



**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH FACULTE DES  
SCIENCES ET TECHNIQUES DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Projet de Fin d'Etudes**

**Licence Sciences & Techniques Sciences Biologiques  
Appliquées et Santé (LST - SBAS)**

***La Beta Thalassémie***

**PRESENTE PAR : Houda DAHMOUNI**

**ENCADRE PAR :**

**Pr El Houssaine HARKI (FST Fès)**

**Dr Ali AIAOUI FDILI (Laboratoire Ghassani)**

**SOUTENU LE : 9/07/2021**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

- **Pr El Houssaine HARKI**
- **Pr Abdelali TAZI**

*Stage effectué à : Hôpital Ghassani FES*

*Année universitaire 2020-2021*



## Dédicaces

**A la mémoire de mon père disparu trop tôt**, Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

A ma très chère mère **FATIMA**, tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

**A mes chers et adorable frères et sœurs**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

# Remerciements

Merci à ALLAH, et nul remerciement ne lui sera suffisant, pour m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciement et ma profonde gratitude à mon encadrant Pr. El Houssaine HARKI, pour ses conseils et ses directives qui m'ont permis de mener à bien mon travail.

Je tiens à remercier les membres de jury Pr EL Houssaine HARKI et Pr Abdelali TAZI qui m'ont fait le grand honneur de participer à l'évaluation de ce modeste travail.

Je tiens à remercier vivement le responsable de notre filière Pr. Saïd Haloti, pour son aide, ces orientations et les informations qu'il nous a fourni. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et reconnaissance. Je tiens également à remercier l'ensemble des enseignants de la filière SBAS et tout le corps enseignant et administratif qui a contribué à ma formation universitaire.

## LISTE DES ABREVIATIONS

$\alpha$  : Alpha  
 $\beta$  : Bêta  
 $\beta 0$  : Mutant à l'origine de l'absence d'hémoglobine  
 $\beta +$  : Mutant à l'origine d'une faible production d'hémoglobine  
**A/A** : Homozygote sain  
**A/a** : Hétérozygote porteur sain  
**a/a** : Homozygote malade  
**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine  
**CSH** : Cellules souches hématopoïétiques  
**DFX** : Déférasirox  
**DFP** : Déféripone  
**DFO** : Déféroxamine  
**DG** : Diagnostic  
**DI** : Décilitre  
**P** : Protéine  
**EDTA** : Ethylène-diamine-tétra-acétate EP  
**G6PD** : glucose 6 phosphate déshydrogénase  
**EP** : Electrophorèse  
**OMS** : organisation mondiale de santé  
 $\epsilon$  : Epsilon  
 $\gamma$  : gamma  
 $\delta$  : delta  
**EPO** : Erythropoïétine  
**GR** : Globule Rouge  
**Hb** : Hémoglobine  
**Hb A** : Hémoglobine adulte  
**Hb F** : Hémoglobine fœtal  
**TNTD** : thalassémies non-transfusion dépendantes  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine  
**TF** : Transfusion  
**Thal** : Thalassémie  
**TI** : Thalassémie intermédiaire  
**TM** : Thalassémie majeure  
**FSC** : forward scatter  
**SSC** : la granularité des cellules  
**VGM** : Volume Globulaire Moyen  
**HBB** : l'hémoglobine sous-unité beta  
**TACO** : *Transfusion-associated circulatory overload* **OAP** : œdème aigu du poumon.

# LEXIQUE

**Acide désoxyribonucléique (ADN) :** Acide nucléique caractéristique des chromosomes et constitué de deux brins (enroulés en double hélice) formés chacun d'une succession de nucléotides. C'est le support de l'information génétique héréditaire.

**Codon :** Séquence de trois bases nucléotidiques dans la molécule d'un acide nucléique (ADN ou ARN).

**Délétion :** Mutation génétique caractérisée par la perte d'un fragment d'ADN sur un chromosome.

**Exon :** Partie codante du gène qui détermine la structure d'une protéine. Il correspond aux fragments d'ARN primaire retrouvés dans l'ARN cytoplasmique après épissage.

**Gène :** Structure nucléotidique (portion d'ADN) portant l'information génétique. Il conditionne la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.

**Génotype :** Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype (ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu).

**Hémochromatose :** Maladie métabolique consécutive à l'accumulation de fer dans les tissus de l'organisme.

**ATP :** adénosine triphosphate

**Hétérozygote** Se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont différentes. **Hétérozygote :** Individu possédant deux allèles au même locus.

**Homozygote :** Individu possédant deux copies identiques d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire).

**Intron :** Fraction d'ADN présente dans un gène, intercalée entre les exons et dépourvue d'information relative à la synthèse d'une protéine (non codante). Il ne se retrouve pas dans l'ARN cytoplasmique après épissage.

**Maladie monogénique :** Maladie génétique qui est due à la présence d'une ou plusieurs mutations au sein d'un seul gène.

**Microcytose :** Diminution de la taille des globules rouges

**Mutation :** Modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère préexistant ou l'apparition d'un caractère nouveau.

**Mutation ponctuel :** la Mutation de structure portant sur une seule base (substitution d'une base par une autre). On distingue deux classes de mutations ponctuelles celles ne modifiant qu'un seul codon et celles qui modifient le cadre de lecture.

**Pathogénie :** Etude du ou des mécanismes responsable du déclenchement et du développement d'une maladie.

**Splénomégalie :** Augmentation du volume de la rate.

**DPN :** diagnostic prénatal

**Substitution :** Mutation résultant du remplacement d'un (ou plusieurs) nucléotides par un autre (ou plusieurs autres) nucléotide comportant une base azotée différente. **Érythrocyte :** hématies, globule rouge.

**Références\* :** Larousse

## Table des figures :

Figure: La morphologie du globule rouge .....	3
Figure 2 : érythropoïèse .....	4
Figure 3 : évolution de la lignée érythroblastique .....	5
Figure 4 : Régulation de l'érythropoïèse par EPO .....	5
Figure 5 : L'hémoglobine (6).....	8
Figure 6 : sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.10	
Figure 7 Les gènes de globine alpha et beta(12,13) .....	11
Figure 8 Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de beta et alpha globine et leurs emplacements .....	12
Figure 9 : L'inactivation totale ou partielle d'un ou des 2 gènes beta aboutit aux divers phénotypes .....	13
Figure10 : L'épissage du pré ARNm(19).....	14
Figure11: L'altération du gène beta(20) .....	15
Figure 12 : La transmission autosomique récessive .....	17
Figure 13: Un sac plastique hermétique.....	25
Figure 14: Les différents tubes utilisés dans un laboratoire .....	25
Figure 15: La centrifugeuse .....	26
Figure 16: L'automate Sysmex XT-1800i .....	27
Figure 17 : Technique de fluoro-cytométrie(détecteur FSC).....	28
Figure 18: Technique de fluoro-cytométrie(détecteur SSC).....	28
Figure 19: Les résultats d'hémogramme .....	30
Figure 20: La mesure de vitesse de sédimentation.....	31

## Table de tableau :

Tableau 1: Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge(1) .....	2
--	---

# Table des matières

Introduction .....	1
<b>Partie BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	1
Chapitre I : érythropoïèse .....	2
I- Les érythrocytes.....	2
I-1- Morphologie des érythrocytes.....	3
I-2-érythropoïèse .....	4
I -3-Vie et mort de globules rouges.....	6
Chapitre 2 : la beta thalassémie .....	7
I. La définition de la beta thalassémie .....	7
II. Epidémiologie des thalassémies .....	7
III. Physiopathologie des thalassémies.....	8
2-1-Les types d'allèles et d'anomalies $\beta$ -thalassémiques .....	12
III. La clinique .....	14
IV. -DIAGNOSTIC DES THALASSEMIES .....	17
CHAPITRE 3 : le traitement de la beta thalassémie.....	19
I. Transfusion sanguine.....	18
II. Les enfants transfusés.....	20
III. Chélation de fer .....	21
IV. LA SPLENECTOMIE.....	22
V. Les Inducteurs d'hémoglobine fœtale .....	22
VI. La greffe de moelle osseuse.....	22
<b>Partie pratique</b> .....	24
I. phase pré-analytique.....	25
II. phase analytique:.....	26
III. Phase post-analytique.....	32
Conclusion.....	34
Les références bibliographiques.....	35

## INTRODUCTION:

Du grec **Thalassa** : mer et **émia** : sang ; Les thalassémies sont des maladies génétique, héréditaires de l'hémoglobine caractérisées par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normales, aboutissant à une baisse de production de l'hémoglobine (Hb) normale. En fonction de la chaîne de globine atteinte, on peut distinguer deux types principales:

**L'hémoglobine**, protéine (Pr) dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés, est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes  $\alpha$  et de deux chaînes  $\beta$ . toutes pathologies liées à une anomalie de l'hémoglobine est appelé hémoglobinopathie(1).

**Les hémoglobinopathies** sont des maladies génétiques liées à un trouble quantitatif ou qualitatif de l'hémoglobine avec un remplacement des sous-unités protéiques composant l'hémoglobine par des protéines mutées (1). Affections héréditaires, ce sont les maladies mono-géniques les plus répandues dans le monde voire endémique dans certaines populations.

**Les  $\alpha$  thalassémies** ( $\alpha$  Thal), pour lesquelles un ou plusieurs gènes de la globine  $\alpha$  sont mutés : elles sont plus fréquentes en Asie du sud-est, mais observées également en Afrique.

**Les  $\beta$  thalassémies** ( $\beta$  Thal), pour lesquelles un ou les deux gènes de la globine  $\beta$  sont anormaux (mutés) : elles sont plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, au Moyen Orient, en Inde, Chine et en Asie du SUD EST. Les signes cliniques sont en grande partie fonction du nombre de chaînes de globine mutées ou déficientes, allant de l'affection inapparente à des formes avec anémie très sévère(2,3).

L'objectif de notre travail est la présentation de la beta thalassémies, de la physiopathologie en passant par leur diagnostic et leur symptomatologie clinique en fonction des différentes formes de la maladie. Nous nous attarderons sur la prise en charge thérapeutique de la beta thalassémies. En particulier sur la thérapeutique transfusionnelle avec la prise en charge de ses complications. Et aussi sur d'autres thérapies comme la splénectomie, la chélation du fer, l'induction de l'hémoglobine fœtale, et la greffe de la moelle osseuse seule thérapie pouvant guérir le malade thalassémique.

***PARTIE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

# Chapitre I : érythropoïèse

## I-LES ERYTHROCYTES :

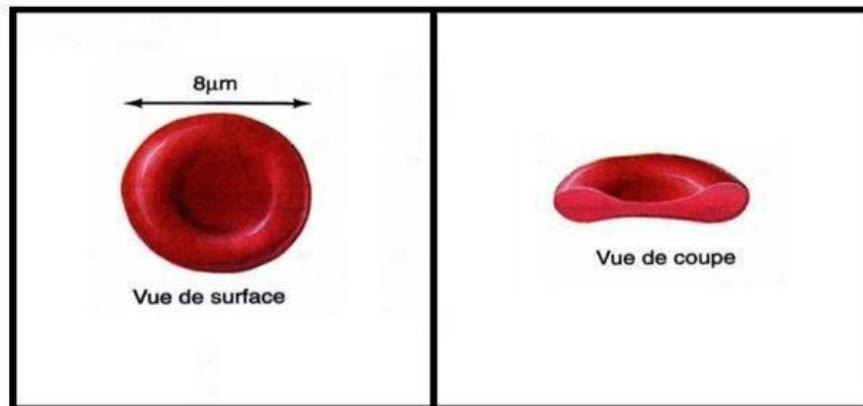
Les hématies, aussi appelées érythrocytes ou globules rouges, sont des cellules sanguines indispensables à l'oxygénation de notre l'organisme. Elles assurent le transport des gaz respiratoires comme le dioxygène (O<sub>2</sub>) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Lors d'un bilan sanguin, les taux en hématies sont particulièrement surveillés. Au même titre que les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes), les hématies sont des cellules circulant dans le sang. Ces cellules ont cette capacité grâce à leur forme particulière qui leur confère une grande élasticité et une bonne résistance. Les hématies sont reconnaissables par leur couleur rouge. Ce sont d'ailleurs ces cellules qui donnent la coloration rouge au sang. Cette couleur explique pourquoi les hématies sont aussi nommées globules rouges ou érythrocytes. Ce terme vient des mots grecs *erythro* signifiant rouge et *cyte* signifiant cellule. Les hématies doivent leur couleur rouge à la présence d'hémoglobine au sein de leur structure. L'hémoglobine est un pigment rouge, qui a aussi le rôle de fixer le dioxygène pour le transporter jusqu'aux différents tissus de l'organisme. L'érythropoïèse permet la synthèse de plusieurs centaines de milliards de globules rouges par jour, avec un rythme entre 2 et 3 millions par seconde. Ce rythme important de production permet de renouveler de manière continue les hématies en fin de vie (1). Leur durée de vie est estimée à 120 jours (Tableau 1)

**Tableau 1: Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge(1).**

	Hématies * 10 <sup>6</sup> / litre	Million d'hématie s /mm <sup>3</sup>	Hb
Hommes	4,5 – 5,5	4,5 – 5,5	13-18g /dl
Femmes	4 ,0-5,0	4 ,0-5,0	12-16g /dl
Enfants (1ans)	4,2-5,2	4,2-5,2	11-13g/dl
Nourrissons (1à6 mois)	3,8-5,8	3,8-5,8	15-18g/dl
Nourrissons _nés	5,0-6,0	5,0-6,0	16-22g/dl

## 1- MORPHOLOGIE DES ERYTHROCYTES :

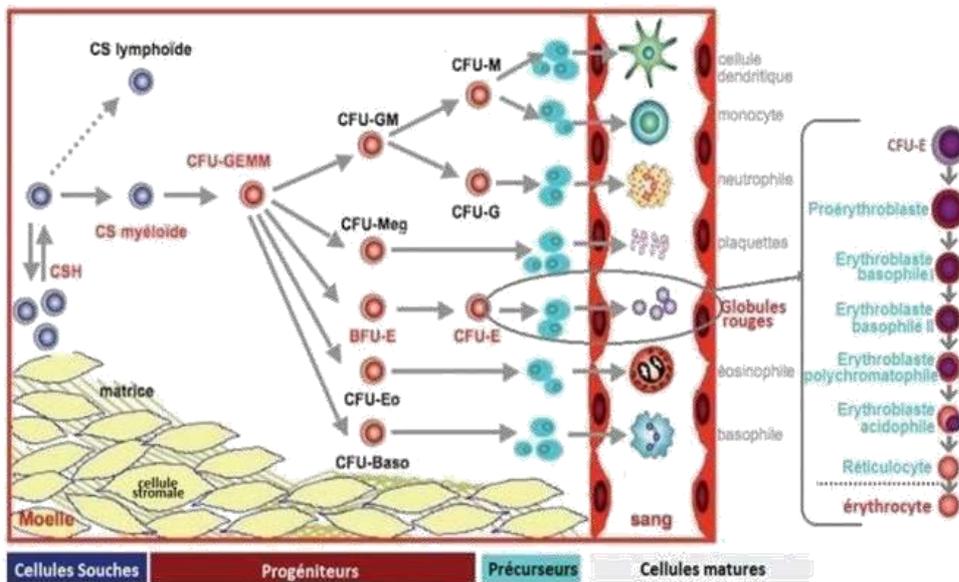
Les globules rouges ont une forme de disque biconcave d'un diamètre d'environ 7 micromètres. Cette forme particulière s'explique par l'absence de noyau au centre des érythrocytes et l'épaisseur de 2,5  $\mu\text{m}$  à la périphérie et 1  $\mu\text{m}$  au centre. Elle peut être assimilée à un petit sac d'hémoglobine dont la grande flexibilité lui permet de circuler dans les fins capillaires dont le diamètre est de l'ordre de 3 à 4  $\mu\text{m}$ . La membrane de l'hématie qui est constituée d'une double couche lipidique tapissée intérieurement et extérieurement d'une couche protéique discontinue, présente environ 100000 pores dont le diamètre est compris entre 3 et 4  $\text{Å}$ . La Forme discoïde du Globule rouge favorise les échanges d'oxygène, permet d'avoir une plus grande déformabilité ainsi qu'il facilite le passage du globule rouge dans la microcirculation. La forme et la taille et la coloration des globules rouge sont à l'état normal très homogènes et donc toute variation traduit une anomalie cellulaire (**figure1**).



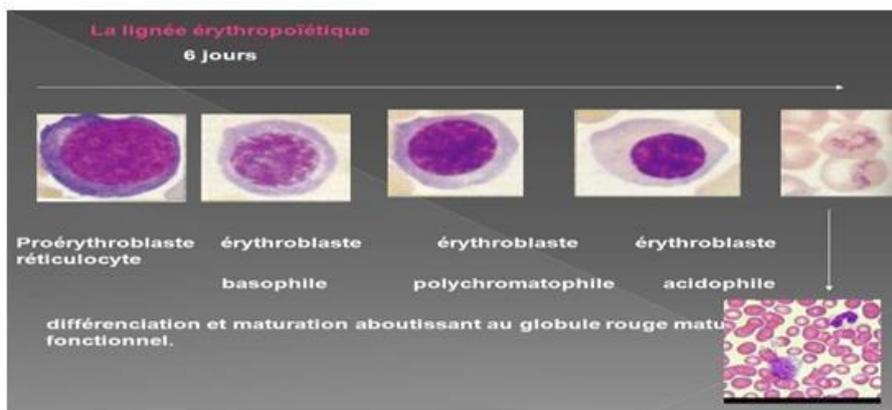
**Figure 1: la morphologie du Globule rouge**

## 2-ERYTHROPOÏÈSE :

Les érythrocytes sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse. Leur formation nécessite un processus complexe, que l'on nomme érythropoïèse. Les globules rouges sont issus de plusieurs mécanismes cellulaires à partir de cellules souches indifférenciées. Cette production est régie par une hormone : l'érythropoïétine (EPO), qui est souvent plus connue pour son usage comme agent dopant. L'érythropoïèse est l'ensemble des phénomènes aboutissant à la formation du GR Assurant le maintien du nombre de GR et du taux d'hémoglobine dans des limites physiologiques très Étroites, la durée de vie d'un GR étant de 120 jours ; l'érythropoïèse compense cette perte. En effet, la production des hématies est toujours 5 à 10 % supérieure à leur disparition (**Figure 2**), (**Figure 3**).



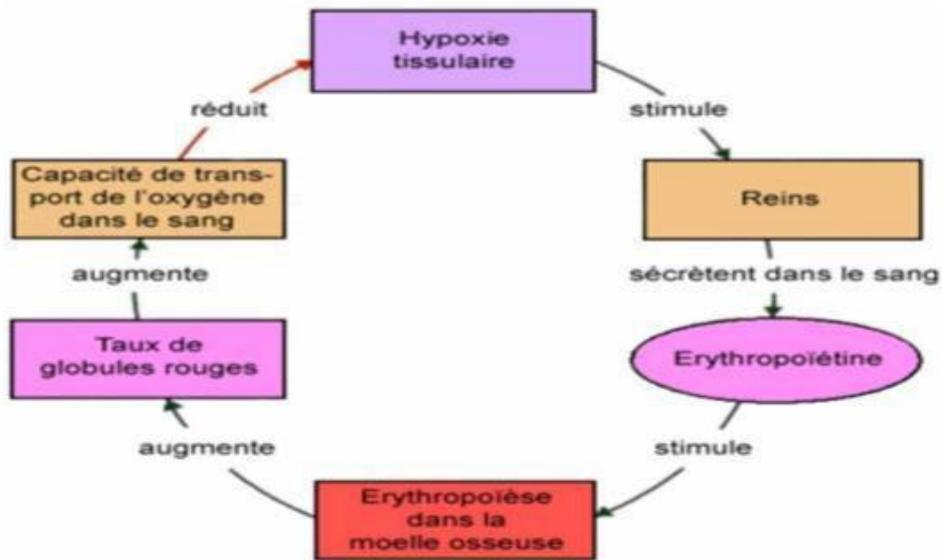
**Figure 2 : érythropoïèse.**



**Figure 3 : évolution de la lignée érythroblastique.**

## 2-1-L'érythropoïétine (EPO) :

est une hormone qui contrôle la production des GR ,elle est produite dans le complexe péri- tubulaire du rein( 90%),dans le foie et dans d'autres organes .Elle stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs des lignées mixtes et des GR .Et stimule par la diminution de la fourniture d'oxygène au niveau des récepteurs rénaux (Figure 4) .



**Figure 4 : Régulation de l'érythropoïèse par EPO**

## **2-2-Régulation de l'érythropoïèse :**

Permet de moduler en permanence la production de globules rouges en fonction des besoins .accrus, par exemple en cas d'hémorragie aigue ou d'hémolyse.

Une érythropoïèse correcte nécessite en premier lieu une moelle de bonne qualité possédant des érythroblastes en nombre suffisant, pourvues de capacités normales de multiplication et de différenciation. L'érythropoïèse peut être régulée entre autres par la vitamine B12 et acide folique (augmente la production) mais d'autres vitamines, vitamines B2, B6, et par une hormone rénale l'érythropoïétine.

La régulation de l'érythropoïèse comprend l'augmentation de la production de globules rouges, l'accélération de l'érythropoïèse : 3 à 4 jours au lieu de 7 jours normalement (raccourcissement de la durée de l'érythropoïèse) et toutes ces modifications se traduisent au niveau de la moelle par une augmentation du nombre d'érythroblastes et au niveau du sang par une augmentation du nombre de réticulocytes, voir le passage sanguin d'érythroblastes acidophiles et par une macrocytose et une polychromatophilie témoignant de l'accélération de l'érythropoïèse.

L'érythropoïèse nécessite absolument une quantité suffisante de fer qui est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine dont il est élément fonctionnellement actif.

## **3-VIE ET MORT DE GLOBULES ROUGES :**

Les érythrocytes de l'adulte sain sont issus de cellules souches de la moelle osseuse hématopoïétique (moelle élaborant les hématies, les thrombocytes et les leucocytes polynucléaires) qui au cours des différents stades de leur évolution (durant 3 à 5 jours). S'enrichissent en hémoglobine puis, in fine, après expulsion de leur noyau, deviennent des réticulocytes qui sont émis par diapédèse dans le courant circulatoire. Les réticulocytes circulants perdent très rapidement (en 2 jours environ) les derniers éléments caractéristiques d'une cellule active (RNA, mitochondries) et deviennent ainsi des hématies matures : cellules anucléées, incapables de synthèse protéiques, leur durée de vie est 120 jours. La destruction de GR se fait par l'hémolyse et on peut citer l'hémolyse extravasculaire qui comprend la capture des hématies âgées par les macrophages dans la moelle osseuse, le foie et la rate, ce type d'hémolyse entraîne une augmentation de la bilirubine.et pour l'hémolyse intra vasculaire consiste à la libération de l'hémoglobine dans le plasma (hémoglobinémie), la diminution de l'haptoglobine (P sérique synthétisée par le foie), hémoglobinurie. La partie la plus importante de cette hémolyse physiologique se fait dans la moelle ; une petite partie seulement s'effectue dans le foie et la rate ; on soulignera que ce dernier organe ne joue qu'un rôle assez mineur dans les phénomènes d'hémolyse physiologique.

Parmi les causes principales d'hémolyse physiologique la diminution des activités enzymatique Provoquant un ralentissement de la glycolyse et déficit en ATP, la diminution de la plasticité et L'incapacité de lutter contre les oxydations et hyperhydratation.

# Chapitre 2 : la beta thalassémie

## **I. LA DEFINITION DE LA BETA THALASSEMIE :**

La beta thalassémie, dite à l'origine anémie de Cooley, a été décrite pour la première fois à Detroit par Dr Cooley en 1925 comme une maladie héréditaire du sang. Il est reconnu qu'il existe plusieurs types de thalassémie qui sont des anémies héréditaires liées à des mutations dans le locus des gènes de globines situées sur les chromosomes 16 et 11 qui affectent la production des chaînes alpha et beta respectivement (1). Les syndromes thalassémiques sont désignés par la chaîne de globine déficiente ou par celui de la chaîne de globine anormale produite.

La bêta-thalassémie (ou thalassémie bêta) est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps. Les bêta-thalassémies sont de sévérité variable : certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger. Les bêta-thalassémies sévères (dites majeures et intermédiaires) se caractérisent par une anémie (manque de globules rouges et d'hémoglobine). 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 (2).

## **II. EPIDEMIOLOGIE DES THALASSEMIES :**

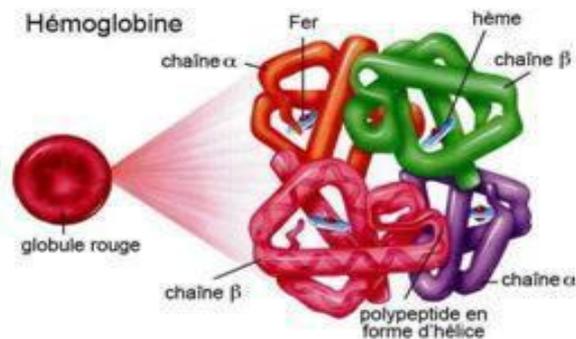
Comme pour la drépanocytose et le déficit en G6PD, il est probable que les mutations dans les gènes des  $\alpha$  et  $\beta$  globines soient la conséquence d'une évolution de la protection de l'espèce contre le *Plasmodium falciparum*. Avant le vingtième siècle, la prévalence de la thalassémie était élevée dans les régions paludéennes. Ainsi, la  $\beta$  thalassémie était retrouvée dans le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, le Sud et Sud-Est asiatique et la Chine méridionale. L' $\alpha$  thalassémie était retrouvée en Afrique, au Moyen-Orient, en Chine, en Inde et en Asie du Sud-Est. Cependant, la migration et l'immigration des populations a été à l'origine de changements démographiques et actuellement, les patients thalassémiques et les porteurs hétérozygotes sont retrouvés partout dans le monde (3). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2008 des données concernant l'épidémiologie des hémoglobinopathies. Les pays où les troubles de l'hémoglobine sont un problème de santé important représentaient 71 % des 229 pays considérés et

Totalisaient aussi 89 % de la natalité mondiale. Plus de 330 000 nourrissons naissaient chaque année avec de tels troubles (83 % avec une drépanocytose, 17 % avec une thalassémie). Les troubles de l'hémoglobine étaient responsables d'environ 3,4 % des décès chez les moins de 5 ans. A l'échelle mondiale, 7 % environ des femmes enceintes étaient porteuses d'une bêta thalassémie ou d'une alpha-zéro-thalassémie, ou encore d'une hémoglobine S, C, D-Panjab ou E, et plus de 1 % des couples étaient à risque(4). Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste une inconnue. L'OMS le taux des porteurs au Maroc à 6,5% ce qui laisserait supposer l'existence de 30.000 cas de formes majeures de Thalassémie et drépanocytose au Maroc(5). Une étude non publiée sur la prévalence de la thalassémie en milieu hospitalier dans la région nord du Maroc semble montrer que le Gharb est la région la plus touchée.

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE DES THALASSEMIES :**

Pour bien comprendre la physiopathologie moléculaire des thalassémies, il est essentiel de connaître parfaitement la composition de l'hémoglobine ainsi que l'architecture et les grands principes de régulation des gènes de globine.

#### **1-GENERALITES SUR LEMOGLOBINE NORMALE:**



**Figure 5 :l'hémoglobine(6)**

#### **1-1-Définition :**

L'hémoglobine (Hb), assemblage particulier de molécules, est une protéine présente dans les globules rouges. Ce terme a été introduit en 1862 par le physiologiste allemand Hope-Seller(6,7). Cette molécule est retrouvée pratiquement chez tous les vertébrés et dans de multiples formes du monde vivant : mollusques, insectes, certaines levures et végétaux. Grace aux progrès réalisés ces dernières années, l'Hb humaine est actuellement l'une des protéines les mieux connues.

### 1-2-Sa Structure :

L'hémoglobine est un tétramère de poids moléculaire 64 500 D fait partie de la superfamille des globines, l'hémoglobine est composé d'une fraction protéique appelée globine et d'un groupement prosthétique, l'hème, constitué de protoporphyrine et de fer. La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux: deux chaînes  $\alpha$  avec 141 acides aminés et deux chaînes  $\beta$  avec 146 acides aminés.

#### 1-2-a-La partie protéique :

c'est la partie variable de la molécule qui possède toujours un schéma de base identique ,4 chaines de globine identique 2 à 2 , chacune étant liée à un hème qui contient un atome de fer ( $Fe^{++}$ ), si la globine fixe une molécule  $O_2$  s'appelle oxyhémoglobine, désoxy (quand elle n'a pas fixé d'oxygène ) et carboxyhémoglobine quand la globine fixe le  $CO_2$ .

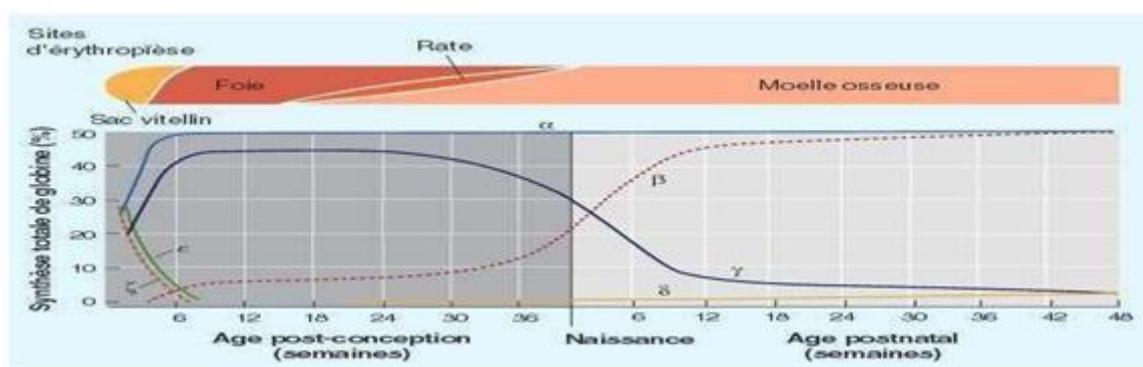
#### 1-2-b-Hème :

C'est la fraction non protéique de l'hémoglobine, une porphyrine (noyau tétrapyrrolique), l'hème est toujours semblable dans les différentes hémoglobines humaines normale, anormale et animales. La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine. Il ne vient que secondairement s'accrocher aux chaînes polypeptidiques néo synthétisées pour réaliser la sous-unité d'hémoglobine.

Certaines étapes de sa synthèse sont localisées dans les mitochondries, d'autre dans le cytosol.

### 1-3-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines :

L'assemblage des chaînes de globines est à l'origine de différents types d'hémoglobines(8). Deux chaînes  $\alpha$  ( $\zeta$  ou  $\alpha$ ) s'apparient systématiquement à deux chaînes non  $\alpha$  ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , ou  $\beta$ ) et permettent la production successive de diverses hémoglobines présentes à chaque stade de vie (**Figure 6**).



**Figure 6: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte (8).**

## Chez l'homme, les gènes de l'hémoglobine se répartissent en 2 groupes distincts :

\*le groupe des gènes de type alpha

\* le groupe des gènes de type beta

Ils existent plusieurs hémoglobine se succède au cours de la vie et, à tout moment. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Ces modifications s'effectuent parallèlement au changement du lieu d'érythropoïèse (sac vitellin chez l'embryon, foie, la rate et la moelle osseuse chez le fœtus, et la moelle osseuse chez l'adulte normale).

### 1-3-a-Chez l'embryon :

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin et les GR contiennent totalement des Hb embryonnaires. Deux types de chaînes alpha ( $\zeta$  puis  $\alpha$ ) et de 2 chaînes de type  $\beta$  ( $\epsilon$  et  $\gamma$ ) coexistent. Ces diverses sous-unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon(9):

- **Gower 1** ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ),

-**Gower 2** ( $\alpha_2 \epsilon_2$ )

-**Portland** ( $\zeta_2 \gamma_2$ ).

### 1-3-b-Chez le fœtus :

L'érythropoïèse se déroule au niveau du foie et de la rate. Cette période fœtale débute à partir de la 6<sup>e</sup> semaine et on observe une synthèse d'hémoglobine fœtale ou **Hb F** ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). A ce stade le taux de l'Hb F est faible puis entre la 8<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> semaine son taux s'élève jusqu'à 90% (**10,11**), est le constituant hémoglobinique principal de la vie fœtale avec l'hémoglobine adulte ou Hb A ( $\alpha_2 \beta_2$ ), est également synthétisée, mais à un taux très faible (5 à 10 %).

### 1-3-c-A la naissance et chez l'adulte :

La synthèse des hémoglobines se poursuit dans la moelle osseuse. Chez le nouveau-né, on retrouve principalement l'Hb fœtale avec un taux avoisinant les 85% (**12**), de l'**Hb A** et de l'**Hb A2** avoisinant 0,3 à 0,7% (**13**).

Chez l'adulte (au-delà de 2 ans). L'Hb A ( $\alpha_2 \beta_2$ ) est de 95% ; l'Hb A2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ) avec le pourcentage 2.5 % et l'Hb F est inférieure à 1%.

## 1-4-Les gènes de globine :

### 1-4-a-Structure des gènes de globine :

Les gènes de globine  $\alpha$  et  $\beta$  sont relativement petits, respectivement de 1,8 kb et 1,2 kb (**14**) et leur

structure est pratiquement identique (trois exons séparés par deux introns) (12,13). Cependant le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes  $\beta$  globine (figure7).

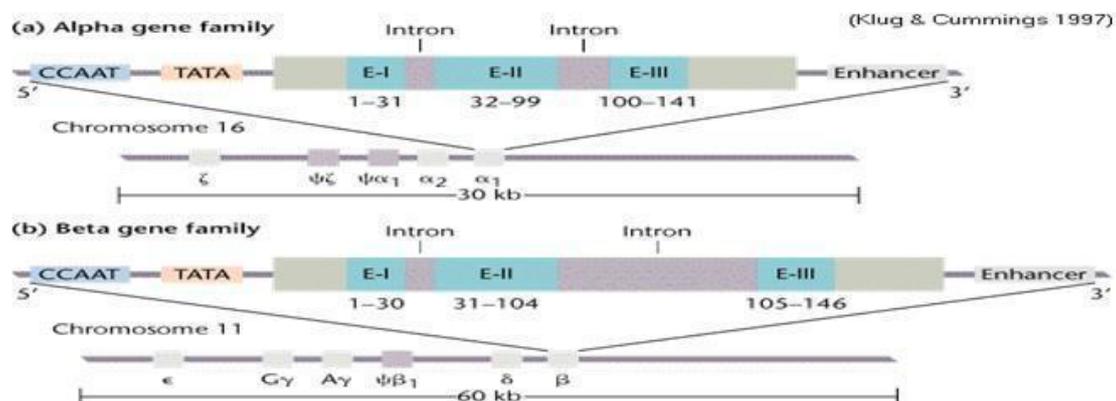
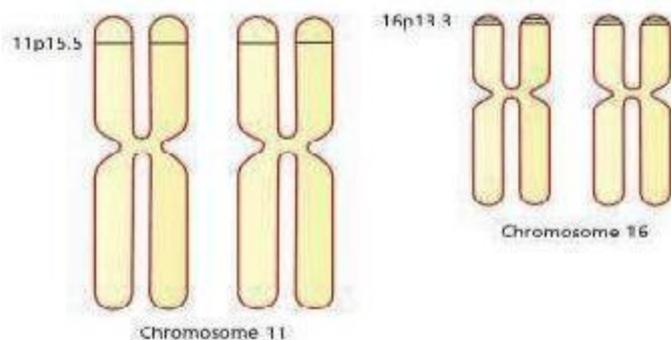


Figure 7: Les gènes de globine  $\alpha$  et  $\beta$ (12,13).

#### 1-4-b.Localisation et organisation des gènes de globine :

Les gènes de globine sont situés respectivement sur le bras court des chromosomes autosomiques 16 (16p13.3) et 11 (11p15.4) (19) (Figure 8



**Figure 8: Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements.**

## 2- LES SYNDROMES THALASSÉMIQUES :

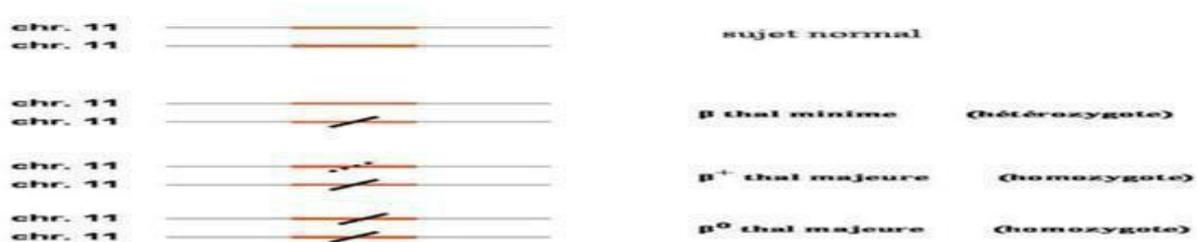
Syndromes thalassémiques ont été parmi les premières pathologies identifiées à l'échelle moléculaire. Plus de 200 mutations de la chaîne de  $\beta$  globine et 30 mutations de la chaîne de  $\alpha$  ont été identifiées; ces mutations sont à l'origine de la diminution ou de l'absence de synthèse d'une chaîne de globine ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) et d'un excès de Production relatif de l'autre. Le degré de déséquilibre dans les chaînes de globines est déterminé par la nature de la mutation du gène de globine, En fonction de la nature de la chaîne touchée, on parlera d'alpha ( $\alpha$ ), de bêta ( $\beta$ ), de delta ( $\delta$ ) ou de gamma ( $\gamma$ ) Thalassémie.

Dans la bêta-thalassémie il y a un excès de production de chaînes alpha, et dans l'alpha-thalassémie, il y a un excès de production de chaînes gamma ou bêta, une bêta –thalassémie est caractérisée par un ratio alpha/non alpha supérieur à 1. Dans la bêta thalassémie, les chaînes alpha en excès sont incapables de forme un tétramère stable En d'autres termes, les chaînes de type alpha et de type bêta doivent être synthétisées à tout moment en quantités stœchiométriques car les chaînes libres de globine sont instables et précipitent dans le cytoplasme d'érythroblastes (surtout les chaînes alpha libres) (16)provoquant leur apoptose, et donc La précipitation des chaînes alpha est la cause principale de l'érythropoïèse inefficace dans la bêta-thalassémie.

### 2-1-Les types d'allèles et d'anomalies $\beta$ -thalassémiques :

#### 2-1-a. Généralités :

Dans la  $\beta$  thalassémie,  $\beta^0$  se réfère à l'absence totale de production de chaînes de  $\beta$  globine.  $\beta^+$  se réfère à un allèle avec une production résiduelle de chaînes  $\beta$  (autour de 10%). Dans la  $\beta^{++}$ , la réduction de la production de chaîne de  $\beta$  globine est très modérée (**Figure 9**).



**Figure 9: L'inactivation totale ou partielle d'un ou des 2 gènes  $\beta$  aboutit aux divers phénotypes.**

### 2-1-b.Remarque :

Si les  $\beta$  thal sont essentiellement liées à des mutations ponctuelles, il en existe aussi quelques-unes liées à une délétion du gène (à l'inverse, les alphas thal sont essentiellement liées à une délétion + ou – importante des gènes alpha, et rarement à une mutation) (17).

Allèles  $\beta$ -thalassémiques dominants ( $\beta$ dom) : synthèse de chaînes  $\beta$ -globine mais ces dernières sont tronquées, allongées ou de séquence anormale en terme de composition d'acides aminés et ne peuvent former de tétramères avec les chaînes alpha globine. Ces chaînes présentent une grande instabilité et précipitent dans les érythroblastes entraînant une hémolyse prématurée très importante de la lignée érythrocytaire(18)

## 2- LES MUTATIONS $\beta$ -THALASSEMIQUES :

Des mutations ponctuelles du gène HBB (l'hémoglobine sous-unité beta) peuvent donner naissance aux 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques décrits plus haut en fonction de leur localisation.

### 3-1.Mutations $\beta$ 0-thalassémiques :

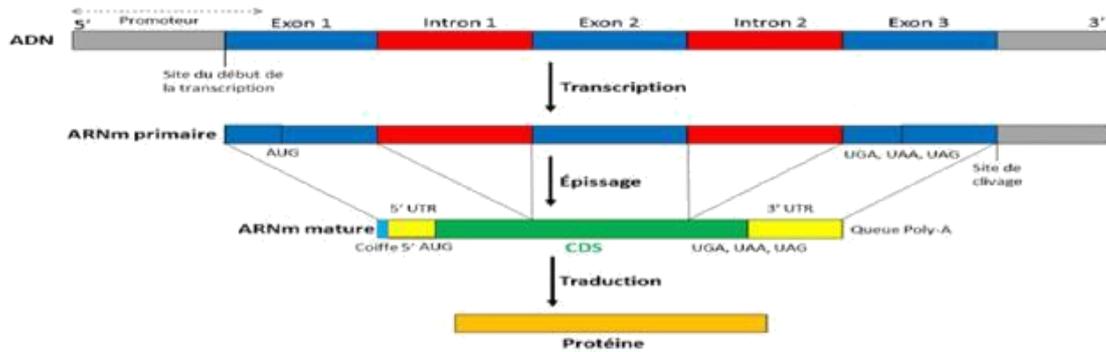
Il s'agit principalement des mutations touchant le codon d'initiation ou les sites d'épissage (deux premières ou dernières bases d'un intron). Dans le premier cas, l'étape de transcription sera complètement abolie ; dans le second, c'est l'épissage du pré-ARNm  $\beta$ -globine (**figure10**). qui sera totalement annihilé par l'absence des séquences d'épissage en début (GT) ou en fin d'exon (AG). Les mutations non-sens et les délétions entraînant un décalage du cadre de lecture (frame- shift en anglais) donnent également naissance à des allèles  $\beta$ 0- thalassémiques mais uniquement quand ces anomalies touchent les deux premiers exons du gène. En effet, dans ce cas-là, l'ARNm bêta est dégradé prématurément par la machinerie cellulaire (système NMD pour non-sens mediated decay) avant l'étape de traduction, ce qui évite la synthèse d'une chaîne de globine très anormale et instable (19).

### 3-2.mutations $\beta$ + -thalassémiques :

Il s'agit souvent de mutations au niveau des séquences promotrices du gène HBB qui ont pour conséquence une fixation moindre (mais pas nulle) des facteurs de transcription. La zone concernée c'est principalement la boîte TATA.

### 3-3. Mutations $\beta$ -thalassémiques dominantes :

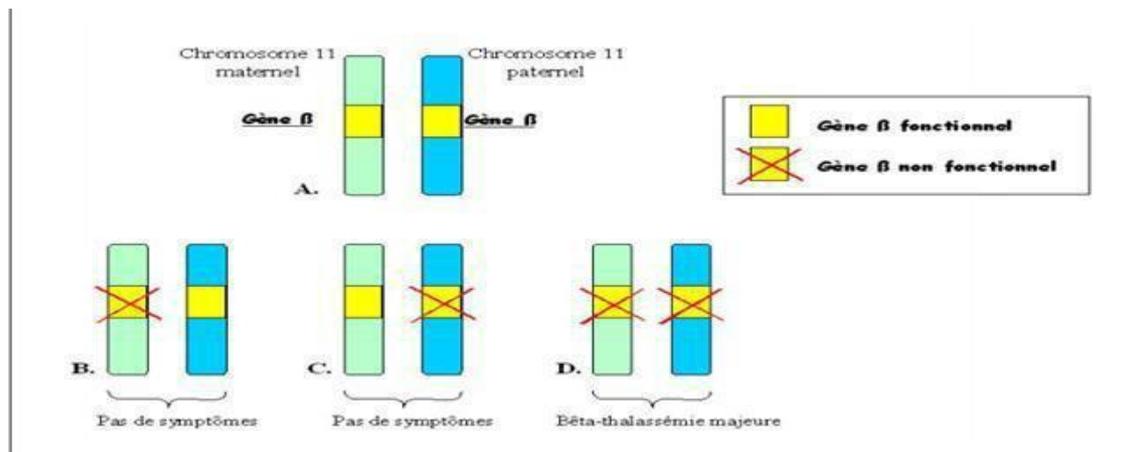
Elles sont relativement rares. Il s'agit typiquement de mutations faux-sens ou 'frame-shift' au niveau de l'exon du gène HBB. En effet, dans ce cas-là, le système NMD n'est pas activé et l'ARNm  $\beta$  'anormal' s'accumule ce qui entraîne une apoptose des érythroblastes.



**Figure 10 : l'épissage du pré-ARNm(19).**

### **III. LA CLINIQUE :**

Dépendent principalement du degré d'altération des gènes *bêta*, car une personne atteint la beta thalassémie capable de produire soit des chaînes bêta en quantité réduite, soit n'en produire aucune, ce qui donnera des symptômes beaucoup plus sévères et précoces.



**Figure 11: l'altération du gène bêta(20).**

#### **1- Remarque :**

Nous possédons tous chaque chromosome en double, l'un provenant du père, l'autre de la mère.

Sur chaque chromosome 11, il y a un gène commandant la production des chaînes bêta de l'hémoglobine. Chaque personne possède donc 2 gènes bêta. L'individu A est sain, puisque ses 2 gènes bêta fonctionnent normalement. Les individus B et C n'ont qu'un gène défectueux sur les 2, ce qui n'a, en règle générale, pas de conséquence sur leur santé. L'individu D, en revanche, n'a aucun gène bêta fonctionnel ; il est le plus souvent atteint d'une forme majeure de la maladie(20).

## 2- LES DIFFÉRENTS TYPES DE LA BETA THALASSÉMIE:

### 2-1- Bêta-thalassémie majeure (TM) :

C'est la sévérité de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en forme majeure (anémie de Cooley) ou intermédiaire. Les enfants ne se développent pas, n'ont pas un poids normal, ont une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie ou guérissent difficilement après un épisode infectieux. Si le diagnostic est fait et que l'enfant bénéficie d'un programme transfusionnel régulier, il va se développer normalement au moins les dix premières années. S'il n'est pas transfusé de manière adéquate, les manifestations cliniques typiques de la bêta thalassémie homozygote vont se développer (20). Les complications apparaissent notamment en raison de l'expansion de la moelle osseuse avec hématopoïèse extra-médullaire et de l'absorption ferrique intestinale accrue avec surcharge en fer consécutive. L'ostéoporose est également une complication fréquente qui touche 40 à 50 % des patients adultes TM. L'hémochromatose osseuse, elle peut également se développer malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et sous suppléments par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels.

### 2- 2- Bêta-thalassémie intermédiaire (TI) :

Les betas thalassémies intermédiaires sont des formes cliniques intermédiaires entre la forme majeure et la forme mineure, d'expression clinique très variable. Certaines TI sont bien tolérées et ne nécessitent pas de transfusions (ou seulement occasionnellement) : ce sont les thalassémies non-transfusion dépendantes (TNTD). D'autres sont plus sévères et nécessitent, à un moment donné, la mise en place d'un programme transfusionnel systématique, mais d'instauration plus tardive que dans la TM. À la différence des TM pour lesquelles les transfusions régulières mettent la moelle au repos et suppriment l'érythropoïèse inefficace, Les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie intermédiaire présentent une forte hétérogénéité clinique avec une anémie souvent légère à modérée (typiquement entre 7 et 10 g/dL d'Hb). Les besoins transfusionnels sont inconstants et n'apparaissent, à la différence de la TM, qu'après l'âge de 4-5 ans. Les transfusions sont occasionnelles, à l'occasion d'épisodes « d'anémie aiguë » consécutifs à une infection, une grossesse, une chirurgie, etc. Signalons néanmoins que certaines TI peuvent, avec l'âge, évoluer en TM (aggravation de

l'anémie, déformations osseuses, hématopoïèse extra-médullaire) et alors devenir transfusa-requérantes (21).

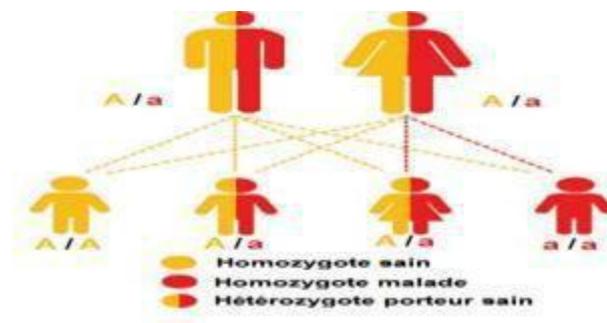
### 2-3- Bêta-thalassémie mineure :

La bêta thalassémie **mineure**, qui ne donne généralement **pas de symptômes** ou qui se manifeste parfois par une **anémie modérée** et une légère augmentation du volume de la rate et du foie, La bêta-thalassémie mineure, encore appelée « trait thalassémique bêta », est caractérisée par la présence de globules rouges plus nombreuses mais de petites tailles, et facilement détruites ; la personne atteinte présente une légère anémie, avec une diminution modérée du taux de l'hémoglobine (22). Mais la bêta-thalassémie mineure n'a généralement aucune conséquence sur l'état de santé de l'individu. Ces personnes thalassémiques de forme mineure ne nécessite ni transfusion sanguine ni autre traitement spécifique ; si les complications sont rares, les risques de maladies thrombotiques sont élevés.

Chez une personne porteuse de la bêta thalassémie mineure, le risque de transmission du gène muté à son enfant est très faible si le conjoint n'est pas porteur de la maladie. Cependant, des tests de dépistage doivent être effectués si les deux conjoints sont porteurs du gène.

## 3- LA TRANSMISSION GENETIQUE :

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades d'origine, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux de la chaîne beta de l'hémoglobine donc c'est une maladie héréditaire transmise à la fois par le père et par la mère. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire. Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure est de 1 sur 4 à chaque grossesse.



**Figure 12: la transmission autosomique récessive**

### III. -DIAGNOSTIC DES THALASSEMIES :

#### 1-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

##### 1-1-les données de l'hémogramme:

**1-1-a-Dans les formes majeures (23) Anémie majeure :** Hb = 4 - 7g/dl

Microcytaire : VGM = 60 – 70 fl., Hypochrome : CCMH = 28 – 30 g /dl

Réticulocytes : Nb N ou à peine augmenté (100 – 150 G/L).

L'anémie sévère est majoritairement liée à la dysérythropoïèse, mais s'y ajoutent hémolyse et hypersplénisme avec hémodilution.

**Erythroblastémie :** parfois > 100 % des leucocytes.

**Plaquettes :** nombre normal ou diminué (hypersplénisme).

**Leucocytes :** nombre normal (veiller aux érythroblastes qui peuvent perturber la numération leucocytaire).

##### 1-2-l'électrophorèse de l'hémoglobine :

C'est une technique utilisée en biologie pour détecter des malformations de l'hémoglobine.

Une électrophorèse est un procédé qui vise à **séparer différentes particules en fonction de leur charge électrique, de leur taille et de leur forme**. Cette séparation se fait grâce à un champ électrique généré par des électrodes, mises au contact de la solution à étudier. Une électrophorèse de l'hémoglobine se pratique à partir d'un échantillon sanguin et permettra de séparer les différents types d'hémoglobine contenus dans le sang. En effet, l'hémoglobine sanguine existe sous diverses variétés, essentiellement l'A1 représentant habituellement 98% de l'hémoglobine chez l'adulte, et l'A2. Mais il reste généralement une quantité d'hémoglobine fœtale chez l'adulte, et certains types d'hémoglobine sont en rapport avec des maladies du sang appelées "hémoglobinoses", comme l'hémoglobine S notamment, responsable de la drépanocytose modifiant la forme des globules rouges.

(24)

##### 1-3-Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) sert à diagnostiquer chez le fœtus des maladies particulièrement graves d'origine génétique comme la beta thalassémie, infectieuse ou autre, et d'en préciser le pronostic. L'objectif est de pouvoir soigner le bébé à naître, préparer les parents à l'accueillir ou, lorsqu'il s'agit d'une maladie particulièrement grave ou incurable, de leur donner la possibilité de mettre un terme à la grossesse avec une interruption médicale de grossesse.

### **1-3-a-L'amniocentèse :**

Les femmes enceintes âgées de plus de 35ans ou ayant un antécédent familial de trouble génétique peuvent subir une intervention appelée amniocentèse .et lors de cette intervention, le liquide amniotique (contient des cellules flottant) est utilisé pour les recherches des infections, des problèmes métaboliques et des troubles génétiques. Cet examen est proposé vers la 15ème semaine de grossesse.

### **1-3-b-Le prélèvement des villosités chorales :**

Le fœtus entouré par la membrane chorale qui caractérise par les villosités chorales (des cellules spéciales) s'étendent de cette membrane jusque dans le placenta, Les cellules des villosités chorales ont la même constitution génétique que le fœtus en croissance et peuvent être analysées pour identifier les anomalies génétiques et chromosomiques et d'autres.et puisque le placenta peut être située à différents emplacement de l'utérus , il convient donc d'effectuer une échographies pour localiser le placenta et déterminé la méthode la mieux adaptée de prélèvement pour effectuer l'examen qui est généralement réalisé vers la 11ème semaine de grossesse.

# CHAPITRE 3 : le traitement de la beta

## I. -La transfusion sanguine :

La bêta-thalassémie, dans sa forme majeure, conduit au décès lorsqu'elle n'est pas précocement diagnostiquée et correctement traitée. Au cours des 30 dernières, l'observation clinique et la recherche ont établi que la thalassémie pouvait être soignée. Les études ont prouvé qu'un traitement transfusionnel adapté, avec un sang préparé de façon adéquate, associé à une chélation du fer régulière et active. (25) L'objectif majeur du traitement est de traiter l'anémie et ses conséquences par le maintien de taux d'hémoglobine en permanence au-dessus de 10g/d, éviter les déformations morphologiques et l'hépatosplénomégalie, Et de prévenir les dépôts de fer secondaires à la fois à la maladie elle-même et à son traitement par transfusions, Il s'agit d'un traitement contraignant et coûteux qui pourra améliorer les conditions de vie des patients.

La transfusion proprement dite (26) c'est Le traitement conventionnel est basé sur la transfusion sanguine qui consiste à injecter au malade du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang. Une nouvelle transfusion est effectuée lorsque les globules rouges transfusés précédemment ont été détruits. Dans son ouvrage intitulé « À propos de la thalassémie », publié par la Fédération internationale de thalassémie, le Dr Androulla Eleftheriou émet les recommandations suivantes :

« On ne doit commencer à transfuser les patients qu'une fois le diagnostic de thalassémie établi par les études de laboratoires citées et si :

- Des taux d'Hb inférieurs à 7 g/dl ont été observés au moins à deux occasions séparées d'au moins deux semaines. Il arrive que des patients aient une croissance et un développement normaux alors qu'ils ont des taux d'Hb entre 6 et 7 g/dl. La décision de ne pas les transfuser relève d'une grande expérience clinique et nécessite une vigilance importante (c'est le cas des thalassémies intermédiaires).

- Des taux d'Hb supérieurs à 7 g/dl, mais avec les signes cliniques suivants :

- Déformations du visage ;
- Retard de croissance (poids et/ou taille) ;
- Fractures osseuses ;

□ Hématopoïèse extra-médullaire responsable de masses tumorales.

Une surveillance par mesure du taux d'hémoglobine obligatoirement avant et accessoirement après chaque transfusion est nécessaire. Il faut également mesurer la consommation annuelle de sang qui est de l'ordre de 150 à 200 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires pour atteindre un taux d'hémoglobine moyen de 12g/dl. Une augmentation de la consommation annuelle peut traduire le développement d'un

hypersplénisme, c'est-à-dire une hyperactivité de la rate qui conduit à la destruction des globules rouges apportés par la transfusion. L'ablation de la rate ou splénectomie permet d'y remédier après discussion et élimination d'une allo-immunisation (apparition d'anticorps anti-globules rouges), Néanmoins, elle est généralement déconseillée chez les enfants de moins de cinq ans.

Dans les thalassémies intermédiaires les transfusions ne sont indiquées que ponctuellement, en cas d'aggravation de l'anémie chronique ou dans le cas d'une grossesse, des infections graves, et même si les transfusions sont occasionnelles on a l'apparition d'hyperabsorption digestive chronique du fer, et on utilise une chélation de durée parfois limitée est prescrite à doses plus faibles que dans la thalassémie majeure.

## **1-complication de surcharge : (27)**

### **1-1-hypervolemie :**

Une transfusion massive, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale peuvent conduire à une surcharge hémodynamique ou TACO (*Transfusion-associated circulatory overload*). Tableau pouvant occasionner un OAP (œdème aigu du poumon). Pour y remédier, il faut une prévention chez les patients à risque par une transfusion lente et usage d'un diurétique.

### **1-2-Surcharge en citrate :**

Chez l'homme, la plupart des effets toxiques du citrate ont été décrits à l'occasion de transfusions massives. Cela provoque une hypocalcémie. tétanie parfois troubles du rythme cardiaque sont observés.

### **1-3-Surcharge en fer :**

Le patient encoure un risque d'hémochromatose, par surcharge en fer, après des centaines de transfusions. Complication tardive chez les polytransfusés, liée à l'accumulation du fer dans l'organisme ; son tableau clinique comporte insuffisance cardiaque, cirrhose, endocrinopathies (diabète, insuffisance thyroïdienne). La prévention repose sur la chélation de fer chez les polytransfusés.

## **II. Les enfants transfusés :**

### **1- L'enfant insuffisamment transfusé :**

L'enfant insuffisamment transfusé va présenter un retard de croissance, une pâleur cutanéomuqueuse associée à un degré variable d'ictère et à une pigmentation brune de la peau. Il existe un syndrome hypermétabolique avec réduction de la masse musculaire, du tissu adipeux, fièvre récurrente, manque d'appétit. L'abdomen est protubérant en raison de l'hépatosplénomégalie. Des anomalies du squelette, fréquentes anomalies de l'implantation dentaire sont présentes. Les changements squelettiques sont associés à des modifications radiologiques, liées à l'expansion de la moelle osseuse hématopoïétique. Les espaces médullaires sont élargis et les corticales amincies, avec une ostéoporose généralisée(28).

## **2- Les enfants correctement transfusés :**

Les enfants correctement transfusés vont rester relativement asymptomatiques jusqu'à l'âge de 10-11 ans. Ils vont ensuite développer des signes de dysfonctionnement hépatique, cardiaque et endocriniens semblables à ceux des adultes présentant une hémochromatose. La surcharge martiale est secondaire aux transfusions et à une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Les complications cardiaques surviennent fréquemment dans la deuxième décennie et sont la cause principale de décès, elles sont essentiellement liées à la surcharge martiale au niveau du myocarde (29). L'hémosidérose est responsable de plusieurs désordres endocriniens : retard pubertaire ou dysfonction gonadique secondaire, diabète, hypopituitarisme. La transfusion est responsable de complications multiples, d'où la persistance d'une morbidité et d'une mortalité élevée chez les adolescents et les adultes, dont la qualité de vie reste médiocre(30).

## **III. LA CHELATION DE FER :**

Le traitement chélateur du fer est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1 000 µg/l. Dans la TM, la surcharge en fer est principalement liée aux transfusions. Chaque unité de concentrés globulaires apportant environ 200 mg de fer les urines (31). Un chélateur est une substance organique qui se lie à des minéraux ou des métaux lourds (fer) présents dans l'organisme, formant des complexes qui peuvent ensuite être facilement éliminés par les urines. On peut distinguer trois types de médicaments chélateur de fer ;

### **1-La déféroxamine (DFO) :**

La déféroxamine (également connue sous le nom desferrioxamine B) est un sidérophore bactérien des molécules utilisé comme médicament pour le traitement des surcharges en fer(32). Son administration est la perfusion sous-cutanée (SC) aux patients atteints de TM dont le but est la diminution des ferritinémies et la concentration du fer. Cet agent chélatant réduit les dommages faits par le fer à de nombreux organes ou tissus comme le foie. Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des atteintes neurosensorielles auditives et visuelles, chez le jeune enfant, particulièrement exposé aux effets secondaires de la DFO sur la croissance.

### **2-La déféripone (DFP) :**

Est efficace par voie orale en 3 prises par jour, il est le plus efficace en cas d'atteinte cardiaque(33).

Elle peut être associée à la DFO en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer.

### **3-Le déférasirox (DFX) :**

chélateur actif par voie orale, Les doses de 5 et 10 mg/kg/jour sont insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez des patients recevant plus de 8 transfusions par an. Les doses prescrites sont adaptées à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels en fer, à une efficacité inférieure sur la surcharge cardiaque(34).

## **IV. LA SPLENECTOMIE :**

Pour tenter de répondre à la demande accrue de destruction des hématies malades, la rate devient souvent hyperactive ce qu'on décrit sous le terme d'hypersplénisme. La rate devient capable de détruire les globules rouges apportés par la transfusion. De ce fait, le patient a besoin de plus en plus de sang à chaque transfusion, mais ces transfusions ne réussissent pas à traiter l'anémie. Une rate hyperactive peut aussi détruire d'autres composants du sang, comme les globules blancs et les plaquettes (35). Elle est néanmoins proposée en cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 200 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 75 % d'hématocrite). Elle a cependant longtemps été fréquemment proposée dans les TI, pour réduire le degré d'anémie et donc limiter ou stopper les transfusions occasionnelles(36).

## **V. LES INDUCTEURS D'HEMOGLOBINE FŒTALE :**

Les scientifiques ne cessent d'explorer d'autres moyens de guérir la thalassémie avec moins de risques et des prix moins élevés que les méthodes actuelles. La plupart des nouvelles approches ont été axées sur la réduction du déséquilibre entre les chaînes de globine. Par exemple, un certain nombre de médicaments ont été identifiés qui peuvent accroître la production d'autres types de chaînes telles que la chaîne  $\gamma$ , qui, lorsqu'elle est associée à des chaînes  $\alpha$ , forme l'hémoglobine fœtale (HbF) ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), afin de réduire le montant des chaînes  $\alpha$  libres. Ces médicaments qui répriment l'activité de la moelle osseuse et stimulent la production de chaînes  $\gamma$ , sont appelés inducteur d'hémoglobine fœtale ou IHF. (35)

## **VI. LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE :**

Le seul traitement qui puisse guérir définitivement la maladie est la greffe allogénique de moelle osseuse, appelée également « greffe de cellules souches hématopoïétiques » : ces cellules souches, une fois greffées chez le patient, vont être capables de fabriquer, entre autres, des globules rouges sans anomalies.

La greffe de moelle osseuse consiste à remplacer la moelle malade par une moelle non malade (prélevée sur un membre de la famille dont la moelle est compatible avec celle du malade) qui sera capable de fabriquer des globules rouges. Cette procédure est réservée aux malades présentant une thalassémie majeure et disposant dans leur famille d'un donneur compatible, qu'il soit sain ou porteur d'une thalassémie mineure. C'est un traitement lourd qui peut entraîner des complications rares mais qui peuvent être très graves. La décision de réaliser une greffe de moelle est donc discutée avec une équipe médicale expérimentée et les bénéfices et les risques de la greffe doivent être bien compris par la famille. Cependant, lorsque le donneur est un membre de la famille. Cela suppose que les cellules du donneur soient aussi identiques que possible aux siennes pour éviter que les cellules immunocompétentes du donneur attaquent celles du receveur en les considérant comme étrangères, les résultats de la greffe sont très bons chez l'enfant.

La moelle osseuse ou le sang de cordon donnent des résultats à peu près équivalents, mais on évitera en revanche d'utiliser des CSH obtenues à partir de sang périphérique en raison d'un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte. Aujourd'hui, la recommandation est de greffer dès que possible un enfant TM dès lors qu'il a un frère ou une sœur HLA-compatible puisque la probabilité de survie sans maladie après greffe géno-identique dépasse les 80 % pour les enfants de moins de 14 ans(37).

# **PARTIE PRATIQUE :**

## I. Phase pré-analytique :

Après que la **phase pré-analytique** (Formulaire de demande d'analyses avec données cliniques, Prélèvement du patient) s'effectue, le Transport des prélèvements et des bords vers les zones techniques sont généralement transportés dans un sac plastique hermétiques (**figure13**). Ensuite on faire le triage des échantillons et les bords Pour ensuite les distribuer dans les pièces techniques dédiées (Biochimie, sérologie, hématologie ...). Au cours de prélèvement du patient il faut choisir le flacon (le tube du sang) demandé à chaque examen demandé (**figure14**).



**Figure 13: un sac plastique hermétique.**

	<ul style="list-style-type: none"><li>-Le tube à bouchon rouge ne contient aucun anticoagulant, le sang va donc pouvoir coaguler dans le tube.</li><li>- Ce tube sera utile pour les analyses en biochimie et sérologie</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le tube à bouchon bleu contient un anticoagulant : Citrate de Sodium à 3.8%</li><li>- Ce tube est utilisé pour les bilans d'hémostase : TP et TCK</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le tube à bouchon noir contient un anticoagulant : citrate de sodium</li><li>- Ce tube est spécifique pour la vitesse de sédimentation</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le tube à bouchon violet contient un anticoagulant : Ethylène Diamine Tétra Acétique (EDTA)</li><li>- Ce tube est utilisé pour NFS, groupage et hémoglobine glyquée</li></ul>

**Figure 14: les différents tubes utilisés dans un laboratoire**

# I. PHASE ANALYTIQUE:

## 1-Service d'hématologie :

La science qui étudier le sang et ses maladies. Elle étudie plus particulièrement les cellules sanguines. Dans ce service on utilise seulement les tubes à bouchon noir, bleu, violet car ils contiennent des anticoagulants pour que le sang reste homogène (homogénéité plasma-éléments figuré du sang). Donc il faut travailler toujours avec le sang complet au service hématologique à l'exception de tube à bouchon bleu (les tests TCK- TP) même qu'il contient l'anticoagulant, on utilise la centrifugeuse (**figure 2**) pour avoir le sérum du sang séparé de la phase d'éléments figurés du sang, et alors on travaillent seulement par le sérum .



**Figure 15: la centrifugeuse**

### 1-1-la centrifugeuse :

#### 1-1-a-Rôle :

La centrifugeuse permet de séparer des éléments solides ou cellulaires et des éléments liquides.

#### 1-1-b- Principe de fonctionnement :

Le tube d'échantillon est placé dans un rotor, lui-même placé dans la cuve de la centrifugeuse. L'accélération produite par la rotation entraîne les particules les plus lourdes vers le fond du tube, ce qui permet de séparer le culot du surnageant.

- La durée de la centrifugation est de 5 minutes.
- Le nombre de tour : 4000.

N.B : On doit répartir convenablement les tubes dans le rotor pour éviter des déséquilibres.

### 1-2-b-Secteur analytique :

-L'étape analytique est une étape clef dans le processus de la prise en charge des échantillons par le laboratoire puisque la recherche de la fiabilité des résultats est une préoccupation essentielle du biologiste et de l'ensemble du personnel du laboratoire qui travaillent dans ce processus.

#### 1-2-les matériels :

- L'automate Sysmex XT-1800i.
- Les tubes de Wintergreen et leur support.
- Minuteur pour vitesse de sédimentation.

#### 1-3-Les tests hématologiques :

- Les tests hématologiques regroupent l'analyse des cellules du sang (NFS) qui sont faites par l'automate Sysmex XT-1800i, VS et aussi d'éléments dissous dans le plasma comme les facteurs de la coagulation (TP et TCA) qui sont faites par l'automate Sysmex cs-1600.

#### 2-3-Numération de formule sanguine (NFS)



**Figure 16 : L'automate Sysmex XT-1800i**

#### 1-4- L'automate Sysmex XT-1800i :

-L'analyseur XT-1800i est un analyseur d'hématologie, spécifiquement de NFS.XT-1800i utilise la technique de fluoro-cytométrie en flux. Cette technique analyse la teneur en ARN/ADN, et la taille des cellules et leur structure interne en vue de délivrer des résultats précis. Le marquage spécifique au fluorochrome permet de réduire les vitesses d'analyse et le temps d'exécution.

#### 1-4-a- technique de fluoro-cytométrie :



Figure 17 : technique de fluoro-cytométrie(détecteur FSC)

La cellule présentée dans ce flux est dispersée de différente manière suivant les caractéristiques de la cellule, il y a le détecteur qui est placé à peu près dans l'axe de rayant laser, et ce détecteur va permettre d'obtenir la caractéristique FSC, donc plus que ce caractère est important plus que la taille des cellules étudiées marquées avec une grande taille



Figure18 : technique de fluoro-cytométrie(détecteur SSC)

Le deuxième détecteur SSC est lié aux particules à l'intérieur de la cellule, et alors plus il y a des particules plus que la lumière dispersée va être importante .la SCC donc caractérise donc l'abondance des granulations à l'intérieur des cellules et on peut l'appeler la granularité des cellules.

#### 1-4-b-Utilisation de l'automate Sysmex XT-1800i :

-Après le démarrage de l'automate Sysmex XT-1800i on commence toujours avec la **maintenance, contrôle de qualité** des éléments analyses chaque jour, si les résultats de contrôle sont exacts en commence l'analyse des échantillons. Si c'est le contraire, on doit obligatoirement faire une **calibration** pour les éléments mal lus et après on commence l'analyse des échantillons, on parle ici de **la validation analytique**, ensuite enregistrement des résultats. L'échantillon sanguin se trouve normalement dans les tubes spécifiques (granules de séparation, anticoagulant), les tubes utilisés (figure14).

**\*A- Maintenance :** On vérifie si tous les réactifs sont présents et on réalise un nettoyage interne de l'automate.

**\*B- contrôle de qualité.**

**\*C-calibration :**

Tout au long de leur utilisation, les automates doivent subir des **maintenances** régulières quotidiennes par le personnel qualifié du laboratoire, ainsi que par les techniciens de laboratoire. Ces automates doivent être étalonnés à chaque nouveau lot de réactif.

**\* D- la validation analytique :** Réalisation des dosages demandés.

Après vérification des échantillons, on numérote les tubes en respectant que chaque couple tube-bande doit avoir le même numéro.

Après la numération des tubes, les données du patient seront saisies dans un ordinateur lié à l'automate pour que le système informatique devienne capable de comparer ces dernières informations avec les racks qui contiennent les échantillons numérotés.

### **1-5-Utilisation de XT-1800i est simple, seulement il faut suivre le protocole suivant :**

Démarrage de XT-1800i / ▪ Appuyer sur «la liste de travail » / ▪ Identifier les échantillons / ▪ Appuyer sur

« sauvegarder » puis sur « auto » / ▪ Continuer l'identification des échantillons qui reste / ▪ Appuyer sur « passeur » puis « ok » deux fois et l'automate commence les tests les résultats sont automatiquement imprimés après la fin des tests.

Si on veut Passer un échantillon en mode manuel (urgent) :

Saisie le numéro de l'échantillon / ▪ Saisir les données de patient / ▪ Appuyer sur « sauvegarder » puis sur «auto » ▪ Cliquer sur l'icône 'manuel ' en haut de la page.



Puisque Les transfusions sanguines sont le plus souvent effectuées pour les composants sanguins, tels que les globules rouges, de plaquettes ou de plasma, L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies, et donc il faut cette examen avant chaque transfusion sanguine chez les personnes thalassémiques.

### 1-6- La vitesse de sédimentation (VS) :



*Figure20 : la mesure de vitesse de sédimentation*

#### 1-6-a-Matériels utilisés :

- Un tube de wintergren : tube de verre de 300 nm de longueur et de 2.5 mm de Diamètre, gradué de 0 à 200 mm Ce tube Est posé verticalement à l'aide d'un Support spécial.
- minuteur
- on utilise un tube à bouchon noir qui Contient un anticoagulant du citrate de Sodium

#### 1-6-b- Méthode :

- On utilisent le tube à bouchon noir (ce tube est spécifique la vitesse de sédimentation ) contient un anticoagulant : citrate de sodium .
- Le sang citraté est ensuite aspiré dans un tube de Westergren, jusqu'à la graduation 0.
- Le tube est ensuite fixé au support, bien verticalement. La base du support doit être horizontale et disposée dans un lieu à l'abri de la chaleur.
- Le tube est laissé ainsi pendant une heure.
- Après une heure, noter en millimètres, la hauteur du plasma surnageant, à partir de la graduation zéro.
- La mesure de la VS peut s'effectuer après une heure et deux heures de sédimentation.
- En pratique, la mesure de la première heure est suffisante.

### 1-6-c- Lecture de la première heure : (les valeurs normales) :

- ☐ Chez l'homme : 1 à 10 mm (< 16).
- ☐ Chez la femme : 3 à 14 mm (< 25).

### 1-6-d- Vitesse de sédimentation élevée :

Peut être liée à certaines pathologies :

- des infections bactériennes
- des infections parasitoses (paludisme..)
- des infections urinaires
- infections septicémiques
- des maladies articulaires
- cirrhose
- .....

Donc la VS nous permettrons de détecter plusieurs infections chez les personnes thalassémiques polytransfusés, on parle des Accidents infectieux qui peuvent entraîner Hépatite C, le cirrhose, Le risque d'infection par *Treponema pallidum* , *Toxoplasma gondii* et toxoplasmose.

Donc avant chaque transfusion il faut réaliser le teste de la vitesse de sédimentation surtout pour les personnes donneurs pour éviter le risque d'avoir le transport d'une maladie chronique, les cancers du sang, les infections au cours de la transfusion sanguine.

## II. PHASE POST-ANALYTIQUE :

Les rapports des résultats sont transmis au poste de secrétariat. Les différents comptes rendus d'un même patient sont groupés et classés selon l'index du dossier ou le numéro d'entrée pour les cas hospitalisés et selon le numéro d'identification ou celui de la quittance pour les patients externes. Après validation biologique et signature des résultats par le médecin biologiste, ces derniers sont ensuite adressés aux différents services ou remis aux patients externes ou à un membre de leur famille munis du reçu d'obtention des résultats.

## CONCLUSION :

La beta thalassémie résulte d'un trouble sanguin héréditaire, la maladie la plus fréquente à transmission génétique qui touche aussi bien les filles que les garçons.

D'une façon générale, le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de bêta-thalassémies se font dans des services de pédiatrie ou d'hématologie pédiatrique, celui des adultes est réalisé dans les services de médecine interne ou d'hématologie(38).

La transfusion est une bonne alternative de traitement, mais Tout patient susceptible d'être transfusé doit recevoir une information claire doit constater les différents types de risque (immunologiques, infectieux, métaboliques), leur pourcentage de survenue et les moyens déployés pour les prévenir, les détecter, les surveiller ; les risques liés aux pratiques (surcharge, complications cardiovasculaires) et les moyens de les prévenir ;

La greffe de la moelle osseuse donne des bons résultats de guérison mais le problème de rejet de greffon et surtout de donneur compatible rend cette pratique moins courante(39).

Une alternative d'avenir commence à faire ses preuves, c'est notamment la thérapie génique qui est en cours d'expérimentation. Peut-être qu'un jour tous les patients thalassémiques seront guéris.

## LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- (1) : [Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al](#): **Transfusion** of plasma, platelets, and red blood cells in 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA 313(5):471–482, 2015. doi:10.1001/jama.2015.12.
- (2) : Encyclopédie Orphanet Grand Public Juin 2008)  
<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=thalassemie>.
- (3) : [liverier](#) Quelles nouveautés dans la thalassémie <https://fr.wikipedia.org/wiki/Thalass%C3%A9mie>.
- (4) : Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2018. Silver Spring, MD, US Food and Drug Administration, 2018  
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf>.
- (5) : [AmritaPanja, Tapan K Ghosh, Anupam Basu](#). Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health. 2012;1(1);39-46 <http://medecinotropical.free.fr/cours/thalassemie.pdf>.
- (6) : [Henry Wajcman, Laurent Kiger](#). L'hémoglobine des micro-organismes L'homme: un motif structural unique des fonctions multiples. Comptes rendusbiologie. 2002;325(12):1159-74 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/leconimprim.pdf>.
- (7) : [Henry Wajcman](#). L'hémoglobine: structure et fonction. EMC hématologie. 2005;2:145-57 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/leconimprim.pdf>.
- (8) –(19): [Lapie D, Elion J](#). Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC - Hématologie. 2005;1(1):1-15 <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques>.
- (9) : [AndroullaEleftheriou](#). A propos de la thalassémie. Fédération Internationale de la thalassémie. 2007; 170
- (10) : [Philippe Joly, Corinne Pondarre, Catherine Badens](#). Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann BiolClin 2014  
<https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques>,
- (11)–(15) : [Amrita Panja, Tapan K Ghosh, AnupamBasu](#). Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health.2012;1(1);39-46 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/leconimprim.pdf> .
- (12) –(16): [Robert de Girot, Thuret I, Pondarré C](#). La thalassémie chez l'enfant 2013 74 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/leconimprim.pdf>.

**(13)–(17):** Lucile Jeanne. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. 2010;21(434):17-20  
[https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2011/05/medsci2011275p473/medsci2011275p473.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2011/05/medsci2011275p473/medsci2011275p473.html)

**(14)–(18):** Dina N Greene, Cecily P Vaugn, et al. Advances in detection of hemoglobinopathies. Clinica Chimica Acta. 2015;439:50-7  
[https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies#:~:text=Physiopathologie%20des%20thalass%C3%A9mies&text=La%20thalass%C3%A9mie%20r%C3%A9sulte%20d'une,alpha%20C%20gamma%20delta\).](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies#:~:text=Physiopathologie%20des%20thalass%C3%A9mies&text=La%20thalass%C3%A9mie%20r%C3%A9sulte%20d'une,alpha%20C%20gamma%20delta).)

**(20) :** Olivieri NF, Weatherall D.J. Steinberg MH, Forget BG, Higgs D, Weatherall DJ Clinical aspects of beta-thalassemia and related disorders. Disorders of hemoglobin genetics, pathophysiology and clinical management. Second ed New-York : Cambridge University Press, 2009 ; 357-416  
[https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=thalassemie. .](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=thalassemie.)

**(21):** Griffon C, Joly P, Senechal A, Philit F, Francina A. Severe beta-thalassemia intermedia in a compound heterozygous patient for the -30 (T>A) beta(+)-thalassemia mutation and the delta(0)beta(+)-Senegalesedeletion. *Hemoglobin* 2010 ; 34 : 505-508  
[https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies#:~:text=Physiopathologie%20des%20thalass%C3%A9mies&text=La%20thalass%C3%A9mie%20r%C3%A9sulte%20d'une,alpha%20C%20gamma%20delta\).](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies#:~:text=Physiopathologie%20des%20thalass%C3%A9mies&text=La%20thalass%C3%A9mie%20r%C3%A9sulte%20d'une,alpha%20C%20gamma%20delta).)

**(22):** adwerd palman fiche Orphanet grand publique octobre 2015) <http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2014-17-18-Pissard.pdf>:

**(23):** Les syndromes thalassémiques par le laboratoire d'hématologie cellulaire du CHU d'Angers. Novembre 2011 <http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2014-17-18-Pissard.pdf> :

- (24): le journal des femmes santé Article le 28/10/20 16:56) <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thalassemie-7411/>
- (25): Orphanet beta thalassémie intermédiaire. Pr Renzo GALANELLO et DrRaffaella ORIGA .*Dernière* mise à jour : Mai 2011 [http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/crmr/brochure\\_conseils\\_dietetiques.pdf](http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/crmr/brochure_conseils_dietetiques.pdf).
- (26) : la thalassémie, Une maladie génétique évitable. Pr MOHAMMED KHATTAB.Doctinews N° 55 Mai 2013 <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thalassemie-7411/>.
- (27) : cours de hematologie 4<sup>e</sup> année medecine, Pr AsmaeQuessar et Pr Abdellah Madani <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>.
- (28) : (D'après Weatherall D & CleggJB « The Thalassaemias as Genetically Determined Disorders of Haemoglobin Synthesis”, in The Thalassaemia Syndromes, Blackwell Scientific Publications, third edition 1981) <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies>.
- (29) : Docteur Claire BARRO, Thalassémies (297a), Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005) <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/thalass%C3%A9mies>.
- (30) : : Weatherall DJ, Clegg JB: The Thalassaemia Syndromes 2001<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>.
- (31): (HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifsd'accompagnement des malades / Juin 2008) <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thalassemie-7411/>.
- (32) : «Higgs DR Atomic weights of the elements 2007 » <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>.
- (33): Delft van P, Lenters E, Bakker-Verweij M, de KM, Baylan U, Harteveld CL, Giordano PC: la revue de médecine interne january 2013 <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>.

**(34):** HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Juin 2008 <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>.

**(35):** A propos de la thalassémie par Dr Androulla ELEFTHERIOU <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.html>.

**(36):** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques Ann Biol Clin 2014 ; 72 (6) : 639-68 [https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Pathophysiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Pathophysiology-(French).aspx).

**(37) :** Centres de référence, de compétences et centres spécialisés-greffe de moelle osseuse. Dr Claire Galambrun et Dr Isabelle Thuret, le 15 mars 2011 ; mise à jour : 10 décembre 2014 <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/thalass%C3%A9mies#:~:text=Les%20personnes%20atteintes%20de%20thalass%C3%A9mie,sang%20l'exc%C3%A9dent%20de%20fer>.

**(38) :** PNDS - ALD 10 « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires » HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Juin 2008 -37 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.html>

**(39) :** Bedir Leila, Miloudi Radia. Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'ElOued. 2005 [https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Pathophysiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Pathophysiology-(French).aspx)