique de la bêta-thalassémie

- ✓ Traitement récent :

Dans une première étude, Michael Dussiot et al [2] démontrent que les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) induits par les agrégats d'alpha-globine entraînent une augmentation de l'expression d'un facteur de croissance, le GDF11, un des ligands du récepteur de l'Activine IIA, qui va accroître la production d'érythroblastes immatures incapables de différencier. Le blocage de l'interaction du GDF11 avec son récepteur par un médicament, le Sotatercept (Celgene®), corrige l'anémie de souris thalassémiques en diminuant les agrégats d' α -globine (Figure5).

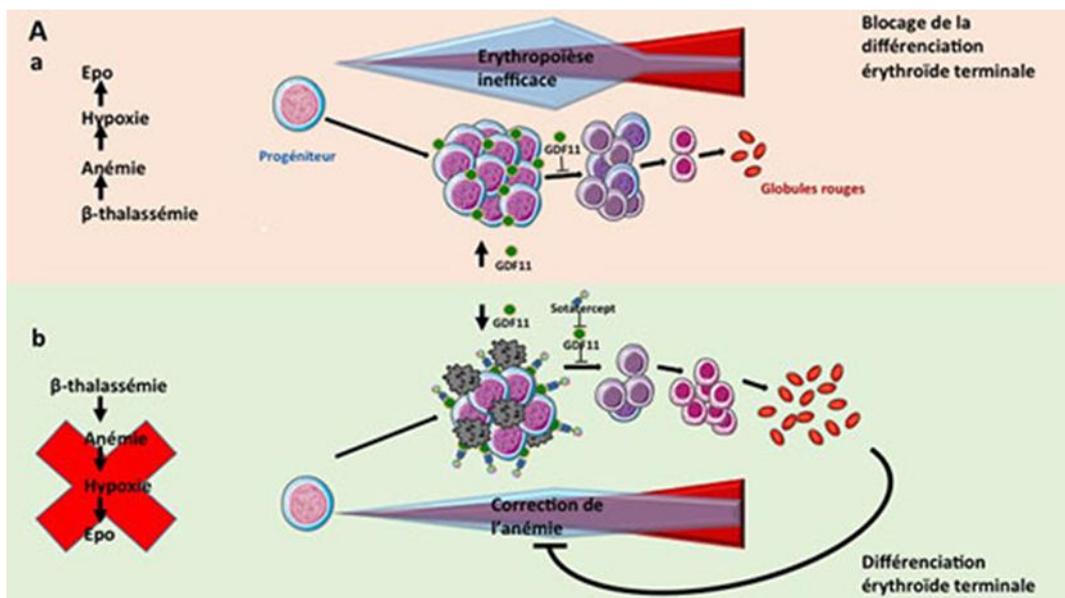


CHU-HASSAN II

Un essai clinique de traitement des patients thalassémiques par Sotatercept est en cours et montre déjà chez certains d’entre eux une augmentation de l’hémoglobine, une diminution du besoin en transfusion et des effets systémiques associés à la maladie.

La deuxième étude effectuée par Jean-Benoît Arlet, et al [10] démontre que l’arrêt de différenciation des érythroblastes thalassémiques est lié à la séquestration cytoplasmique de la protéine HSP70 (Heat Shock Protein70) par les chaînes d’alpha-globine libres en excès. La fonction naturelle d’HSP70 est en effet de « chaperonner » des protéines déformées par les chocs thermiques ou anormales et en excès. Les chercheurs ont donc démontré que la prise en charge des chaînes d’alpha-globine en excès dans le cytoplasme des érythroblastes béta-thalassémiques humains empêche HSP70 de migrer dans le noyau des cellules et d’y jouer son rôle protecteur du facteur de transcription GATA-1 indispensable à la différenciation terminale. La restauration in vitro d’HSP70 dans le noyau des érythroblastes thalassémiques permet de rétablir leur différenciation terminale.

Des médicaments capables de dissocier l’interaction HSP70/alpha-globine ou de retenir HSP70 dans le noyau pourraient donc constituer de nouvelles thérapies des thalassémies.



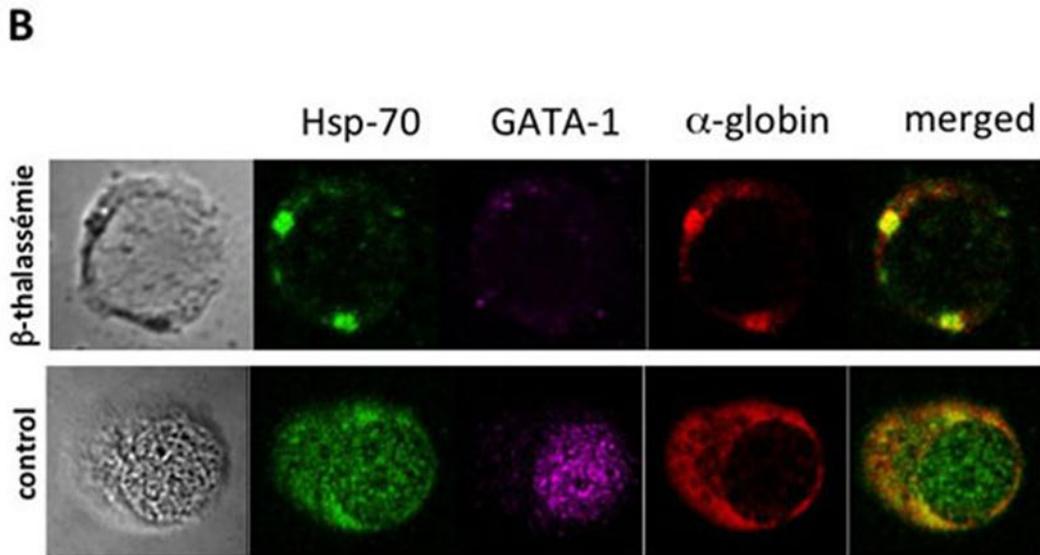


Figure 5 : Correction de l'érythropoïèse inefficace par un médicament, le Sotatercept (Celgene®), qui bloque GDF11. (a) La β -thalassémie est caractérisée par une différenciation érythroïde déficiente induisant une anémie sévère qui conduit à une hypoxie des tissus puis à une stimulation de la production d'érythropoïétine (EPO). Ce défaut résulte en partie de la production par les érythroblastes pathologiques d'un facteur de croissance, le GDF11, qui va favoriser la survie des progéniteurs immatures déficients et inhiber leur maturation en globules rouges fonctionnels. (b) L'administration du Sotatercept va fixer le GDF11 bloquant ainsi son activité et permet de corriger l'anémie en diminuant la production d'érythroblastes déficients. B : Analyse par microscopie confocale de l'expression d'HSP70, GATA-1 et dans des érythroblastes issus de patients β -thalassémiques ou témoins. On observe des agrégats d' α -globine dans les érythroblastes thalassémiques qui séquestrent la protéine HSP70 dans le cytoplasme et l'empêchent ainsi de jouer son rôle protecteur sur le facteur de transcription GATA-1 qui est alors dégradé entraînant l'arrêt de la différenciation.



3-La β -thalassémie intermédiaire

La croissance des patients est normale. Un retard pubertaire est habituel. L'examen montre une splénomégalie. L'anémie est modérée, entre 7 et 9,5 g/dl d'HbF. L'évolution est bien meilleure que dans la maladie de Cooley. Les besoins transfusionnels y sont inférieurs. Les patients atteignent l'âge adulte et peuvent parfois procréer, si le taux basal d'hémoglobine se maintient à 8-9 g/dl ou plus et que la tolérance de l'anémie est bonne. Les transfusions ne sont indiquées qu'en cas d'aggravation aiguë. [4]

La supplémentation par acide folique au long cours chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire est recommandée. Le traitement des « tumeurs » hématopoïétiques symptomatiques repose le plus souvent sur l'association hydroxycarbamide et transfusions. En cas d'urgence thérapeutique liée à une compression, la radiothérapie est discutée. Pour cette forme de thalassémies, la chélation du fer est indiquée lorsque la concentration en fer hépatique dépasse 7 mg Fe/g de foie sec (soit 125 $\mu\text{mol/g}$) et les traitements chélateurs ne sont prescrits à plus faibles doses et plus tardivement que dans la thalassémie majeure. [17]



Matériel et méthodes





I– Matériel

1- Appareils utilisés

- Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé :
 - L'automate Sysmex XE 2100
 - Capillarys sebia

1-1 Principe du fonctionnement du SYSMEX XE 2100

Le système hématologique automatisé XE-2100 (figure 6) est un analyseur facile d'utilisation à volume élevé, présentant un historique de fiabilité et de productivité qui offre une efficacité opérationnelle pour le laboratoire hématologique. Les technologies uniques de cytométrie en flux fluorescente et de focalisation hydrodynamique permettent au XE-2100 de minimiser les taux de réexamen et procurent des résultats précis même en présence d'interférences.



Figure 6 : photo du sysmex XE 2100



CHU-HASSAN II

Conçu pour être modifiable, fiable et efficace, le Sysmex XE-2100 offre aux laboratoires un système hématologique automatisé qui répond aux attentes ou les dépasse. Le XE-2100 accélère le flux de travail en offrant la possibilité de tester jusqu'à 150 échantillons à l'heure, permettant un délai d'exécution rapide.

1-2 Principe du fonctionnement du Capillarys sebia

Le Capillarys (figure 7) est un analyseur dont le principe est l'électrophorèse capillaire de zone en veine liquide. Réalisée dans un tampon de pH = 10, sous un voltage élevé de 7000 volts, la migration est contrôlée par effet Peltier à 35,5 °C, ce qui évite les problèmes éventuels liés à certaines cryoglobulines susceptibles de précipiter à température ambiante. La migration s'effectue en parallèle dans huit tubes capillaires de silice fondue (diamètre : 25 µm, longueur: 18 cm) protégés par une gaine en aluminium. Le système optique est constitué d'une lampe au deutérium, la cellule de détection comporte un filtre UV à 200 nm (longueur d'onde d'absorption des liaisons peptidiques). L'alimentation des échantillons se fait en continu, avec identification des tubes primaires par un code à barre intégré. Le pilotage de l'automate s'effectue grâce à un logiciel multitâche sous Windows. La cadence de l'automate est de 80 tests/heure, le tracé apparaissant sur l'écran une dizaine de minutes après l'introduction de l'échantillon.



Figure 7 : photo du capillarys sebia



II – Méthodes

1- L'hémogramme

L'hémogramme est réalisé à partir d'un échantillon du sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA.

Il est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. C'est un examen automatisé, réalisé par l'automate sysmex 2100 qui a pour but d'apporter des informations quantitatives sur les cellules sanguines mais également des informations qualitatives.

2- L'électrophorèse de l'Hb

Il s'agit d'une électrophorèse à pH alcalin sur une bande d'acétate de cellulose : CELLOGEL (5,7×14 cm). Le tampon utilisé est du tris- glycine pH 9,5. La migration s'effectue en 60 minutes, 200 V et 6 mA en moyenne. Après la migration, les différentes fractions obtenues sont colorées au rouge ponceau pendant 20 minutes. Puis on procède au lavage de la bande pour enlever le reste du colorant avec une solution d'acide acétique 25 à 5%. On agite pour accélérer la décoloration. Par la suite, on fixe les fractions d'hémoglobine sur la bande à l'aide de l'éthanol 90° pendant une minute.



Resultats et discussion





I-Résultats

Au cours de cette partie, nous allons décrire les paramètres qui influencent cette pathologie qui est la thalassémie, notamment l'âge, le sexe, et la forme clinique, étudiés sur 11 patients pendant les 2 années précédentes ; selon la fiche d'exploitation figurant dans l'annexe.

1- Données épidémiologiques

1-1 Répartition des patients selon l'âge

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge

Age (ans)	Nombre total de patients / 2ans
0-4	3
5-10	4
11-15	4

➔ Sachant que la bêta-thalassémie est une maladie de l'enfant, tous nos patients ont un âge inférieur à 15 ans. Cette maladie a donc été répartie en fonction de trois tranches d'âge dans le tableau 1. Nous pouvons constater que notre échantillon de patients présente un nombre presque égal de malades pour chaque tranche 0-4, 5-10 et 11-15 ans.



1-2 Répartition des patients selon le sexe

Tableau 2 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre totale de patient / 2ans
Filles	7
Garçons	4

→ La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le tableau 2. Nous pouvons remarquer que dans notre échantillonnage la beta-thalassémie touche 7 filles et 4 garçons.

1-3 Répartition des patients selon l'origine

Tableau 3 : Origine des malades

L'origine des patients	Nombre total de patients / 2ans	Pourcentage
Fes	4	37 %
Meknes	2	18 %
Sefrou	1	9 %
Taounate	2	18 %
Oujda	1	9 %
Sba-Ayoun	1	9 %

→ La plupart des patients proviennent de la région Fès Boulmane, ce qui est logique vu que l'échantillonnage a été effectué dans le CHU de Fes. Les résultats du tableau 3 sont exprimés sous forme d'histogramme :

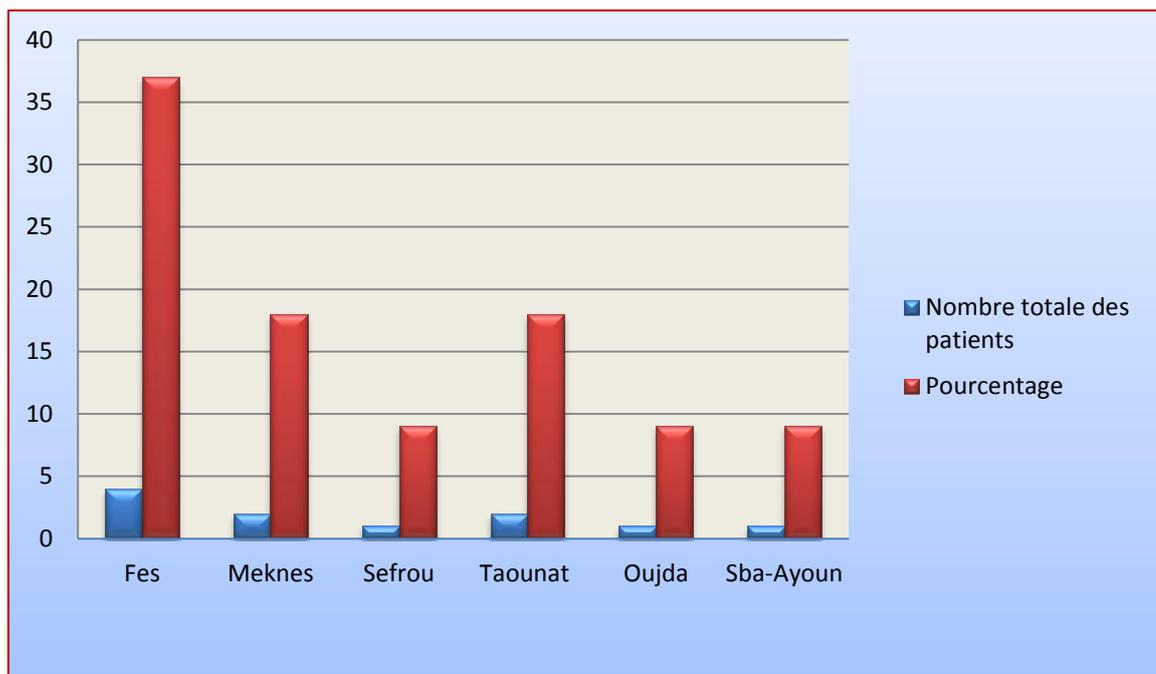


Figure 8: Origine des patients

1-4 Antécédents

Tableau 2 : Antécédents des patients

Nombre de patients / 2ans	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Consanguinité				×		×		×		×	
Ictère cholestatique						×					
Anémie		×		×						×	

➔ Les patients beta-thalassémiques présentent des antécédents comme la consanguinité, l'ictère cholestatique (une forme de jaunisse du nouveau-né) et l'anémie. Parfois un patient présente plus d'un antécédent à la fois comme le cas pour les patients 4, 6 et 10. Nous pouvons également constater dans le tableau 4 une prédominance de la



consanguinité dans notre groupe de patients. Les résultats du tableau 4 sont exprimés sous forme d'histogramme :

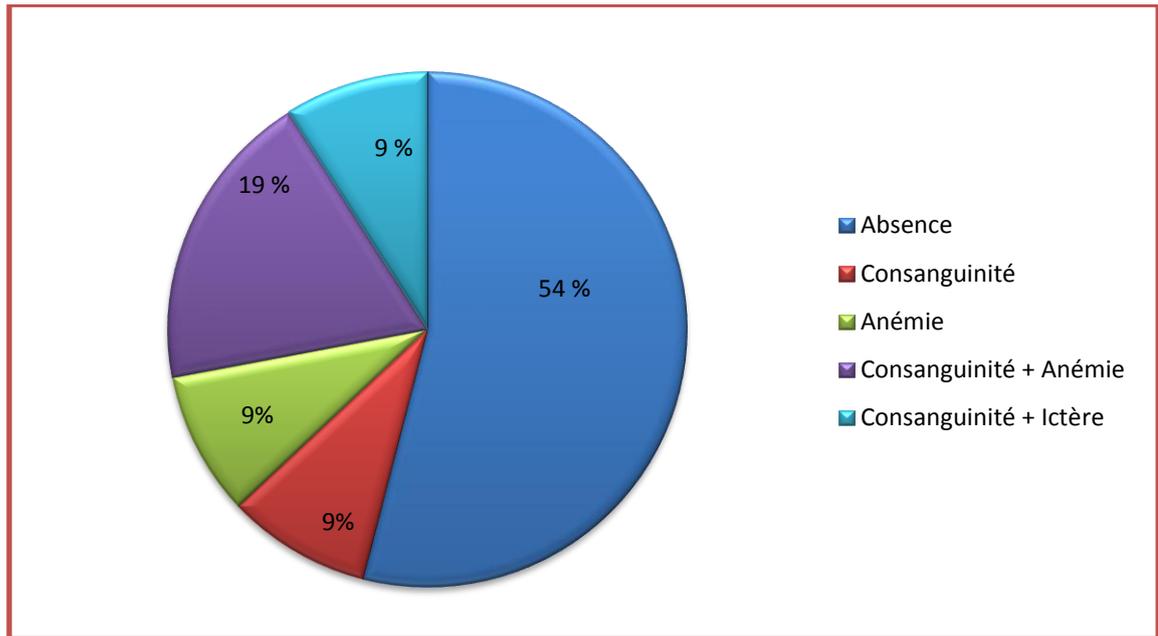


Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents

2-Données cliniques

TABLEAU 5 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Signes cliniques	Nombre total de patients / 2ans
Retard staturo-pondéral	1
Pâleur	9
Splénomégalie	7

→ A partir du tableau 5, nous pouvons constater que les signes les plus fréquents sont la pâleur et la splénomégalie, qui peuvent apparaître simultanément ou indépendamment. Cependant, il y a un seul cas qui présente un retard staturo-pondéral (une croissance insuffisante de la taille et/ou du poids de l'enfant)



3- Données paracliniques :

Les paramètres étudiés à savoir le taux d'Hb , VGM , CCMH , dosage de la ferritine et l'électrophorèse de l'Hb sont étudiés chez l'ensemble des patients.

→ Le tableau 6 présente l'ensemble des résultats obtenus et leur comparaison avec les valeurs témoins :

Tableau 6 : Comparaison des valeurs physiologiques avec les valeurs moyennes des patients atteints d'une thalassémie

Caractéristique biologiques	Valeurs moyennes	Valeurs physiologiques
Taux d'Hb moyen (g/dL)	6,4	(12,5-15,5) Femme (14-17) Homme
VGM moyen (fL)	63,1	(85-95)
CCMH (g/dL)	31,6	(32-36)
Taux de ferritine (µg/L)	169,96	(20 - 310) Homme (20 – 204) Femme
Hb A1 %	48,35	95,5-97
Hb A2%	12,1	2-3,5
Hb F %	48,55	1

→ D'après le tableau 6, on remarque que le taux d'Hb chez les patients atteints d'une thalassémie est bas par rapport aux valeurs physiologiques , ainsi que le VGM est inférieur a la normale, on parle d'une microcytose typique d'une anémie chronique causée par une carence en fer. On remarque également que la valeur du CCMH est légèrement inférieure à la normale: il s'agit d'une hypochromie (manque de fer).



4- Traitement :

→ La répartition des patients selon le type de traitement nous montre que 3 parmi eux ont reçu le traitement transfusionnel, ce qui représente 27% des patients ; et seulement 1 qui a reçu le traitement transfusionnel + le traitement chélateur du fer (9%).

- Chez les 7 patients qui restent, le traitement n'était pas précisé.

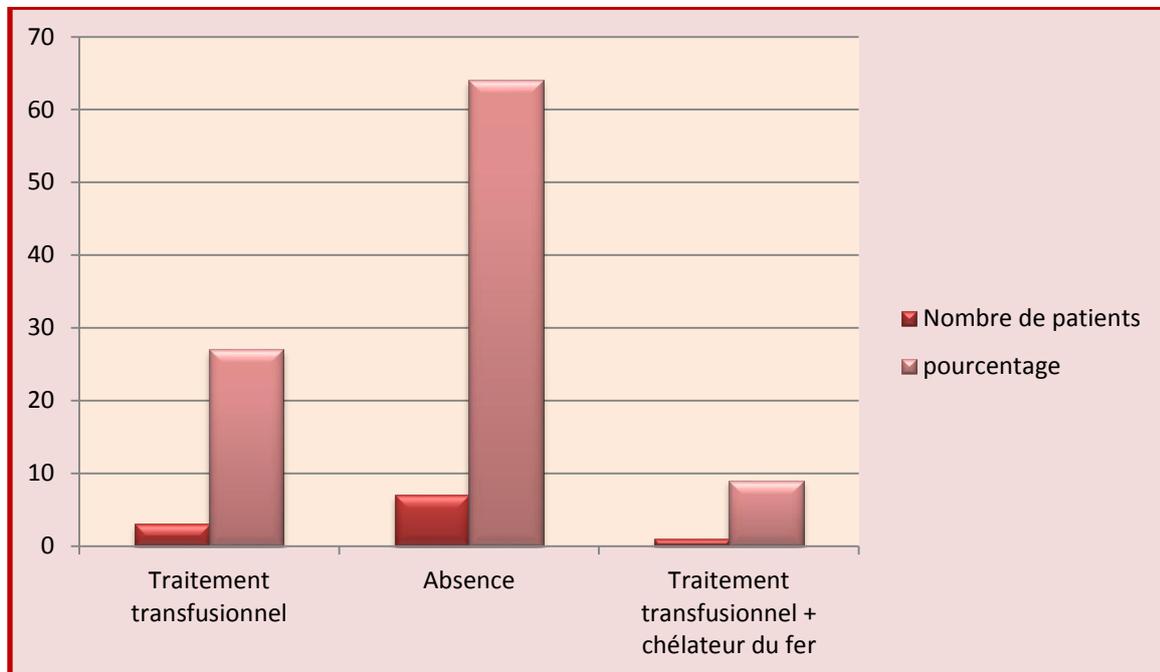


Figure 10 : Répartition des patients selon le type du traitement



II- Discussion

La thalassémie est une maladie due au défaut de synthèse de l'une des chaînes de globine. Comme l'hémoglobine humaine adulte est un tétramère constitué par deux chaînes de type alpha et deux chaînes de type beta, on peut considérer- en première approximation - qu'il existe des alpha et des beta thalassémies. La bêta-thalassémie se caractérise par une synthèse anormale de la chaîne beta-globine.

➔ Les dernières données de littérature par rapport au cas du Maroc et du Maghreb sont:

1/ Au Maghreb, la bêta-thalassémie atteint 2,21 % en Tunisie et à peu près la même fréquence (entre 1,5 et 3 %) en Algérie et au Maroc, alors que L'alpha-thalassémie présente une incidence de 4,8 à 5,48 % en Tunisie, 9 % en Algérie et 2,2 % au Maroc (2010). [5]

2/ Au Maroc, 26 mutations responsables de la bêta-thalassémie ont été identifiées [5], avec une prédominance de la mutation (beta+) IVS-I-6 (T --> C). [9]

- La Beta-thalassémie est assez fréquente au Maghreb et dans le bassin méditerranéen à cause du facteur culturel, notamment la présence de consanguinité. D'ailleurs, dans notre échantillon, 4 patients sur 11 présentent un cas de consanguinité. Cette dernière favorise la transmission des allèles porteurs des mutations beta-thalassémiques si les deux parents sont porteurs des gènes récessifs.

Notre échantillon du CHU de Fès a un effectif réduit (11 patients) pendant les deux ans précédents et ne permet pas de sortir avec des conclusions constructives sur le cas actuel de la thalassémie au Maroc,.Il faudrait effectuer une étude plus large qui concerne toutes les régions avec une saisie de tous les cas beta-thalassémiques qui se présentent aux hôpitaux marocains.



- Pour prévenir la bêta-thalassémie au Maroc, il s'avère nécessaire d'instaurer une stratégie de diagnostic prénatal. Si par exemple une famille a un premier fils atteint de la maladie ou des antécédents familiaux, ils peuvent effectuer le diagnostic et estimer la probabilité d'avoir un deuxième fils atteint: le couple pourrait donc être conscient du risque qu'il porte.
- Seules les beta-thalassémies majeures et intermédiaires nécessitent un traitement. Les mineures ne nécessitent ni transfusion, ni chélation du fer. [3] Les résultats de notre étude partent dans le même sens, puisque 27% ont eu un traitement transfusionnel et il y a seulement un patient qui suit, en plus de ce traitement, la chélation du fer. Par ailleurs, aucun traitement n'a été indiqué pour les autres patients, ce qui est logique puisqu'ils ne souffrent que de la beta-thalassémie mineure.



Conclusion

La bêta-thalassémie est une maladie génétique de l'hémoglobine, elle est de sévérité variable : Les bêta-thalassémies sévères (dites majeures et intermédiaires) se caractérisent par une anémie, celle-ci se traduit par une pâleur, une grande fatigabilité, parfois des vertiges et des essoufflements. L'anémie peut s'accompagner de complications diverses (problèmes de croissance, déformations osseuses...). Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 et 12 mois) ou plus tardivement. Dans les formes majeures, des transfusions sanguines régulières systématiques sont nécessaires pour permettre une croissance et une activité normales. La bêta-thalassémie est diagnostiquée d'abord par l'hémogramme et l'électrophorèse de l'Hb et dans certains cas on effectue un dosage de la ferritine.

Le seul but de mon étude était de recenser les cas bêta-thalassémiques au CHU HASSAN II E FES pendant les 2 années précédentes sur 11 patients. D'après les résultats obtenus on peut constater que la bêta-thalassémie est une anomalie de l'enfant que tous nos patients avaient un âge inférieur à 15 ans, qu'elle est à dominance féminine, que la plupart des patients proviennent de la région Fes Boulmane, et qu'ils ne sont pas traités vu que le traitement transfusionnel est très cher et que la plupart des patients n'ont pas la possibilité de continuer ce traitement.

L'effectif qu'on a pu trouver est très réduit (11 patients) et ne permet pas de tirer des conclusions constructives sur le cas actuel de la bêta-thalassémie au Maroc, donc il faudrait effectuer une étude plus large qui concerne toutes les régions avec une saisie de tous les cas bêta-thalassémiques qui se présentent aux hôpitaux marocains.

Références bibliographiques

[1]Antonio Cao and Renzo Calanella - 2010 - Beta-thalassemia. Gene. Test Review – Genetics in Medicine, volume 12, Number 2.

[2]Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, Grapton D, Paubelle E, Payen E, Beuzard Y, Leboulch P, Ribeil JA, Arlet JB, Coté F, Courtois G, Ginzburg YZ, Daniel TO, Chopra R - 2014 Apr - An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia., Nat Med;20(4):398-407. doi: 10.1038/nm.3468.

[3]Galanello, Origa R -2010 - Beta-thalassemia. Orphanet j Raredis; 5: 11

[4]G.Sébahoun - 2001 - Anémies Hémolytiques congénitales de l'hémoglobine : 65,67 et 68.

[5]Gyamong w, Jobin M - 2005 - physiologie médicale. Edition: 2.

[6]Haj Khelil A, Denden S, Leban N, Daimi H, Lakhdhar R, Lefranc G, Ben Chibani J, Perrin P - 2010 - Hemoglobinopathies in North Africa: a review, Hemoglobin 34 1-23.

[7]HAS - 2008 - Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades (www. Has-santé.fr).

[8]HAS - juin 2008 - Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole nationale de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS).

[9]Isabelle Thuret - 2008 - « la Beta thalassémie » Encyclopédie Orphanet Grand public.

[10]Jean-Benoît Arlet, Jean-Antoine Ribeil, Flavia Guillem, Olivier Negre, Adonis Hazoume - 26 Août 2014 - HSP70 sequestration by free β -globin promotes ineffective erythropoiesis in bêta-thalassaemia ; Revue : Nature

[11]Lemsaddek W, Picanco I, Seuanes F, Nogueira P, Mahmal L, Benchekroun S, Khattab M, Osorio-Almeida L - 2004 - The beta-thalassemia mutation/haplotype distribution in the Moroccan population, Hemoglobin 28, 25-37.

[12]ORISINI A - 1985 - Classification et mécanisme physiopathologique des hémoglobines – annales de pédiatrie. 32(9) : 755-765.

[13]Pierre Aubry - 2014 - les thalassémies : 38 ; 47.

[14]Vovan L – 1985 - Diagnostic biologique des hémoglobines . Annales de pédiaterie 32 (9) : 780-789.

[15]Vulgaris Medical - 2000 - Hemoglobine. 34

[16]Weatherall D et Clegg jB - 1981 - the thalassemia as genetically determined disorders of hemoglobin synthesis, in the thalassemia syndromes, Backwell scientific publications, third edition.

[17]Weatherall Dj - 2001 - Detection of alpha thalassemia in negro infants .Br.j – Haemat. 46: 39-46.

Annexe

Fiche d'exploitation

IP :

Age :

Sexe :

Origine :

Antécédents : - Consanguinité :

- Autres :

NFS : - Hb : ; - VGM :

- CCMH : ; - Dosage de ferritine :

- Electrophorèse de l'Hb :

Symptômes cliniques : - Retard staturo-pondéral :

- Syndrome anémique :

- Splénomégalie :

Traitement : - Besoins transfusionnels :

- Chélation de fer :

Résumé

La bêta-thalassémie est caractérisée par un déficit total (Bêta0) ou partiel (Bêta+) de synthèse des chaînes de bêta-globine de l'hémoglobine. La maladie est initialement décrite dans le bassin méditerranéen, est également répandue au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est, en Inde et en Chine.

Trois principaux types de beta-thalassémie sont décrits : mineure, intermédiaire et majeure. 1) La bêta-thalassémie mineure, ou trait bêta-thalassémique est la forme hétérozygote, généralement asymptomatique. 2) la bêta-thalassémie majeure, ou anémie de Cooley est la forme homozygote qui associe une splénomégalie à une anémie hypochrome microcytaire se révélant le plus souvent entre les 6ème et 24ème mois de vie. L'anémie sévère nécessite des transfusions récurrentes pour maintenir les taux d'Hb au-delà de 90-100 g/L et permettre une activité normale. Les transfusions de concentrés d'hématies entraînent à long-terme une surcharge en fer. 3) La thalassémie intermédiaire où l'anémie moins sévère est diagnostiquée plus tardivement que dans la BT-majeure. Les patients atteints de cette forme nécessitent ou non des transfusions occasionnelles. L'hypersplénisme, l'hématopoïèse extramédullaire, des complications thrombotiques et une surcharge en fer tardive peuvent compliquer la maladie.

Le diagnostic de la bêta-thalassémie repose sur l'analyse de l'Hb par électrophorèse. Dans la BT-majeure, l'HbA est absente ou très réduite et l'HbF prédomine. Dans la BT-mineure le taux d'HbA2 est élevé et le taux d'Hb normal ou un peu abaissé avec une microcytose et une hypochromie.

Il existe deux principales modalités de traitement. 1) La combinaison de transfusions régulières et d'un traitement chélateur du fer précoce et régulier, longtemps administré par voie parentérale (déferoxamine). 2) La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement curatif de la BT-majeure : les résultats sont très favorables pour les enfants ayant un donneur intra-familial HLA identique. Récemment, un premier patient a été traité avec succès par thérapie génique.

Le pronostic dépend de la sévérité de la maladie mais il est généralement bon, en particulier si le traitement au long cours est bien conduit.

→ **Mots clés :** Thalassémie , la bêta-thalassémie , transfusion , traitement chélateur du fer

