



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 49

Expl oration d'une cohorte de 640 cas  
d'hemogl obinopathies col l iges au l aboratoire  
de Biochimie-Toxicol ogie de l 'HMIMV de RabaT :  
Aspects epidemiol ogiques, cl iniques et biol ogiques

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

**Madame Soumaya BELLOUCH**

*Née le 11 Octobre 1994 à Agadir*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés :** Hémoglobinoopathies; drépanocytose; thalassémies; électrophorèse de l'Hb;  
génotypage

### Membres du Jury :

**Monsieur Kamal DOGHMI**

Professeur d'Hématologie Clinique

**Madame Zohra OUZZIF**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Khalid ENNIBI**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Madame Mounya BOUABDELLAH**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**  
**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et  
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la  
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la  
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

### PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

#### SUPERIEUR :

##### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <b>Clinique Royale</b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

##### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <b>Doyen de la FMPR</b>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

##### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

##### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <b>Méd. Chef Maternité des Orangers</b>

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

##### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <b>Doyen de FMPT</b>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

##### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <b>Doyen de la</b>

##### FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <b>Directeur du CHUIS</b>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique

Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

\*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Saïd  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

**Décembre 2001**

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Saïd  
**(Cheikh Khalifa)**  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUIJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <b>Directeur Hôp. Al Ayachi Salé</b>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
<b>AVRIL 2006</b>	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. <b>Directeur Hôpital Ibn Sina</b>
<b>Marr.</b>	
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
<b>Octobre 2007</b>	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLOGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie

Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

\*Enseignant militaire

Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<b>AVRIL 2013</b>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<b>MARS 2014</b>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
\*Enseignant militaire

Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*

Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIE NE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire



---

# *Remerciement*

---





***À notre Maître et Président de Jury de Thèse  
Monsieur le professeur DOGHMI Kamal  
Professeur d'Hématologie Clinique***

*Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle  
vous avez accepté de siéger à la présidence de notre jury.*

*Veillez trouver ici, monsieur, l'expression  
de notre haute estime et notre grand respect.*

***À notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Madame le professeur Zohra OUZZIF  
Professeur de Biochimie***

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger  
dans ce travail avec bienveillance.*

*Nous vous remercions pour vos enseignements,  
vos conseils, ainsi que votre soutien tout au long de ce travail.*

*Votre grand savoir, votre sérieux, votre disponibilité  
et votre rigueur m'ont beaucoup marqué.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance  
et de ma gratitude infinie.*

***À Notre Maître et Juge de Thèse  
Monsieur le professeur ENNIBI Khalid  
Professeur de Médecine Interne***

*C'est pour nous un grand honneur que vous soyez  
parmi les membres du jury de cette thèse.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage  
de notre respect et notre reconnaissance.*

***À Notre Maitre et Juge de Thèse***  
***Monsieur le professeur DAMI Abdellah***  
***Professeur de Biochimie***

*Nous sommes touchés par l'honneur que vous faites  
en siéger parmi les membres du jury de notre thèse.  
Veuillez trouver à travers ce travail l'expression  
de notre reconnaissance et nos remerciements les plus sincères.*

***À Notre Maître et Juge de Thèse***  
***Madame le professeur Mounia BOUABDELLAH***  
***Professeur de Biochimie***

*Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membres  
de jury de cette thèse.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous  
avez montré à l'égard de mon sujet.*

*Soyez assurée de ma reconnaissance  
et ma profonde considération.*



---

## ***Liste des abreviations***

---



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AFSC:** Hémoglobines A, F, S et C

**ARMS:** Amplification Refractory Mutation System

**ARN m:** Acide Ribonucléique messenger

**ASAT :** Aspartate amino-transférase

**ASO:** Allele Specific Oligonucléotide

**AVC:** Accident Vasculaire Cérébral

**CEI :** Chromatographie d'Echange d'Ions

**CLHP :** Chromatographie Liquide Haute Performance

**CVO:** Crise Vaso-Occlusive

**Désoxy-Hb S :** Désoxyhémoglobine S

**2, 3-DPG:** 2, 3-diphosphoglycérate

**ECAP :** Electrophorèse Capillaire

**EDTA:** Ethylène-Diamine-Tétra-Acétate

**ELP:** Electrophorèse

**EP/IT :** Électrophorèse/Immunotypage

**ET-1:** Endothéline-1

**fl:** Femtolitre

**G/dl:** Gramme/Deciliter

**G/L:** Giga/Litre

**GR :** Globule Rouge

**Hb :** Hémoglobine

**Hb A1c :** Hémoglobine Glyquée A<sub>1</sub>C

**Hb A2:** Hémoglobine A<sub>2</sub>

**HbP:** Hémoglobinopathies

**Hb-Var:** Database of human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations

**HRM:** High Resolution Melting

**LCR:**Locus Control Region

**LDH :** Lactate DésHydrogénase

**MCS** : Multispecies Conserved Sequences

**RP-HPLC**: Reverse Phase High-Performance Liquid Chromatography

**SDM**: Syndromes Drépanocytaires Majeurs

**STA**: Syndrome Thoracique Aigu

**tR** : temps de rétention

**$\alpha$**  : Alpha

**$\beta$** : Bêta

**$\gamma$** : Gamma

**$\delta$** : Delta

**$\epsilon$** :Epsilon

**$\zeta$** :Zêta

**$\theta$** :Thêta

**$\xi$** :Xi

**$\Psi$** :Psi

**$\alpha$ -thal**: Alpha-thalassémie

**$\beta$  -thal**: Bêta-thalassémie





---

## ***Liste des illustrations***

---



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Démarche diagnostique dans l'exploration d'une HbP au sein du Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV-Rabat. ....	10
<b>Figure 2</b> :Automate Capillarys 2 Flex-Piercing de Sebia®.....	13
<b>Figure 3</b> : Profil normal de l'ECAP de l'Hb.....	14
<b>Figure 4</b> :Profil montrant la migration des différentes fractions de l'Hb sur gel d'agarose (pH alcalin).....	15
<b>Figure 5</b> : Profil électrophorétique normal de l'Hb à pH alcalin sur gel d'agarose.....	16
<b>Figure 6</b> : Automate Hydrasis 2 Scan de Sebia ®.....	17
<b>Figure 7</b> : Profil montrant la migration des différentes fractions de l'Hb à pH acide sur gel d'agarose.....	18
<b>Figure 8</b> : Exemples de profils en CLHP sur colonne échangeuse de cations.....	19
<b>Figure 9</b> : Interprétation des cas simples d'une anomalie de l'Hb [13].....	22
Figure 10:Arbre décisionnel pour l'identification des anomalies qualitatives combinées ou rares de l'Hb [13].....	23
<b>Figure 11</b> :Identification des anomalies quantitatives de l'HbA <sub>2</sub> (sans carence martiale) [13].....	23
<b>Figure 12</b> :Mise en évidence des anomalies quantitatives de l'HbF (âge > à 2 ans) [13].....	24
<b>Figure 13</b> . Répartition géographique de la population étudiée (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=183, 2003-2019).....	28
<b>Figure 14</b> . Répartition de la population étudiée selon le sexe (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019).....	29
<b>Figure 15</b> . Distribution de la population étudiée en fonction de l'âge (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019).....	30
<b>Figure 16</b> . Circonstances de l'étude d'une anomalie de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019).....	31
<b>Figure 17</b> :Motifs de prescription de l'étude de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=383, 2003- 2019).....	32
<b>Figure 18</b> . Répartition des HbP en fonction du diagnostic étiologique (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003- 2019).....	33

<b>Figure 19.</b> Répartition étiologique génotypique des cas d'HbP (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=617, 2003- 2019).....	34
<b>Figure 20.</b> Répartition géographique des cas de drépanocytose (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=81, 2003- 2019).....	37
<b>Figure 21:</b> Répartition des cas de drépanocytose selon le sexe .....	38
<b>Figure 22.</b> Répartition des cas de drépanocytose selon l'âge (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=226,2003-2019).....	39
<b>Figure 23:</b> Profils en ECAP (A) et en ELP à pH acide (A') dans le groupe étiologique A/S (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	44
<b>Figure 24:</b> Profils en ECAP (B) et en ELP à pH acide (B') d'un patient S/C récemment transfusé (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	44
<b>Figure 25:</b> Profils en ECAP (C) et en ELP à pH acide (C') dans le groupe S/S (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	45
<b>Figure 26:</b> Profils en ECAP (D) et en ELP à pH acide (D') dans le groupe étiologique S/ $\beta^+$ -thal (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	45
<b>Figure 27.</b> Profils en ECAP d'un patient S/O-Arab récemment transfusé (E) et d'un cas d' $\alpha$ -thalasso-drépanocytose (F) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV) .....	46
<b>Figure 28.</b> Photos-lames montrant de rares drépanocytes dans le groupe étiologique S/C (a), des hématies cibles (b), une anisopoïkilocytose(c) et des GR falciformes après incubation anaérobie (test d'Emmel)(d) .....	47
<b>Figure 29.</b> Répartition géographiques des cas d'hémoglobinoses C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=40, 2003- 2019) .....	49
Figure 30:Répartition des cas d'hémoglobinoses C selon le sexe (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=194, 2003- 2019).....	50
<b>Figure 31.</b> Répartition des cas d'hémoglobinoses C selon l'âge (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=172, 2003- 2019).....	51
<b>Figure 32.</b> Profils en ECAP (G) et en ELP à pH acide (G') dans le groupe étiologique A/C .....	55
<b>Figure 33.</b> Profils en ECAP (H) et en ELP à pH acide (H') dans le groupe étiologique C/C .....	55
<b>Figure 34.</b> Profils en ECAP dans les groupes étiologiques C/ $\beta^+$ -thalassémie (I) et C/ $\beta^0$ -thalassémie (J) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	56
<b>Figure 35.</b> Profil de l'électrophorèse de l'Hb à pH acide dans le groupe C/ $\beta^0$ -thalassémie .....	56
<b>Figure 36.</b> Répartition des cas d'hémoglobinoses O-Arab selon le sexe.....	57

<b>Figure 37.</b> Distribution des cas d'hémoglobinoses O-Arab selon l'âge (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=23, 2003-2019).....	58
<b>Figure 38:</b> Profils en ECAP dans les groupes étiologiques A/O-Arab (K) et O/O-Arab (L) .....	61
<b>Figure 39:</b> Profil électrophorétique de l'Hb à pH acide dans les groupes étiologiques A/O-Arab et O/O-Arab .....	62
<b>Figure 40:</b> Profils en ECAP dans les groupes étiologiques A/D-Punjab (M) et D/D-Punjab (N) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV) .....	66
<b>Figure 41:</b> Profils en ECAP (O) et en ELP à pH acide (O') dans le groupe étiologique D-Punjab/ $\beta$ -thal (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV) .....	66
<b>Figure 42:</b> Chromatogramme du dosage de l'HbA1C (P) et profil en ECAP(Q) en présence d'Hb Hope .....	69
<b>Figure 43:</b> Profils électrophorétiques de l'Hb sur gel d'agarose aux pH alcalin (R) et acide (R') en présence.....	69
<b>Figure 44:</b> Profils en ECAP (S) et en ELP à pH acide (S') en présence d'une hémoglobinoses J-Guantanamo à l'état hétérozygote (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV) .....	70
<b>Figure 45:</b> Répartition géographique des cas de $\beta$ -thalassémie (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=40, 2003-2019).....	72
<b>Figure 46:</b> Répartition des cas de $\beta$ -thalassémie selon le sexe (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=117, 2003- 2019).....	73
<b>Figure 47:</b> Répartition des cas de $\beta$ -thalassémie selon l'âge (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=94, 2003 -2019).....	74
<b>Figure 48:</b> Photos-lames montrant une hypochromie microcytaire (e) et une anisocytose (f) .....	77
<b>Figure 49:</b> Profils en ECAP dans les groupes étiologiques $\beta^+$ -thalassémie hétérozygote (T) et homozygote (U) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV) .....	78
<b>Figure 50:</b> Répartition d'autres anomalies quantitatives de l'Hb selon le sexe dans notre étude (Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=20, 2003- 2019).....	79
<b>Figure 51:</b> Profils en ECAP en cas d'une $\alpha$ -thalassémie mineure (V) et d'une $\beta$ -thalassémie associée à un variant $\delta$ (W) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV).....	82
<b>Figure 52:</b> Structure quaternaire de l'Hb A (à gauche) et de la molécule d'hème contenant du fer .....	85
<b>Figure 53:</b> Schéma montrant la structure et l'organisation des deux familles de gènes de globine [10].....	89

<b>Figure 54:</b> Schéma montrant les sites d'érythropoïèse et l'expression des gènes de globine au cours de l'évolution ontogénique [38] .....	90
<b>Figure 55:</b> Schéma montrant la topographie des mutations sur le tétramère de globine [42] .....	94
<b>Figure 56:</b> Schéma illustrant les différents types de mutations responsables de $\beta$ -thalassémies [38]....	98
<b>Figure 57:</b> Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [66] .....	114
<b>Figure 58:</b> Schéma montrant l'effet de l'hémolyse sur l'activité biologique du NO [66].....	116
<b>Figure 59:</b> Mode de transmission de la drépanocytose [78] .....	117
<b>Figure 60:</b> Schéma montrant la physiopathologie au cours d'une $\beta$ -thalassémie [38].....	140

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Répartition des cas d'HbP selon le service prescripteur (Étude du Laboratoire de Biochimie- Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 -2019).....	27
<b>Tableau II:</b> Répartition des anomalies qualitatives de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=503, 2003- 2019).....	35
<b>Tableau III:</b> Répartition des cas de drépanocytose en fonction du diagnostic étiologique (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244, 2003-2019) .....	36
<b>Tableau IV:</b> Motifs de prescription de l'étude de l'Hb des cas de drépanocytose dans la présente étude (Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=224, 2003- 2019) .....	40
<b>Tableau V.</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les cas de drépanocytose (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244, 2003-2019) .....	42
<b>Tableau VI:</b> Résultats des paramètres biochimiques chez les cas de drépanocytose (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244,2003-2019) .....	43
<b>Tableau VII.</b> Distribution des cas de l'hémoglobinosé C selon le diagnostic étiologique .....	48
<b>Tableau VIII.</b> Motifs de prescription de l'étude de l'Hb des cas d'hémoglobinosé C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=176, 2003-2019) .....	52
<b>Tableau IX.</b> Résultats des paramètres hématologiques en cas d' hémoglobinosé C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=181,2003 -2019) .....	53
<b>Tableau X.</b> Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobinosé C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=181, 2003 -2019).....	54
<b>Tableau XI:</b> Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas d'hémoglobinosé O-Arab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=24, 2003-2019) .....	59
<b>Tableau XII:</b> Résultats des paramètres hématologiques en cas d'hémoglobinosé O-Arab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=26, 2003 -2019) .....	59
<b>Tableau XIII:</b> Résultats des paramètres biochimiques en cas d'hémoglobinosé O-Arab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=26, 2003 - 2019) .....	61
<b>Tableau XIV:</b> Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas d'hémoglobinosé D-Punjab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=14, 2003- 2019) .....	63

<b>Tableau XV:</b> Résultats des paramètres hématologiques en cas d' hémoglobinoses D-Punjab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=15, 2003-2019) .....	65
<b>Tableau XVI:</b> Résultats des paramètres biochimiques en cas d' hémoglobinoses D-Punjab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=15, 2003 - 2019) .....	65
<b>Tableau XVII:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets présentant des variants rares de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=3, 2003 - 2019).....	67
<b>Tableau XVIII:</b> Résultats des paramètres biochimiques chez les sujets présentant des variants rares de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=3, 2003 - 2019) .....	68
<b>Tableau XIX:</b> Répartition des anomalies quantitatives de l'Hb (Étude du Laboratoire de Biochimie - Toxicologie de l'HMIMV, N=137, 2003-2019).....	71
<b>Tableau XX:</b> Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas de $\beta$ -thalassémie (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N= 114, 2003 -2019) .....	75
<b>Tableau XXI:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une.....	75
<b>Tableau XXII:</b> Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une.....	77
<b>Tableau XXIII:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une $\alpha$ -thalassémie et une $\beta$ -thalassémie associée à un variant $\delta$ .....	80
<b>Tableau XXIV:</b> Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une $\alpha$ -thalassémie et une $\beta$ -thalassémie associée à un variant $\delta$ (Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=20, 2003-2019).....	81
<b>Tableau XXV:</b> Les Hb normales exprimées au cours de la vie [Modifié d'après 30,39] .....	92
<b>Tableau XXVI:</b> Principaux caractères des différentes formes de thalassémies .....	95
<b>Tableau XXVII:</b> Principales caractéristiques génétiques, cliniques et biologiques des $\alpha$ -thalassémies [44].....	99
<b>Tableau XXVIII:</b> Répartition géographique des principales anomalies de l'Hb selon la littérature [11, 43,51] .....	104
<b>Tableau XXIX:</b> Distribution des cas d'HbP selon le sexe dans les séries de la littérature .....	105
<b>Tableau XXX:</b> Résultats des différentes séries concernant l'âge du diagnostic des HbP .....	106
<b>Tableau XXXI:</b> Répartition des cas d'HbP en fonction du diagnostic étiologique dans les séries de la littérature .....	108
<b>Tableau XXXII:</b> Résultats de la distribution des patients drépanocytaires selon le sexe dans la littérature .....	112

<b>Tableau XXXIII:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature .....	124
<b>Tableau XXXIV:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans la littérature .....	125
<b>Tableau XXXV:</b> Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature.	127
<b>Tableau XXXVI:</b> Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries de la littérature .....	128
<b>Tableau XXXVII:</b> Résultats de l'ELP de l'Hb des hétérozygotes composites S/C dans la littérature .....	129
<b>Tableau XXXVIII:</b> Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une $\beta$ -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature.....	142
<b>Tableau XXXIX:</b> Résultats de l'ELP de l'Hb des porteurs d'une $\beta$ -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature .....	143
<b>Tableau XL:</b> Tableau synthétique des différents signes cliniques et biologiques évocateurs de l'hémoglobinosose D-Punjab [48] .....	146
<b>Tableau XLII:</b> Caractéristiques des techniques de biologie moléculaire utilisées pour l'identification des HbP [9, 24, 25, 28,44] .....	162





---

# ***Sommaire***

---



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION/OBJECTIFS</b> .....	1
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	4
I. PATIENTS .....	5
I.1 Patients inclus .....	5
I.2 Caractéristiques étudiées .....	6
II. METHODES UTILISES AU LABORATOIRE .....	7
II.1 Circonstances d'étude d'une anomalie de l'hémoglobine .....	7
II.2 Démarche diagnostique au laboratoire .....	8
II.2.1 Processus pré-analytique .....	8
II.2.1.1 Fiche d'exploitation .....	8
II.2.1.2 Prélèvement du spécimen biologique .....	9
II.2.2 Processus analytique .....	11
II.2.2.1 Techniques de diagnostic phénotypique d'une anomalie de l'Hb .....	11
II.2.2.1.1 Examens hématologiques .....	11
II.2.2.1.2 Explorations biochimiques d'une anomalie de l'Hb .....	12
II.2.2.1.3 Techniques électrophorétiques .....	13
II.2.2.1.4 Techniques chromatographiques .....	18
II.2.2.1.4.1 Autres examens biochimiques .....	20
II.2.2.2 Techniques de diagnostic génotypique .....	20
II.2.3 Processus post-analytique .....	21
II.2.3.1 Interprétation des résultats .....	21
III. ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES .....	25
<b>RESULTATS</b> .....	26
I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES .....	27
I.1 Répartition des cas d'HbP .....	27
I.1.1 Service prescripteur .....	27
I.1.2 Origine géographique .....	28

I.1.3	Sexe.....	29
I.1.4	Âge.....	30
I.1.5	Motifs de prescription de l'étude de l'Hb.....	31
I.1.6	Diagnostic étiologique.....	33
I.2	Répartition des anomalies de structure de l'Hb (Hémoglobinoses).....	35
I.2.1	Distribution selon le diagnostic étiologique.....	35
I.2.2	Drépanocytose.....	36
I.2.2.1	Distribution selon le diagnostic étiologique.....	36
I.2.2.2	Distribution selon l'origine géographique.....	37
I.2.2.3	Distribution selon le sexe.....	38
I.2.2.4	Distribution selon l'âge.....	38
I.2.2.5	Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb.....	40
I.2.2.6	Aspect biologique de la drépanocytose.....	41
I.2.3	Hémoglobinoses C.....	48
I.2.3.1	Distribution selon le diagnostic étiologique.....	48
I.2.3.2	Distribution selon l'origine géographique (Figure 29).....	49
I.2.3.3	Distribution selon le sexe.....	50
I.2.3.4	Distribution selon l'âge.....	51
I.2.3.5	Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb.....	52
I.2.3.6	Aspect biologique de l'hémoglobinoses C.....	53
I.2.4	Hémoglobinoses O-Arab.....	57
I.2.4.1	Distribution selon le diagnostic étiologique.....	57
I.2.4.2	Distribution selon l'origine géographique.....	57
I.2.4.3	Distribution selon le sexe.....	57
I.2.4.4	Distribution selon l'âge.....	58
I.2.4.5	Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb (Tableau XI).....	59
I.2.4.6	Aspect biologique de l'hémoglobinoses O-Arab.....	59

I.2.5 Hémoglobinoses D-Punjab.....	62
I.2.5.1 Distribution selon le diagnostic étiologique.....	62
I.2.5.2 Distribution selon le sexe.....	62
I.2.5.3 Distribution selon l'origine géographique .....	62
I.2.5.4 Distribution selon l'âge.....	63
I.2.5.5 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb (Tableau XIV) .....	63
I.2.5.6 Aspect biologique de l'hémoglobinoses D-Punjab .....	64
I.2.6 Variants rares de l'Hb.....	67
I.2.6.1 Aspect biologique.....	67
I.3 Répartition des anomalies quantitatives de l'Hb : Thalassémies .....	71
I.3.1 Distribution selon le diagnostic étiologique .....	71
I.3.2 $\beta$ -thalassémie .....	72
I.3.3 Distribution selon l'origine géographique .....	72
I.3.3.1 Distribution selon le sexe.....	72
I.3.3.2 Distribution selon l'âge.....	73
I.3.3.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb .....	74
I.3.3.4 Aspect biologique.....	75
I.3.4 Autres anomalies quantitatives de l'Hb.....	78
I.3.4.1 Distribution selon le sexe.....	78
I.3.4.2 Distribution selon l'origine géographique .....	79
I.3.4.3 Aspect biologique.....	79
<b>DISCUSSION</b> .....	83
I. DISCUSSION GENERALE.....	84
I.1 Rappel sur l'hémoglobine .....	84
I.1.1 Définition.....	84
I.1.2 Structure de l'hémoglobine.....	84
I.1.3 Biosynthèse de l'Hb .....	86

I.1.4Fonctions de l'Hb.....	86
I.1.5Localisation et organisation des gènes de globine .....	87
I.1.6Evolution ontogénique des Hb humaines .....	89
I.2Hémoglobinopathies .....	92
I.2.1 Anomalies qualitatives de l'Hb: Hémoglobinoses .....	93
I.2.2 Anomalies quantitatives de l'Hb : Thalassémies .....	94
I.2.2.1 $\beta$ - thalassémies .....	96
I.2.2.2 $\alpha$ - thalassémies .....	98
I.2.2.3 $\delta\beta$ -thalassémies .....	100
I.3Recommandations pour une meilleure étude d'une anomalie de l'Hb au laboratoire de biologie médicale .....	100
II. DISCUSSION DES RESULTATS .....	103
II.1Aspect épidémiologique et clinique.....	103
II.1.1Répartition des HbP .....	103
II.1.1.1Origine géographique.....	103
II.1.1.2Sexe et Âge.....	105
II.1.1.3Motif de prescription de l'étude de l'Hb .....	107
II.1.1.4Diagnostic étiologique.....	107
II.1.1.4.1Drépanocytose.....	109
II.1.1.4.1.1Distribution selon l'origine géographique.....	109
II.1.1.4.1.2Distribution selon le sexe et l'âge.....	112
II.1.1.4.1.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb .....	113
II.1.1.4.1.3.1 Physiopathologie de la drépanocytose.....	113
II.1.1.4.1.3.1.1 Drépanocytose hétérozygote A/S .....	117
II.1.1.4.1.3.1.2 Drépanocytose homozygote S/S.....	118
II.1.1.4.1.3.1.3 Drépanocytose hétérozygote composite SC.....	120
II.1.1.4.1.3.1.4 Drépanocytose hétérozygote composite S/ $\beta^+$ -thalassémie .....	121

II.1.1.4.1.3.1.5 Alpha-talasso-drépanocytose .....	121
II.1.1.4.1.3.1.6 Drépanocytose hétérozygote composite S/O-Arab.....	122
II.1.1.4.1.4 Aspects biologiques de la drépanocytose .....	122
II.1.1.4.1.4.1 Anomalies hématologiques des formes drépanocytaires .....	123
II.1.1.4.1.4.1.1 Forme hétérozygote A/S : .....	123
II.1.1.4.1.4.1.2 Forme homozygote S/S.....	124
II.1.1.4.1.4.1.3 Formes hétérozygotes composites .....	125
II.1.1.4.1.5 Anomalies biochimiques dans les formes drépanocytaires .....	126
II.1.1.4.1.5.1.1 Forme hétérozygote A/S .....	126
II.1.1.4.1.5.1.2 Forme homozygote S/S.....	128
II.1.1.4.1.5.1.3 Formes hétérozygote composites .....	129
<b>II.1.1.4.2 Hémoglobinoses C.....</b>	<b>130</b>
II.1.1.4.2.1 Distribution selon l'origine géographique.....	130
II.1.1.4.2.2 Distribution selon le sexe et l'âge.....	132
II.1.1.4.2.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb .....	132
II.1.1.4.2.3.1 Physiopathologie de l'hémoglobinoses C .....	132
II.1.1.4.2.3.1.1 Forme hétérozygote .....	133
II.1.1.4.2.3.1.2 Forme homozygote.....	133
II.1.1.4.2.3.1.3 Formes hétérozygotes composites .....	133
II.1.1.4.2.4 Aspect biologique de l'hémoglobinoses C .....	134
II.1.1.4.2.4.1 Anomalies hématologiques.....	134
II.1.1.4.2.4.1.1 Forme hétérozygote .....	134
II.1.1.4.2.4.1.2 Forme homozygote.....	134
II.1.1.4.2.4.1.3 Formes hétérozygotes composites .....	134
II.1.1.4.2.4.2 Anomalies biochimiques .....	135

II.1.1.4.2.4.2.1	Forme hétérozygote .....	135
II.1.1.4.2.4.2.2	Forme homozygote .....	135
II.1.1.4.2.4.2.3	Formes hétérozygotes composites .....	135
II.1.1.4.3	$\beta$ -thalassémie .....	136
II.1.1.4.3.1	Distribution selon l'origine géographique .....	136
II.1.1.4.3.2	Distribution selon le sexe et l'âge .....	138
II.1.1.4.3.3	Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb .....	138
II.1.1.4.3.3.1	Mécanisme physiopathologique de la $\beta$ -thalassémie .....	138
II.1.1.4.3.3.1.1	$\beta$ -thalassémie hétérozygote .....	140
II.1.1.4.3.3.1.2	$\beta$ -thalassémie homozygote .....	140
II.1.1.4.3.4	Aspect biologique .....	141
II.1.1.4.3.4.1	Anomalies hématologiques .....	141
II.1.1.4.3.4.1.1	$\beta$ -thalassémie hétérozygote .....	141
II.1.1.4.3.4.1.2	$\beta$ -thalassémie homozygote .....	142
II.1.1.4.3.4.2	Anomalies biochimiques .....	143
II.1.1.4.3.4.2.1	$\beta$ -thalassémie hétérozygote .....	143
II.1.1.4.3.4.2.2	$\beta$ -thalassémie homozygote .....	144
<b>II.1.1.4.4</b>	<b>Autres variants de l'hémoglobine .....</b>	<b>144</b>
II.1.1.4.4.1	Hb O-Arab .....	144
II.1.1.4.4.1.1	Distribution selon l'origine géographique .....	144
II.1.1.4.4.1.2	Aspects clinico-biologiques .....	144
II.1.1.4.4.2	Hb D-Punjab .....	145
II.1.1.4.4.2.1	Distribution selon l'origine géographique .....	145
II.1.1.4.4.2.2	Aspects clinico-biologiques .....	145
II.1.1.4.4.3	Hb Hope .....	147

II.1.1.4.4.4 Hb J-Guantanamo .....	147
<b>CONCLUSION</b> .....	148
<b>LIMITES DE L'ETUDE</b> .....	150
<b>RESUMES</b> .....	152
<b>ANNEXES</b> .....	156
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	164





---

# ***Introduction/objectifs***

---



Dans la circulation périphérique, le globule rouge (GR) est une cellule anucléée dont la structure est adaptée à sa fonction essentielle qui est le transport et la libération de l'oxygène aux tissus. L'hémoglobine (Hb) est la protéine du GR qui lui permet d'assurer sa fonction oxyphorique.

Les pathologies constitutionnelles de l'hématie touchent les membranes, les systèmes enzymatiques et l'Hb [1].

Les hémoglobinopathies (HbP) correspondent aux anomalies qui affectent la partie protéique de l'hémoglobine [2].

Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues et constituent un problème majeur de santé publique dans de vastes parties du monde [3].

Historiquement, ces pathologies sont limitées à certaines régions du globe (Afrique et Asie principalement). Elles se sont rapidement étendues à la majorité des pays à cause des flux migratoires observés ces dernières décennies [2]. La consanguinité contribue à augmenter le fardeau mondial de ces troubles héréditaires de l'Hb [4].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 7% de la population mondiale sont porteurs d'HbP. Chaque année, plus de 600000 enfants atteints de ces maladies naissent dans le monde [5,6]. Aujourd'hui, plus de 1820 mutants de l'Hb sont décrits dans la base de données internationale en ligne (Hb VAR) [7].

Au Maroc, l'épidémiologie des HbP n'est pas connue de façon exacte en raison de l'absence d'un registre national de ces maladies. Cependant, l'OMS estime le taux des porteurs à 6,5%, avec plus de 30 000 cas de formes majeures [8].

D'un point de vue nosologique, les HbP peuvent être classées en deux catégories :

- Le groupe d'HbP dû à un défaut qualitatif, avec production en quantité normale d'une hémoglobine dite anormale, ce sont les hémoglobinoses ;
- Celui des HbP générées par un défaut quantitatif de production de l'Hb normale, ce qui correspond aux thalassémies [9].

Il s'agit, en effet, de maladies différentes dans leur expression clinique ainsi que dans leur physiopathologie [10].

Sur le plan clinico-biologique, les conséquences de la présence d'une Hb anormale sont très variables selon l'HbP en cause [11]. Un diagnostic précoce de certaines de ces anomalies permet une prise en charge rapide et adaptée des patients, ce qui améliore considérablement leur qualité de vie [2].

La démarche diagnostique d'une HbP peut être amorcée devant une anémie hémolytique ou une microcytose hypochrome sans carence martiale [12]. Elle est basée sur un faisceau d'arguments cliniques, ethniques et biologiques. Le rôle du laboratoire de biologie médicale est, en effet, capital aussi bien dans le diagnostic phénotypique, basé sur l'utilisation de techniques électrophorétiques de l'hémoglobine et/ou de chromatographie liquide haute performance par échange de cations [13], que génotypique grâce à la biologie moléculaire. Le génotypage semble également utile pour le conseil génétique et pour le diagnostic prénatal [9]. Une grande expertise et une qualification du biologiste sont requises dans ce contexte pour une meilleure interprétation des résultats et une prise en charge adaptée du patient.

Le présent travail a pour objectifs principaux de :

- Dresser le profil épidémiologique, clinique et biologique des HbP à travers les cas diagnostiqués au service de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat sur une période d'environ 16 ans,
- Décrire la stratégie diagnostique suivie au sein du laboratoire dans le cadre d'une étude d'une anomalie de l'Hb, conformément aux recommandations des sociétés savantes,
- Confronter les résultats de la série étudiée aux données de la littérature.



---

# ***Patients et Méthodes***

---



## **I. PATIENTS**

C'est une étude rétrospective descriptive, portant sur 640 cas d'HbP répertoriés au sein du laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat sur une période d'environ 16 ans, depuis juillet 2003 jusqu'au juillet 2019.

### **I.1 Patients inclus**

Le registre de l'unité « Électrophorèse/Immunotypage » (EP/IT) du laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV, a été employé pour rassembler les cas d'HbP répertoriés durant la période de l'étude.

Les patients inclus dans cette étude, ont été admis dans les différentes unités de soins de l'HMIMV ou adressés au laboratoire, pour la catégorie des patients non hospitalisés. Leurs membres de famille, ont également été intégrés, dans le cadre d'une enquête familiale menée après l'obtention de leur consentement éclairé. Seuls ont été exploités et traités les dossiers médicaux et les fiches de données dûment renseignés.

Pour la plupart des cas, des examens complémentaires ont été réalisés tels que le dosage sérique de la ferritine associé ou non à un dosage de la Protéine C Réactive (CRP), une analyse en CLHP pour la quantification des fractions de l'Hb et la caractérisation génotypique lorsque cela était possible. L'analyse génétique était pratiquée en extra-muros dans des laboratoires amis.

## I.2 Caractéristiques étudiées

L'analyse du dossier médical de chaque patient a apporté plusieurs informations, relatives :

- Aux Caractéristiques épidémiologiques : nom, prénom, âge, sexe, origine ethnogéographique, situation familiale....
- Aux Antécédents médicaux, familiaux, pathologies associées, circonstances de diagnostic, traitements, ou éventuel contexte transfusionnel....
- A l'examen clinique, notamment le motif de consultation ou d'admission dans le service,
- Au bilan biologique réalisé : examens hématologiques et biochimiques....

## II. METHODES UTILISES AU LABORATOIRE

L'exploration d'une HbP exige une étude phénotypique, faisant appel à des techniques permettant le typage et la quantification des différentes fractions de l'Hb. Elle est fréquemment associée à une étude génotypique afin de confirmer le diagnostic établi. Dans cette partie du travail, nous présenterons les étapes d'investigation des HbP selon la démarche adoptée au laboratoire de biochimie de l'HMIMV de Rabat, conformément aux recommandations de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM).

### II.1 Circonstances d'étude d'une anomalie de l'hémoglobine

Les circonstances menant à étudier une anomalie de l'Hb au laboratoire sont multiples et englobent [1, 11, 14,15] :

#### ~La Présence de signes cliniques et/ou biologiques évocateurs d'une HbP:

- Des Anomalies cliniques, notamment un syndrome anémique (par extension devant une pâleur cutanéomuqueuse, une dyspnée, une asthénie, un essoufflement...), une polyglobulie ou une cyanose (devant des céphalées, vertiges, acouphènes), ou bien des signes d'hémolyse (splénomégalie, lithiase vésiculaire),
- Des Anomalies biologiques, notamment de l'hémogramme (anémie, microcytose, pseudo polyglobulie), ou encore des anomalies morphologiques du GR à l'examen du frottis sanguin (Anisocytose, hématies cibles, drépanocytes, ponctuations basophiles, corps de Jolly...), ou des signes d'hémolyse (bilirubine libre augmentée, haptoglobine très diminuée, LDH élevée),

~Une enquête familiale suite à la mise en évidence d'une anomalie de l'Hb chez un membre de la famille,

~La découverte fortuite d'une fraction anormale de l'Hb au cours du dosage de l'Hémoglobine Glyquée A<sub>1</sub>C par CLHP dans le cadre du suivi du diabète sucré,

~**Dans le cadre d'un dépistage systématique chez** des individus ayant une origine ethnique ou géographique dite « à risque ». L'HMIMV reçoit fréquemment des patients originaires des pays étiquetés à risque pour ce type de pathologie,

~**À l'occasion d'un bilan d'aptitude chez** le militaire ou d'un bilan préopératoire.

~**La recherche d'une anomalie de l'Hb** devant un syndrome douloureux osseux ou abdominal,

~**Un dépistage néonatal** chez un sujet appartenant à une population à risque.

~**Un diagnostic prénatal** conseillé lors d'une grossesse chez un couple à risque.

## II.2 Démarche diagnostique au laboratoire (Figure 1)

### II.2.1 Processus pré-analytique

#### II.2.1.1 Fiche d'exploitation

La demande d'étude de l'Hb doit s'accompagner obligatoirement de renseignements cliniques et biologiques pour une interprétation judicieuse des résultats. De ce fait, une fiche de recueil de données (Annexe 1) a été établie pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical. Elle mentionne les points ci-après :

- Les données démographiques : sexe, âge, origine géographique ou ethnique,
- Les renseignements cliniques et thérapeutiques : motifs de consultation ou d'hospitalisation, antécédents familiaux, pathologies associées, notion de transfusion récente, notion de consanguinité dans le couple, traitement par un inducteur de l'HbF (hydroxyurée ou érythropoïétine) ou par le fer,
- Les résultats des examens biologiques pratiqués, particulièrement :
  - o L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin et/ou à pH acide,
  - o Le résultat de la CLHP lorsqu'elle a été réalisée.



- Les examens hématologiques, notamment la Numération formule sanguine (NFS) avec les constantes érythrocytaires (VGM, TCMH...) afin d'identifier la présence d'une anémie et de préciser sa nature (microcytaire, hypochrome), le résultat du frottis sanguin (FS) pour mettre en évidence les anomalies morphologiques des hématies (globules rouges falciformés, anisopoïkilocytose, cellules cibles), de même que le test de falciformation si il était demandé,
- Les examens biochimiques complémentaires, notamment le bilan martial; ferritine complétée par le dosage de la CRP pour exclure une carence martiale, le bilan de l'hémolyse (bilirubine, haptoglobine, LDH) lorsqu'il était réalisé.

L'interprétation de ces résultats permet d'établir un diagnostic étiologique, qui peut être complété par une étude génotypique si nécessaire.

#### **II.2.1.2 Prélèvement du spécimen biologique**

Les exigences pré-analytiques doivent être bien maîtrisées. En effet, l'étude phénotypique de l'Hb s'effectue sur un prélèvement de sang total recueilli sur un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. L'acheminement du prélèvement au laboratoire doit se faire le plus rapidement possible.

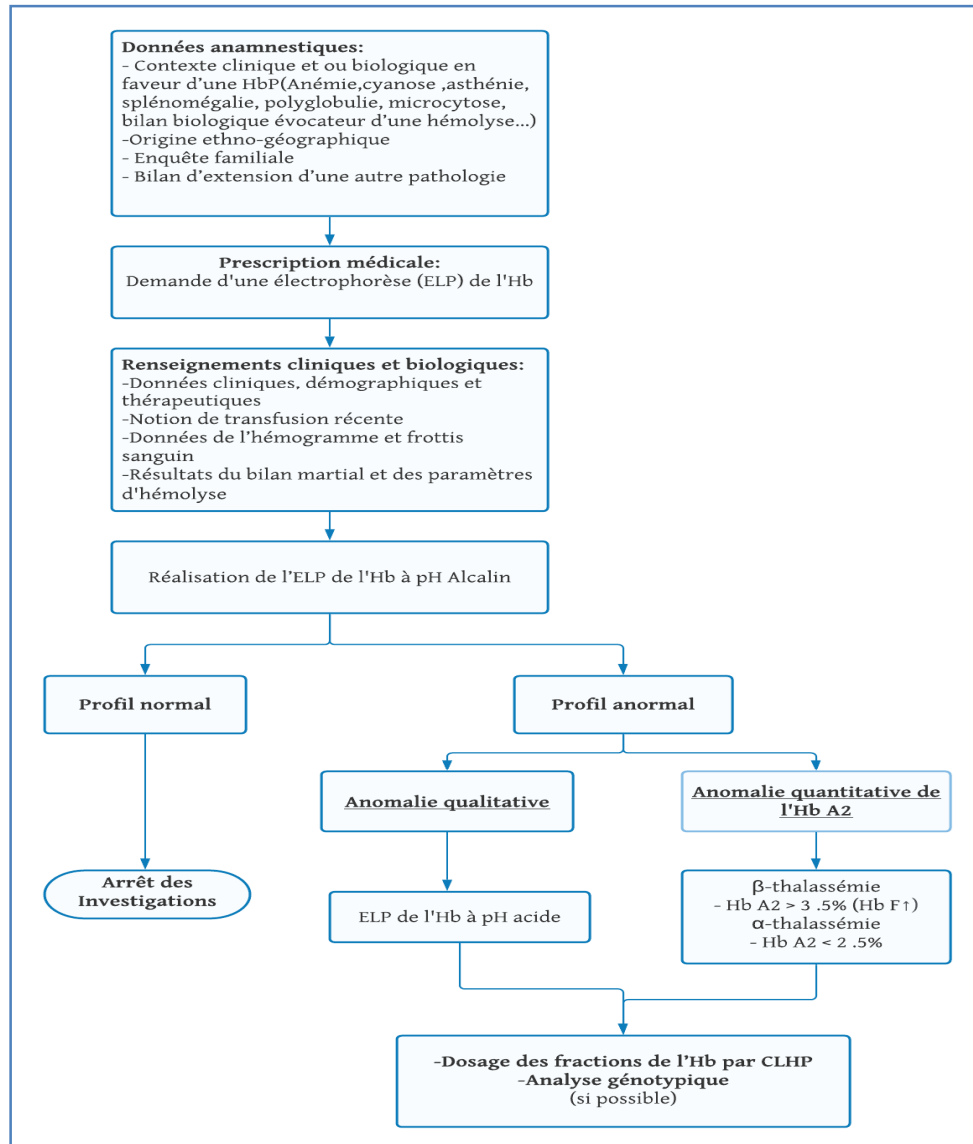
Le prélèvement doit être frais ou à défaut conservé au réfrigérateur à 4°C pendant sept jours au maximum. La congélation est cependant à proscrire afin d'éviter l'hémolyse [1,13].

De même, la recherche d'une anomalie de l'Hb doit être pratiquée à distance de toute transfusion sanguine (3 mois minimum) et en absence de carence martiale de préférence [12].

Pour une étude de l'Hb, chaque patient doit présenter au total trois tubes sur lesquels sont mentionnés son identité, la date de naissance, l'identifiant patient (IPP), la date de prélèvement et le service prescripteur :

- Deux tubes prélevés sur EDTA (Bouchon violet), l'un est envoyé au laboratoire d'hématologie pour la réalisation de l'hémogramme, l'étude du FS et le test de falciformation. Le deuxième est acheminé au laboratoire de biochimie pour l'étude de l'Hb (électrophorèse aux pH alcalin et acide, et une analyse chromatographique).

- Un tube sec (Bouchon rouge) pour la réalisation des examens biochimiques complémentaires : bilan martial, bilan inflammatoire (CRP), bilan d'hémolyse (bilirubine, Haptoglobine, LDH).
- Pour certains patients, un troisième tube EDTA peut s'ajouter pour une étude génotypique. Celle-ci nécessite le consentement éclairé du patient ou des parents pour un mineur (Annexe 2) [9].



**Figure 1 :** Démarche diagnostique dans l'exploration d'une HbP au sein du Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV-Rabat.

## II.2.2 Processus analytique

La recherche d'une anomalie de l'Hb selon la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) doit inclure au minimum 3 tests phénotypiques distincts, dont au moins une technique électrophorétique et deux autres tests adaptés selon les besoins pour un résultat diagnostique d'orientation. Parmi les trois techniques utilisées, l'une doit être quantitative pour pouvoir doser précisément les fractions mineures (HbA2 et HbF). De ce fait, seules la CLHP et l'électrophorèse capillaire (ECAP) sont acceptables [12].

Le laboratoire de Biochimie recourt à une complémentarité d'examens et d'outils pour l'étude de l'Hb.

Dans les paragraphes qui suivront, nous allons décrire brièvement les différentes techniques utilisées dans le présent travail.

### II.2.2.1 Techniques de diagnostic phénotypique d'une anomalie de l'Hb

#### II.2.2.1.1 Examens hématologiques

##### Hémogramme

L'hémogramme ou NFS permet de déterminer le taux et la qualité des trois lignées sanguines : les hématies, les leucocytes, et les plaquettes [16]. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles pour une suspicion d'une anomalie de l'Hb, il doit être effectué à distance de toute transfusion.

La NFS est réalisée à l'aide d'un compteur automatique d'hématologie et renseigne sur la numération des hématies, le taux d'Hb, l'hématocrite, les indices érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH). Il est également possible d'évaluer le taux de réticulocytes.

##### Frottis sanguin

Le frottis sanguin (FS) est réalisé en étalant une goutte de sang de façon uniforme sur une lame de verre. Après coloration et fixation, l'examen de ce dernier permet de révéler les anomalies morphologiques (taille, coloration, forme, inclusions) des érythrocytes.

### **Test de falciformation ou d'Emmel**

Le test d'Emmel consiste à mettre en contact, entre lame et lamelle, une goutte de sang avec une goutte de métabisulfite de sodium à 2 % (agent réducteur qui accélère la désoxygénation). L'examen se fait après 30 min au microscope et montre un aspect en faucilles des hématies contenant l'hémoglobine S [17]. Ce test ne peut être utilisé tout seul pour diagnostiquer l'Hb S. Sa sensibilité et sa spécificité sont limitées ; de nombreux faux négatifs et faux positifs sont observés. En plus, il ne permet pas de différencier la forme homozygote de la forme hétérozygote [18].

#### **II.2.2.1.2 Explorations biochimiques d'une anomalie de l'Hb**

Le laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV a connu au fil des années une évolution aussi bien sur le plan technologique qu'organisationnel. À cet effet, une démarche assurance qualité a été instaurée. Dans ce contexte, plusieurs tâches ont été achevées telles que la rédaction des procédures relatives aux différentes activités techniques pratiquées au niveau du poste «EP/IT», la formation continue du personnel, l'instauration et le respect de plannings des différentes maintenances préventives des automates, ainsi que la systématisation du passage de contrôle de qualité interne pour chaque technique utilisée (contrôle Hb A<sub>2</sub> normal, Hb A<sub>2</sub> pathologique et contrôle Hb AFSC) qui est indispensable pour une identification fiable et une quantification correcte des Hb normales ainsi que des mutants les plus fréquents.

Concernant l'évolution des techniques de l'électrophorèse de l'Hb, le laboratoire de biochimie est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose sur automate puis enfin au capillaire.

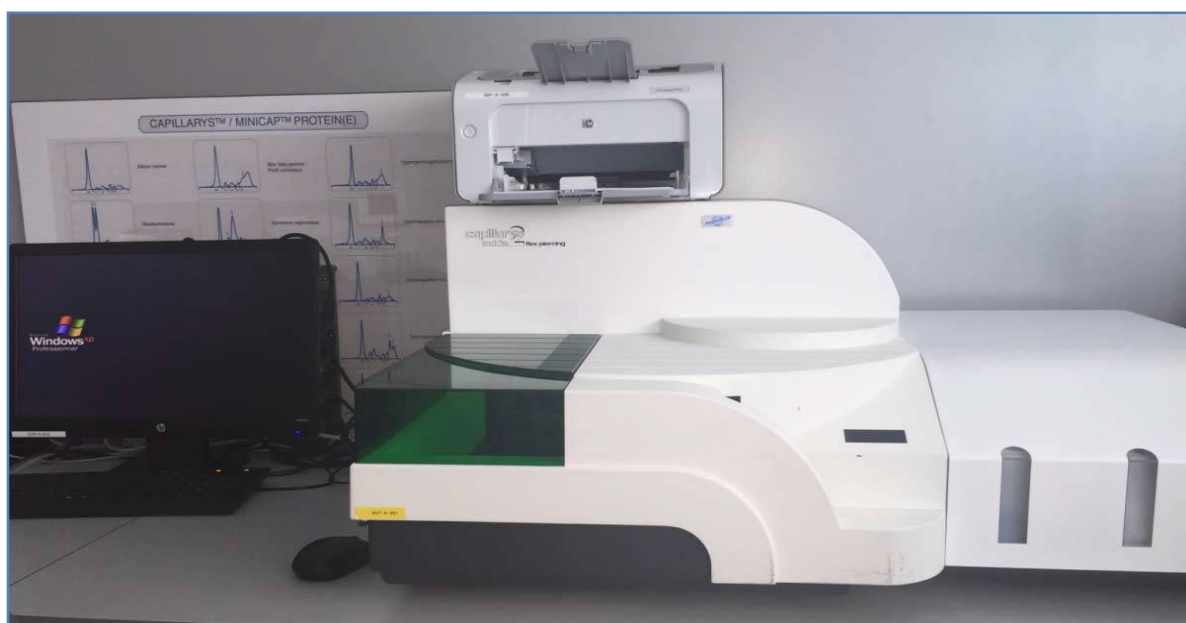
La coopération amicale et étroite entretenue avec des laboratoires spécialisés privés permet de compléter les investigations par d'autres techniques non disponibles à l'HMIMV, et d'apporter la caractérisation moléculaire d'une anomalie héréditaire de l'Hb dans le cas d'un phénotype complexe ou en cas de discordance clinico-biologique.

### II.2.2.1.3 Techniques électrophorétiques

#### ✚ Electrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire (ECAP) est une technique d'électrophorèse liquide où la migration se fait dans un capillaire de silice avec un tampon alcalin (pH=9,4) soumis à un haut voltage. Suite à l'injection de l'hémolysat dans le système et à l'application du courant électrique, les différentes fractions de l'Hb se séparent selon leur mobilité électrophorétique (leur charge) mais aussi selon le courant d'électro-endosmose (le rapport charge/masse). Les hauts voltages appliqués permettent une séparation rapide et sensible des différentes fractions [1].

Au laboratoire de biochimie, la technique de première intention utilisée pour l'étude de l'Hb est l'ECAP. Elle est réalisée sur le capillarys 2 Flex- Piercing de Sebia® (Kit hémoglobine) (Figure 2).

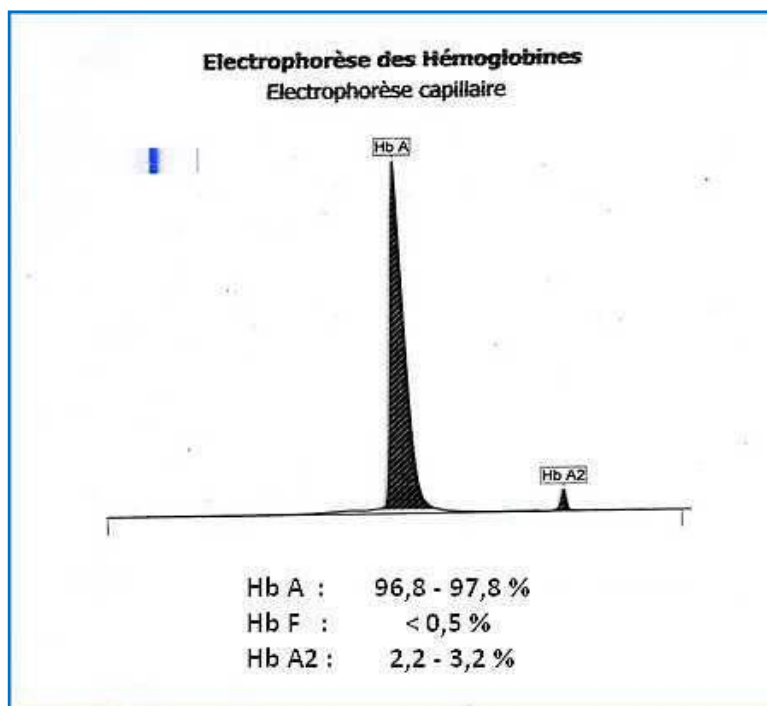


**Figure 2:**Automate Capillarys 2 Flex-Piercing de Sebia®  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat)

Le système capillarys permet la réalisation de 8 analyses en parallèle à l'aide d'une série de huit capillaires. La séparation des différentes Hb se fait en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. La détection se fait par spectrophotométrie à 415 nm, correspondant à la longueur d'onde d'absorption spécifique des Hb [1].

Un électrophorégramme est généré avec les différentes fractions d'Hb normales (A, F, et A<sub>2</sub>) et les fractions anormales de mutants (notamment HbS, HbC, HbE, HbO-Arab, HbD-Punjab...) caractérisés de façon présomptive en fonction de leur position relative dans des zones spécifiques (identifiées de Z1 à Z15). Une quantification relative des différentes fractions est réalisée, dont les fractions mineures (Hb A<sub>2</sub> et Hb F) [1].

Les valeurs normales pour les différentes fractions d'Hb ont été établies à partir d'une population saine d'adultes (hommes et femmes) ayant des valeurs normales en CLHP [19]. Cette technique présente plusieurs avantages ; elle est totalement automatisée, rapide, reproductible, et quantitative. Les tracés obtenus sont simples à interpréter [1] (Figure 3).



**Figure 3** : Profil normal de l'ECAP de l'Hb

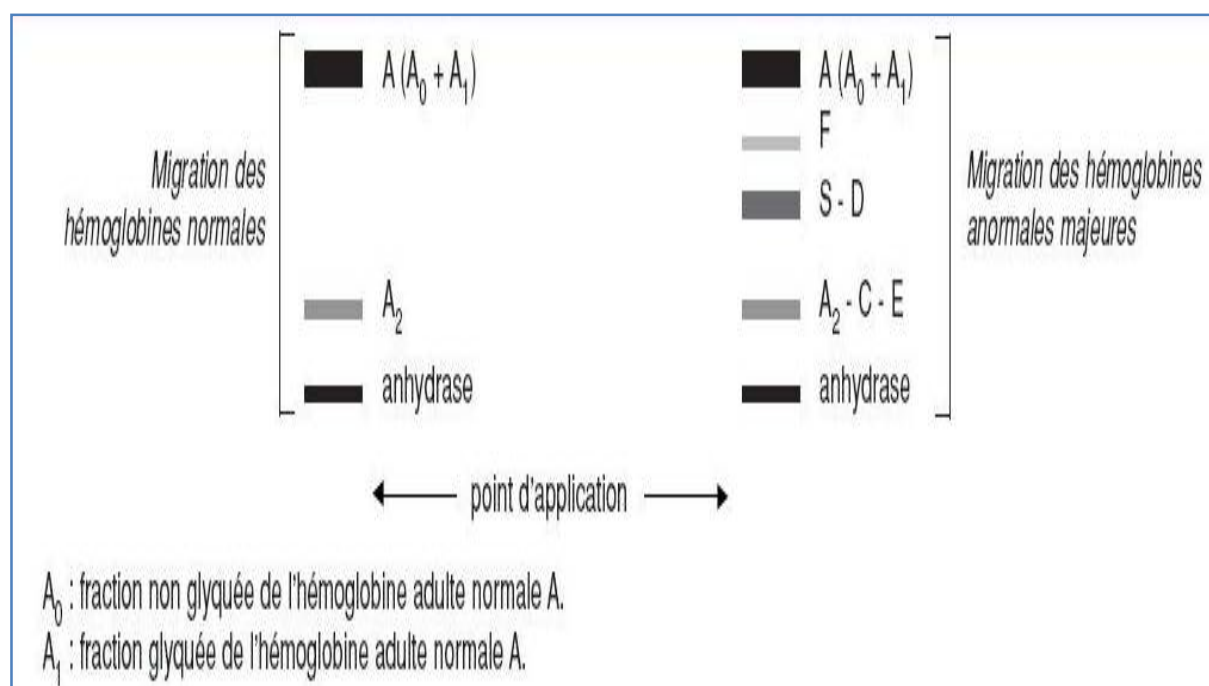
*(Laboratoire de Biochimie- Toxicologie de l'HMIMV de Rabat)*

### 🚦 Electrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur gel d'agarose

Le kit HYDRAGEL HEMOGLOBIN (E) permet sur les instruments HYDRASYS (Sebia®) de séparer les Hb normales (A et A<sub>2</sub>) et de détecter les principales Hb anormales: C ou E et S ou D par électrophorèse sur gels d'agarose à pH alcalin (pH 8,5) [20]. Les Hb sont chargées négativement à pH alcalin et migrent vers le pôle anodique [1].

Le système Hydrasys assure le traitement des hydragels selon l'ordre suivant : application des échantillons, migration électrophorétique, séchage, coloration par l'amidoschwarz, décoloration, séchage final.

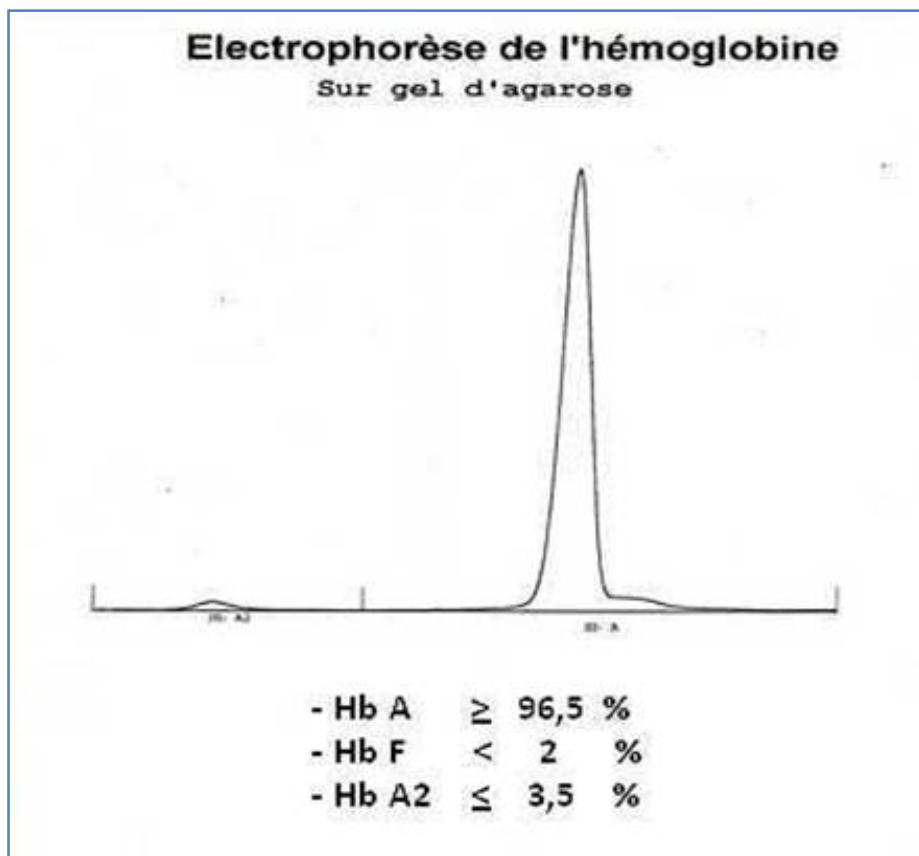
L'analyse visuelle du gel d'agarose permet une identification qualitative des fractions normales et pathologiques de l'Hb (Figure 4). La lecture densitométrique à 570 nm permet de définir les pourcentages relatifs des différentes fractions.



**Figure 4:** Profil montrant la migration des différentes fractions de l'Hb sur gel d'agarose (pH alcalin) [20]

Les valeurs normales pour chaque fraction de l'hémoglobine sur gel HYDRAGEL 7/15 HEMOGLOBIN(E), ont été déterminées à partir d'une population saine de deux cents adultes des deux sexes (Figure 5).

Cette technique est facile à mettre en œuvre, mais elle est peu résolutive et ne permet pas une quantification fiable des fractions mineures de l'Hb (A<sub>2</sub> et F) [1].



**Figure 5 :** Profil électrophorétique normal de l'Hb à pH alcalin sur gel d'agarose  
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)



## 🚦 Electrophorèse de l'Hb à pH acide sur gel d'agarose

L'électrophorèse à pH acide est une technique de seconde intention [1], elle est réalisée sur gel d'agarose et permet de séparer en tampons acide (pH 6,0) les fractions normales (Hb A, Hb F) et certains variants (HbS, HbC...) de l'Hb par le système semi-automatique Hydrasys 2 Scan de Sebia® (Figure 6) [21].

L'HYDRAGEL 7 / 15 ACID(E) HEMOGLOBIN(E) permet de différencier les HbS et C des HbD et E respectivement. Néanmoins, la lecture du gel ne permet qu'une analyse qualitative des Hb normales et anormales (Figure 7).

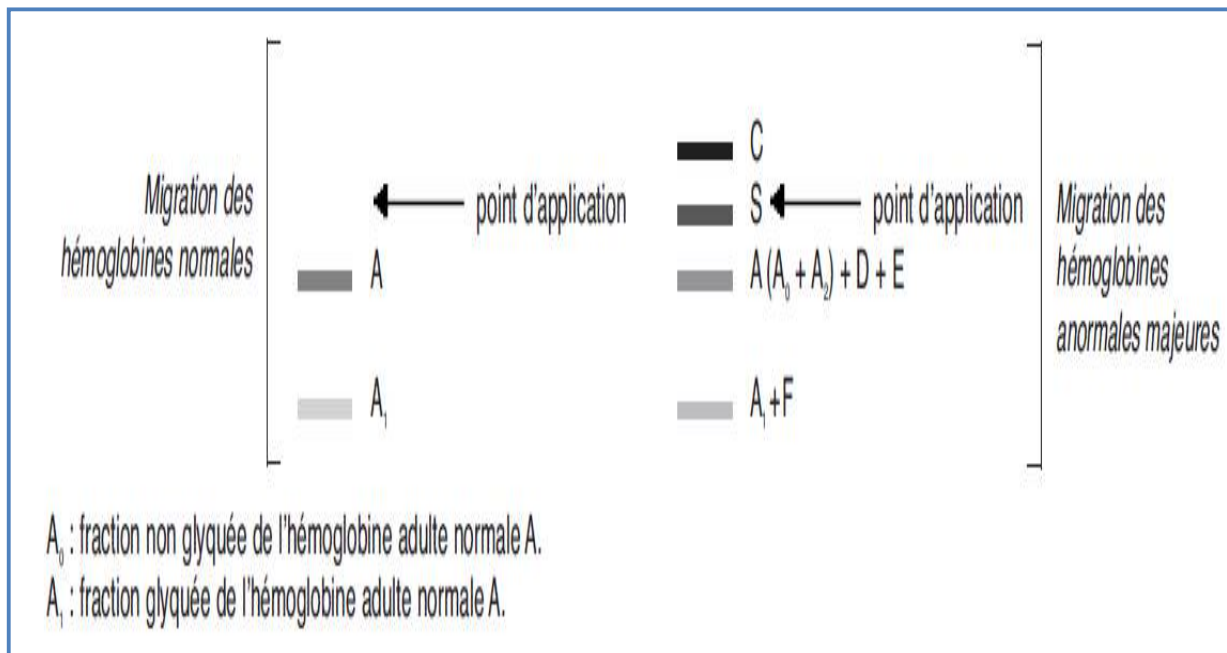
Le principal avantage de cette technique est de permettre, en complément de l'électrophorèse en gel alcalin, la séparation :

- de l'HbS des mutants dits « S-like » et
- de l'HbC de l'HbE [1].



**Figure 6 :** Automate Hydrasys 2 Scan de Sebia®

*(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie del'HMIMV de Rabat)*



**Figure 7** : Profil montrant la migration des différentes fractions de l'Hb à pH acide sur gel d'agarose (Hydrasys, Sebia®) [21]

#### II.2.2.1.4 Techniques chromatographiques

Elles présentent une alternative, et un complément, aux méthodes électrophorétiques. La meilleure méthode pour séparer et quantifier les différentes Hb est la chromatographie d'échange d'ions (CEI), notamment l'échange cationique en système de CLHP [22].

##### ✚ CLHP sur le système Variant ® de Bio-Rad

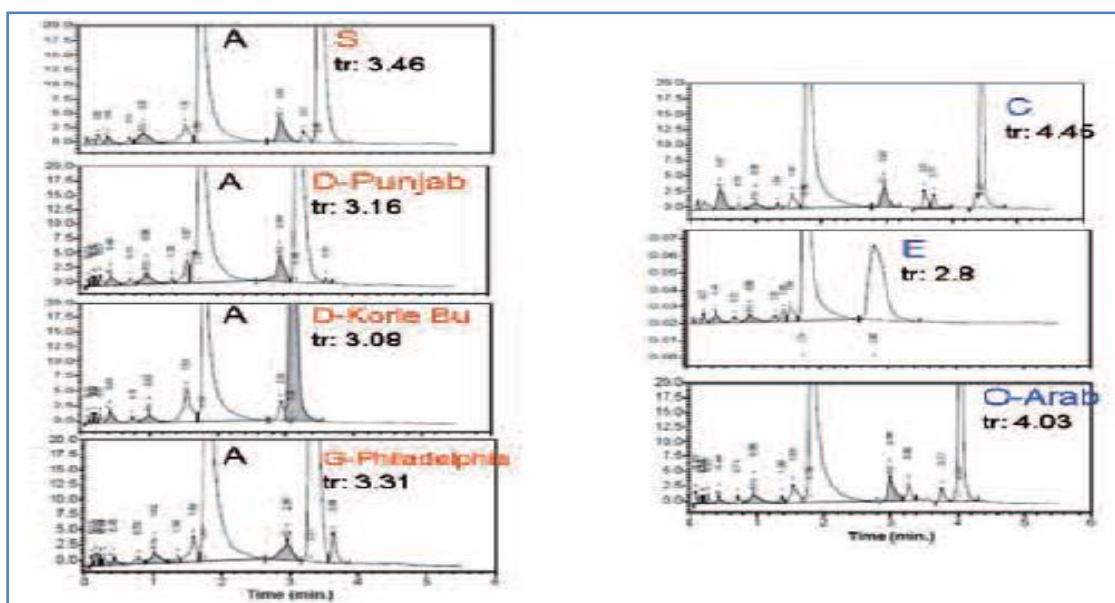
Le système Variant ® de Bio-Rad permet de séparer les différentes fractions d'Hb en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Les molécules d'Hb chargées positivement dans le tampon utilisé interagissent avec la colonne chargée négativement (résidu carboxyl greffé sur une résine) [1].

Après l'injection d'un gradient de tampon de haute force ionique, les différentes fractions d'hémoglobines sont éluées à un temps de rétention (tR) caractéristique. La détection se fait par spectrophotométrie à 415 nm.

Les pics obtenus sont différenciés selon le tR. Les Hb normales (HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF), de même que les variants d'Hb les plus fréquents sont distingués de façon présomptive avec séparation des HbS, HbC, HbE, HbO-Arab, HbD-Punjab et G-Philadelphia (Figure8) [1].

C'est une technique automatisée, rapide, reproductible et permet une quantification plus précise des fractions mineures (Hb A<sub>2</sub> et Hb F). Dans ce système l'HbE et l'HbLepore ne sont pas séparées de l'HbA<sub>2</sub> [2,22]. Cette dernière a été réalisée dans des laboratoires externes avec lesquels le laboratoire de Biochimie maintient de nombreuses collaborations. Le profil normal de l'adulte met en évidence l'Hb A qui est majoritaire, un taux d'HbA<sub>2</sub> de 2,2 à 3,4 % et des traces d'Hb F (< 1 %) [12].

D'autres techniques chromatographiques plus spécialisées et réservées à certains laboratoires peuvent être utilisées, notamment la chromatographie liquide en phase inverse (RP-CLHP). Elle sépare les différentes chaînes de globine en fonction de leur hydrophobicité, ce qui permet la séparation de variants ayant la même charge. Elle indique également la chaîne de globine anormale [1].



**Figure 8** : Exemples de profils en CLHP sur colonne échangeuse de cations

(Programme bêta-thal, Bio-Rad®) [1]

#### **II.2.2.1.4.1 Autres examens biochimiques**

Il s'agit notamment de la ferritine/CRP (bilan martial), la bilirubine totale ou conjuguée, LDH, ASAT, et de l'haptoglobine (bilan d'hémolyse). Ces examens biochimiques n'ont malheureusement pas été explorés de façon uniforme chez tous les patients inclus dans la présente étude. Ce qui rend donc l'exploitation des résultats de ces paramètres statistiquement non significative.

#### **II.2.2.2 Techniques de diagnostic génotypique**

Le diagnostic génotypique d'une anomalie de l'Hb est limité à la réalisation préalable d'une analyse phénotypique précise [9]. Il permet la confirmation du diagnostic, l'évaluation de certains éléments pronostiques et le conseil génétique [23]. Par ailleurs, une étude génétique est nécessaire dans certains cas de figures, notamment quand les données phénotypiques sont insuffisantes pour établir un diagnostic de certitude, le diagnostic prénatal de la drépanocytose, de l' $\alpha$ -thalassémie de type 4 et de la  $\beta$ -thalassémie majeure [22].

Pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb, les techniques utilisées sont similaires à ceux de l'étude des autres gènes [13]. Le diagnostic moléculaire des HbP utilise de l'ADN génomique extrait du sang total prélevé sur tube EDTA. Quant au diagnostic prénatal, l'ADN du fœtus est extrait à partir de cellules trophoblastiques ou de cellules amniotiques [9,13].

Les techniques les plus couramment utilisées sont la reverse dot blot et le séquençage Sanger. Ces dernières se basent sur la réalisation préalable de la PCR (polymerase chain reaction) afin d'amplifier sélectivement les gènes de globine [9].

Les mutations ponctuelles sont responsables de la majorité des variants de l'Hb et des  $\beta$ -thalassémies. Elles sont mises en évidence par séquençage des gènes  $\alpha$  et  $\beta$ -globine. Le séquençage différentiel des gènes  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  ou d'un gène  $\alpha$ -hybride ( $\alpha 2/\alpha 1$ ) est difficile et recourt à l'utilisation d'amorces très spécifiques [13].

La recherche spécifique de mutations ponctuelles se fait par plusieurs techniques de biologie moléculaire notamment, la reverse dot blot, la restriction enzyme-PCR, l'analyse des courbes de fusion à haute résolution (HRM) et la PCR digitale. La recherche systématique de mutations s'effectue par d'autres techniques comme le séquençage Sanger, le pyroséquencage et le séquençage de nouvelle génération (NGS). La recherche spécifique de délétions se fait par le Southern Blot et la Gap-PCR. Tandis que, la recherche systématique de réarrangements s'effectue par la PCR en temps réel, la MLPA (multiplex ligation probe amplification) et le NGS [9, 24, 25]. Les techniques de biologie moléculaire utilisées pour l'identification des HbP sont mentionnées et détaillées dans les annexes 3 et 4.

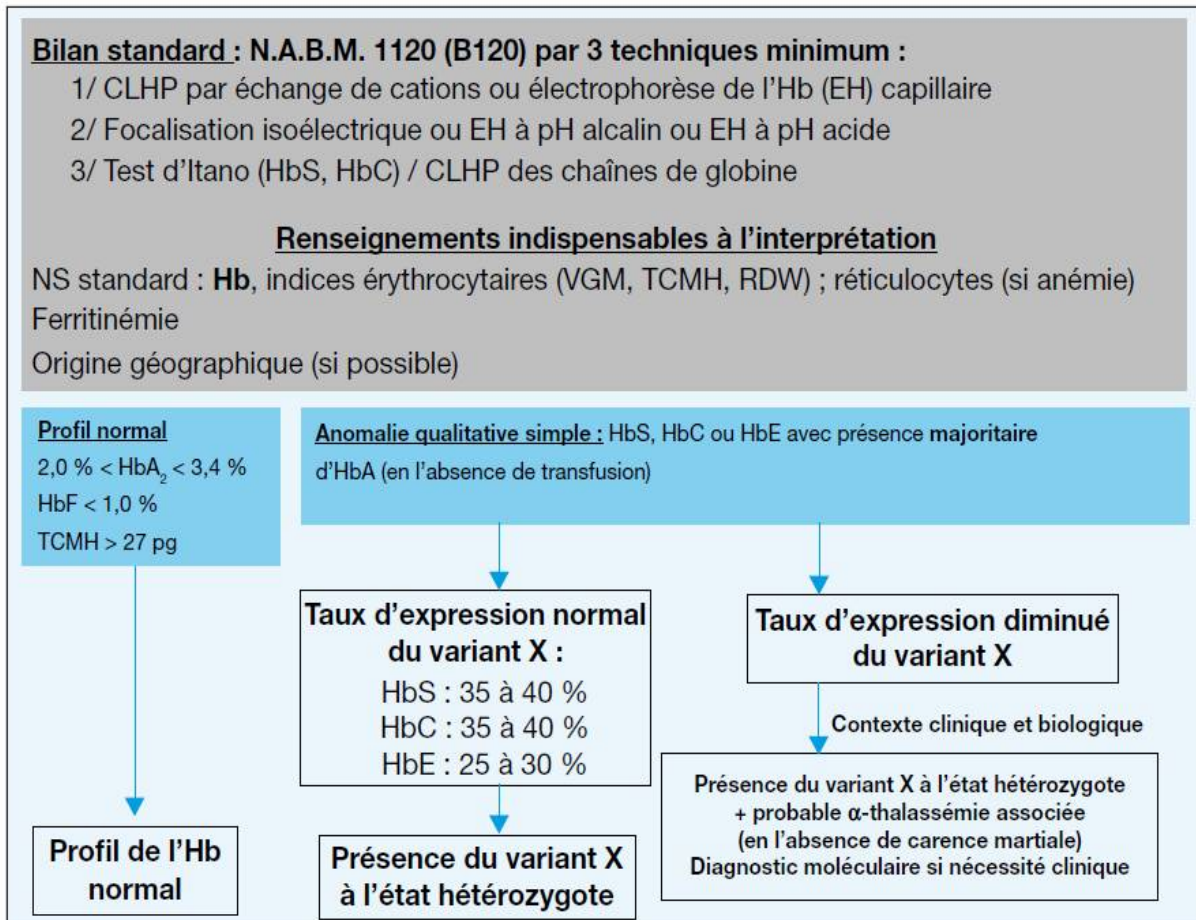
## **II.2.3 Processus post-analytique**

### **II.2.3.1 *Interprétation des résultats***

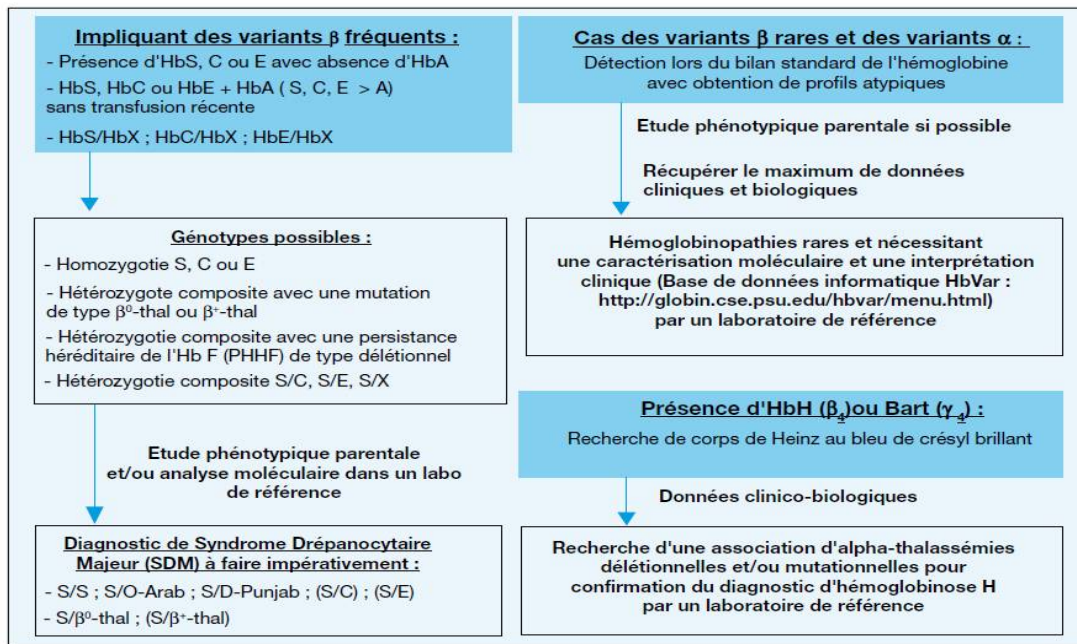
Les variants pathogènes les plus fréquents sont caractérisés avec une quasi-certitude à l'aide d'un bilan de l'Hb à trois techniques. L'orientation diagnostique doit également prendre en compte d'autres éléments phénotypiques, comme la NFS, l'examen du FS, la numération des réticulocytes, le bilan d'hémolyse et le bilan martial [23].

Pour une interprétation correcte des résultats de l'étude de l'hémoglobine, le laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV s'appuie sur un faisceau d'arguments épidémiologiques (origine ethno-géographique, âge, antécédents familiaux et notion de consanguinité des parents), cliniques (signes cliniques, antécédents pathologiques, notion de transfusion récente...), hématologiques (hémogramme, FS) et biochimiques (électrophorèse de l'Hb, CLHP, bilan martial, bilan d'hémolyse...) rendant le diagnostic aisé dans la majorité des cas.

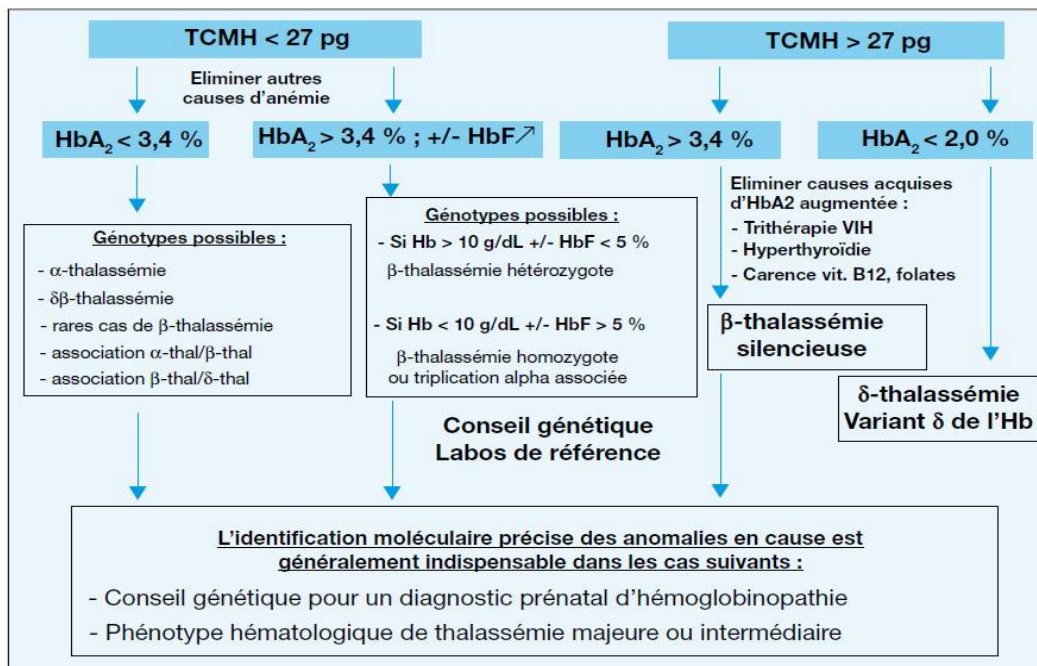
Devant des profils ambigus ou complexes, l'étude moléculaire permet de typer l'anomalie de l'Hb comme le recommande bien la NABM. Les figures (9, 10, 11, 12) illustrent les différents arbres décisionnels appliqués aux patient ayant atteint une érythropoïèse adulte (âge > à 2 ans) pour le diagnostic phénotypique et génotypique des HbP [13].



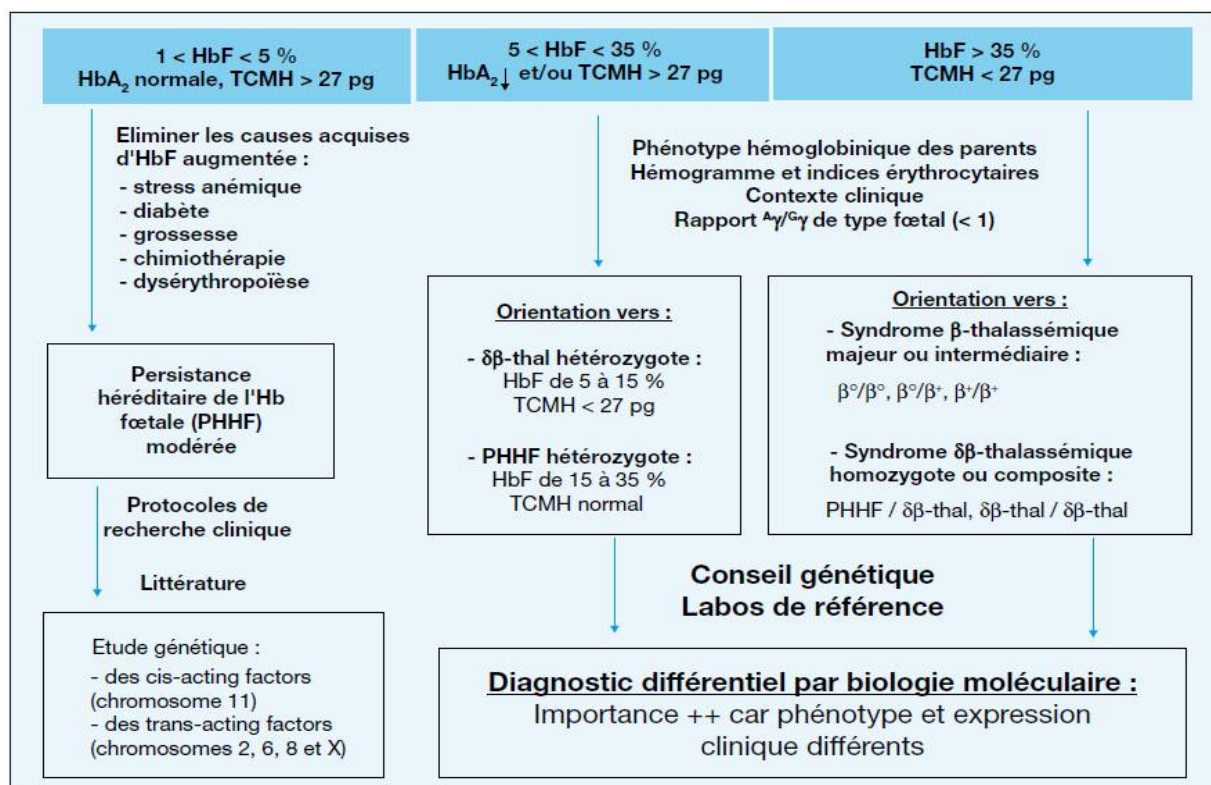
**Figure 9:** Interprétation des cas simples d'une anomalie de l'Hb [13]



**Figure 10:**Arbre décisionnel pour l'identification des anomalies qualitatives combinées ou rares de l'Hb [13]



**Figure 11:**Identification des anomalies quantitatives de l'HbA<sub>2</sub> (sans carence martiale) [13]



**Figure 12:** Mise en évidence des anomalies quantitatives de l'HbF (âge > à 2 ans) [13]



### **III. ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES**

Pour une analyse statistique descriptive, les données ont été saisies et traitées par : SPSS statistics version 23 et Microsoft office Excel 2007. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives. Les résultats sont présentés dans des tableaux, ou sous forme de graphes (histogrammes, secteurs et barres).

Lors de la réalisation de ce travail, des dispositions d'ordre éthique ont été prises en considération visant le respect de la confidentialité des informations relatives aux patients.



---

# ***Resultats***

---



# I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

## I.1 Répartition des cas d'HbP

### I.1.1 Service prescripteur

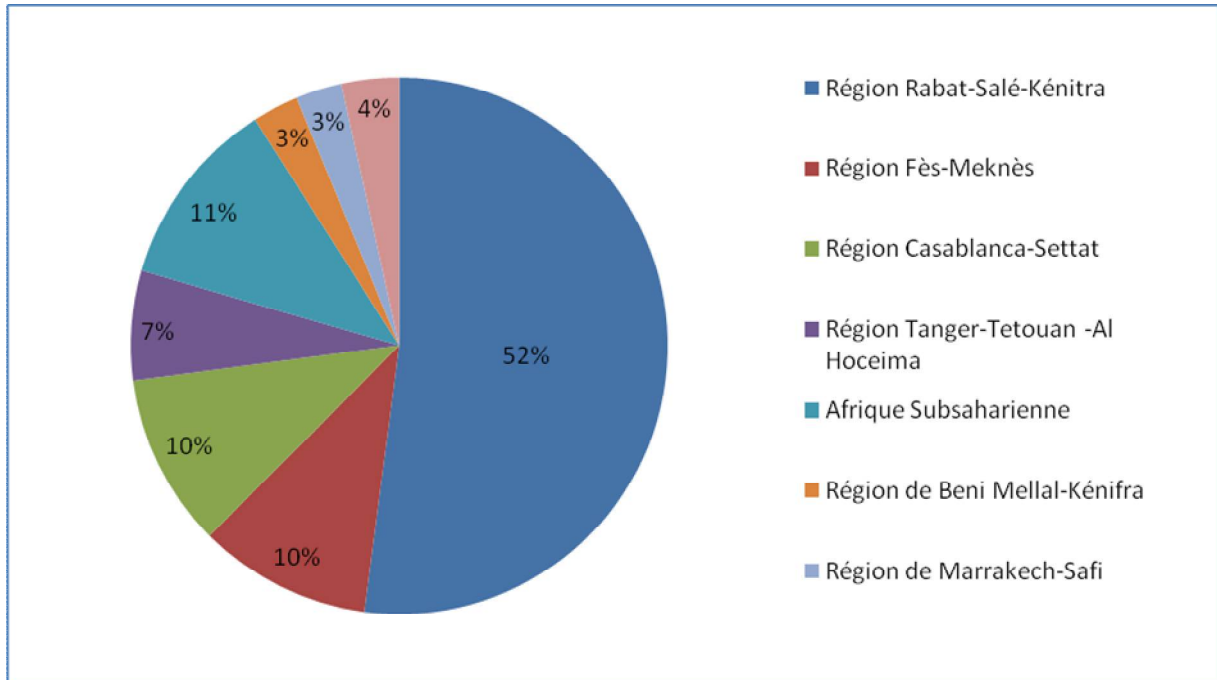
Les cas d'HbP issus des différents services cliniques de l'hôpital représentent **46,3%**, avec une prédominance des prescriptions adressées par les services de médecine interne (**11,3%**) et d'hématologie clinique (**7,5%**). Les cas d'HbP recrutés à titre externe sont majoritaires et représentent **53,8%** des cas (Tableau I).

**Tableau I:** Répartition des cas d'HbP selon le service prescripteur (Étude du Laboratoire de Biochimie- Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 -2019)

Service clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Médecine Interne	72	11,3%
Hématologie Clinique	48	7,5%
Service Labo	42	6,6%
Clinique VIP	34	5,3%
Pédiatrie	31	4,8%
Néphrologie	9	1,4%
Autres (GASTRO, OPHT, DERMATO, GYNECO TRAUMATO, NEURO, URG...)	60	9,4%
Externe	344	53,8%
Total	640	100%

### I.1.2 Origine géographique

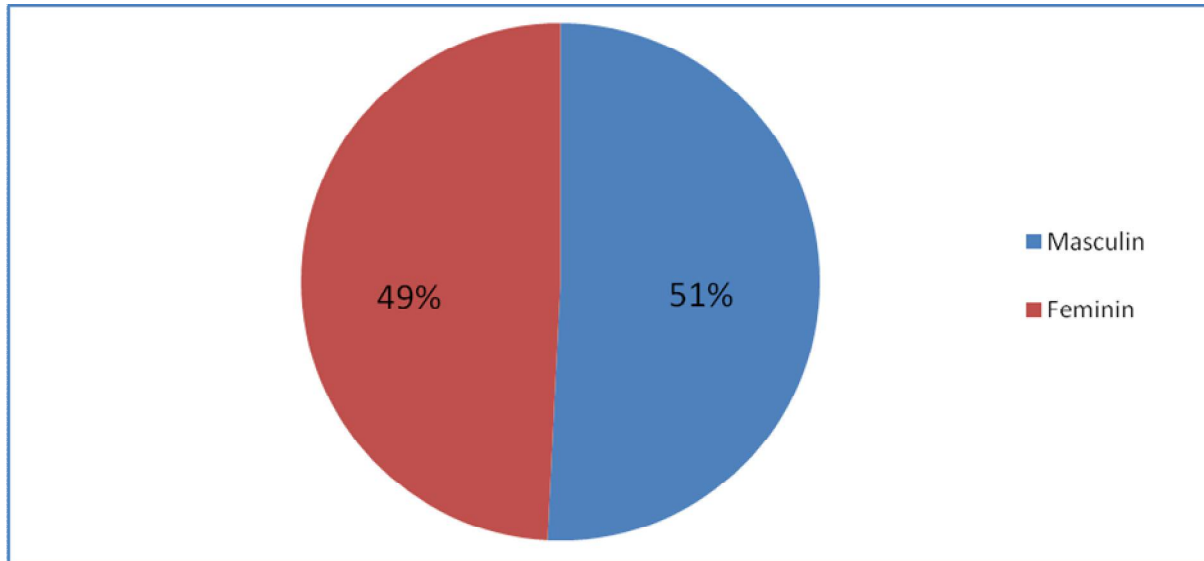
La répartition des cas d'HbP dans notre série selon l'origine géographique est illustrée par la figure 13.



**Figure 13.** Répartition géographique de la population étudiée  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=183, 2003-2019)

### I.1.3 Sexe

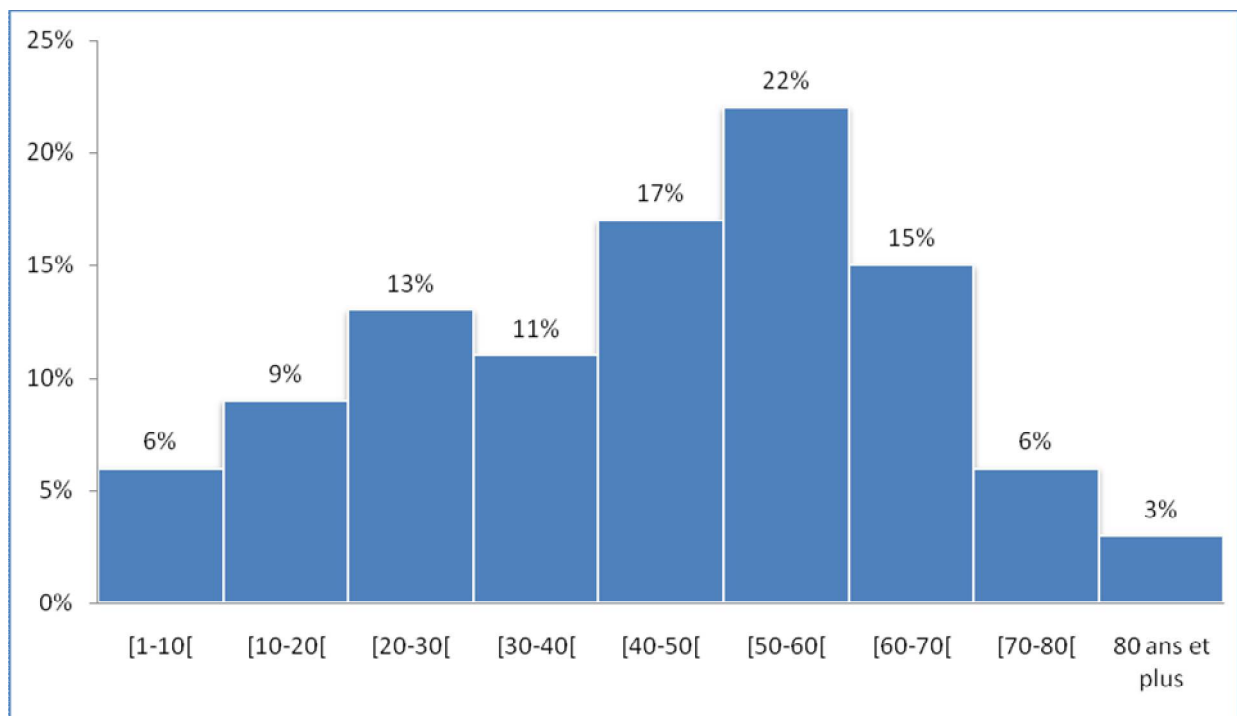
La série étudiée a comporté 325 cas de sexe masculin et 315 cas de sexe féminin, le sexe ratio (H/F) est de 1,03 (Figure 14).



**Figure 14.** Répartition de la population étudiée selon le sexe  
(*Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019*)

### I.1.4 Âge

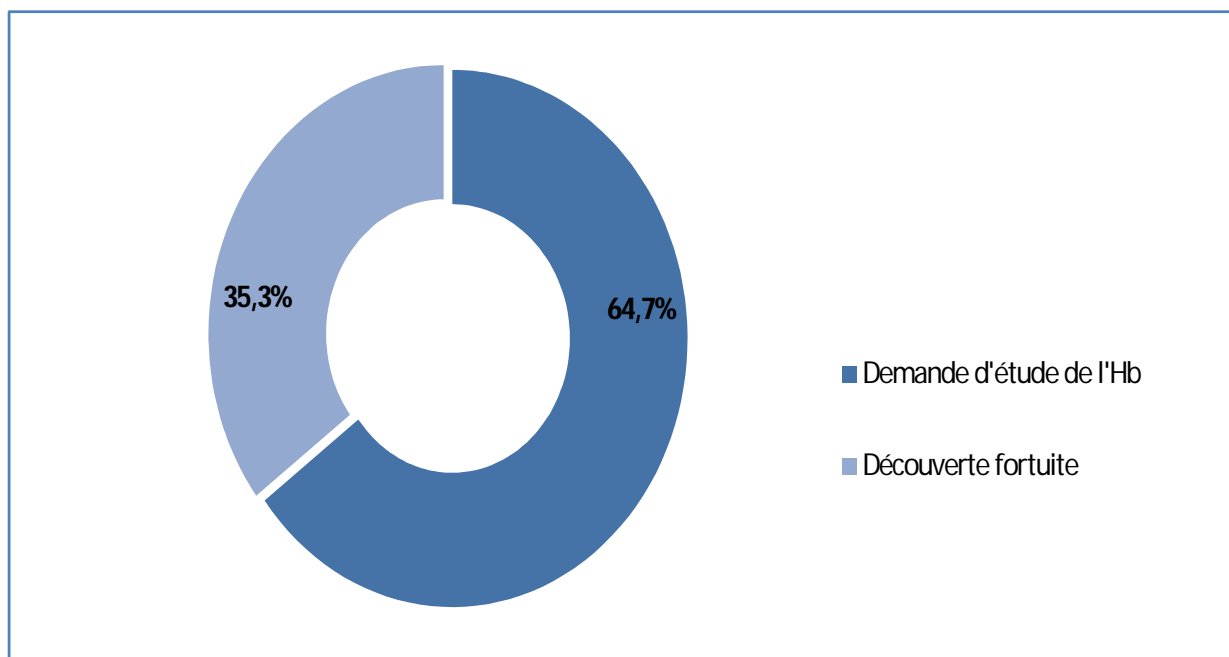
L'âge des patients au moment du diagnostic a fluctué entre 2 ans et 95 ans, avec une moyenne de 43,53 ans et un écart type de 20,37 ans et une médiane est de 46 ans. Dans le présent travail, la population a été répartie en tranches d'âge. Le résultat de cette distribution est illustré par la figure 15. Un maximum de fréquence (**22%**) est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 60 ans.



**Figure 15.** Distribution de la population étudiée en fonction de l'âge  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019)

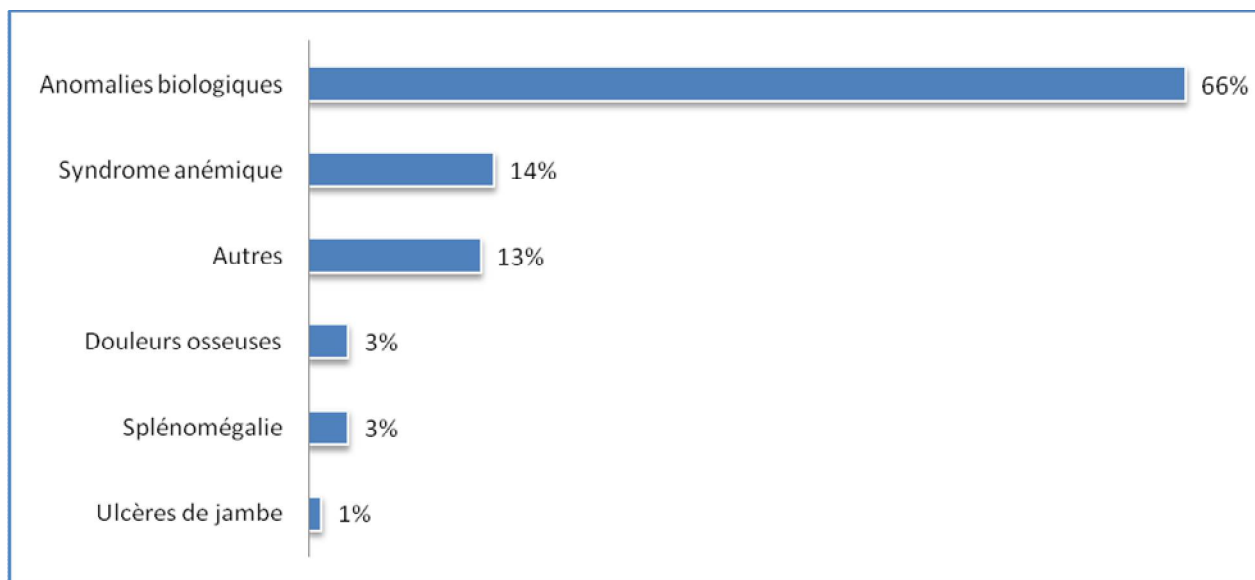
### I.1.5 Motifs de prescription de l'étude de l'Hb

Les cas d'HbP inclus dans cette étude sont issus, soit d'une demande de l'étude de l'Hb par le clinicien adressée au laboratoire (N=414 cas, soit 64,7% des cas), ou d'une découverte fortuite lors du dosage de l'HbA<sub>1</sub>C par CLHP (N=226 cas, soit 35,3% des cas répertoriés) (Figure 16).



**Figure 16.** Circonstances de l'étude d'une anomalie de l'Hb  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003 - 2019)

La figure 17 présente les différents motifs de prescription de l'étude de l'Hb dans le présent travail. Les motifs insuffisamment précisés ont été classés dans la catégorie « Autres » (ictère, hépatomégalie, insuffisance rénale, pathologie digestive, bilan préopératoire, enquête familiale...).



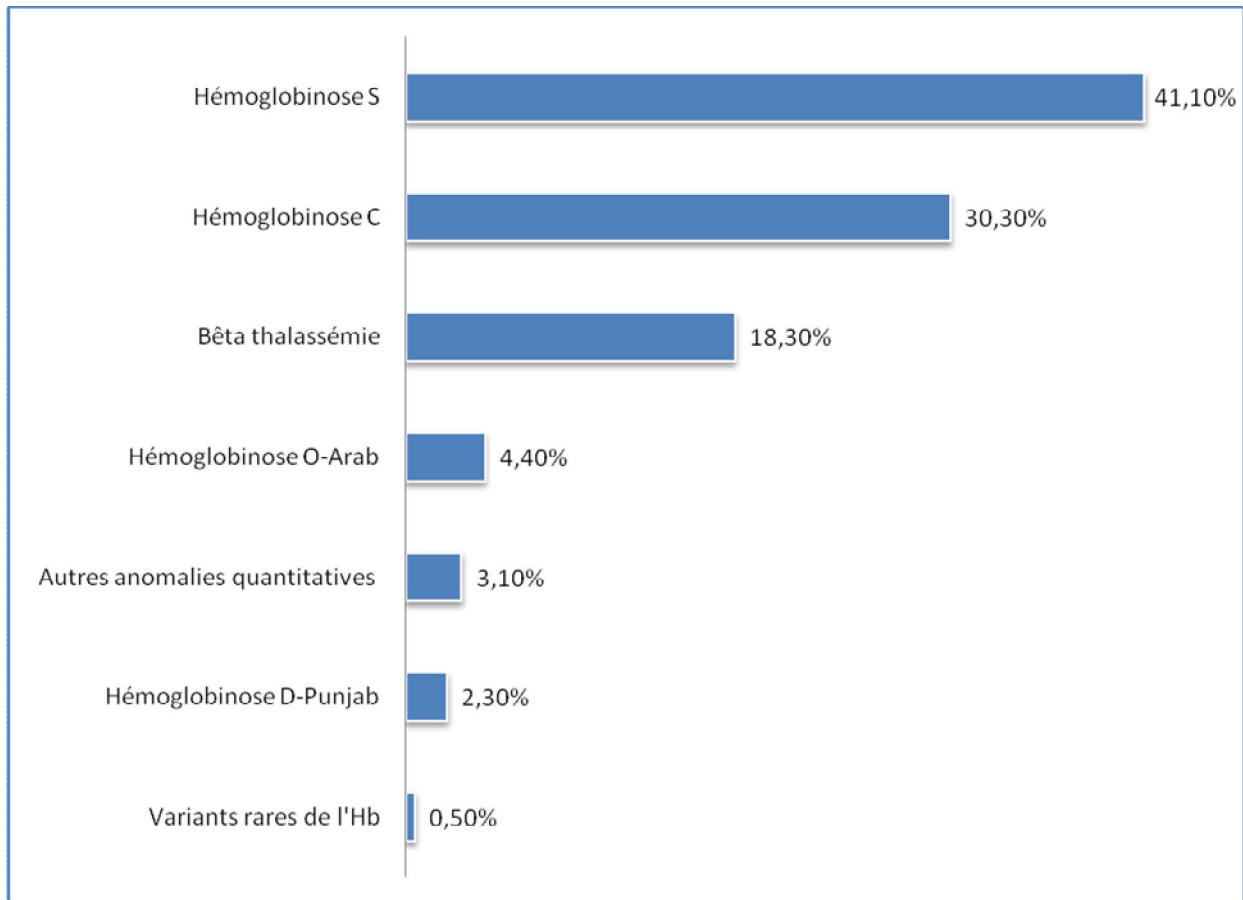
**Figure 17:** Motifs de prescription de l'étude de l'Hb

(*Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=383, 2003- 2019*)



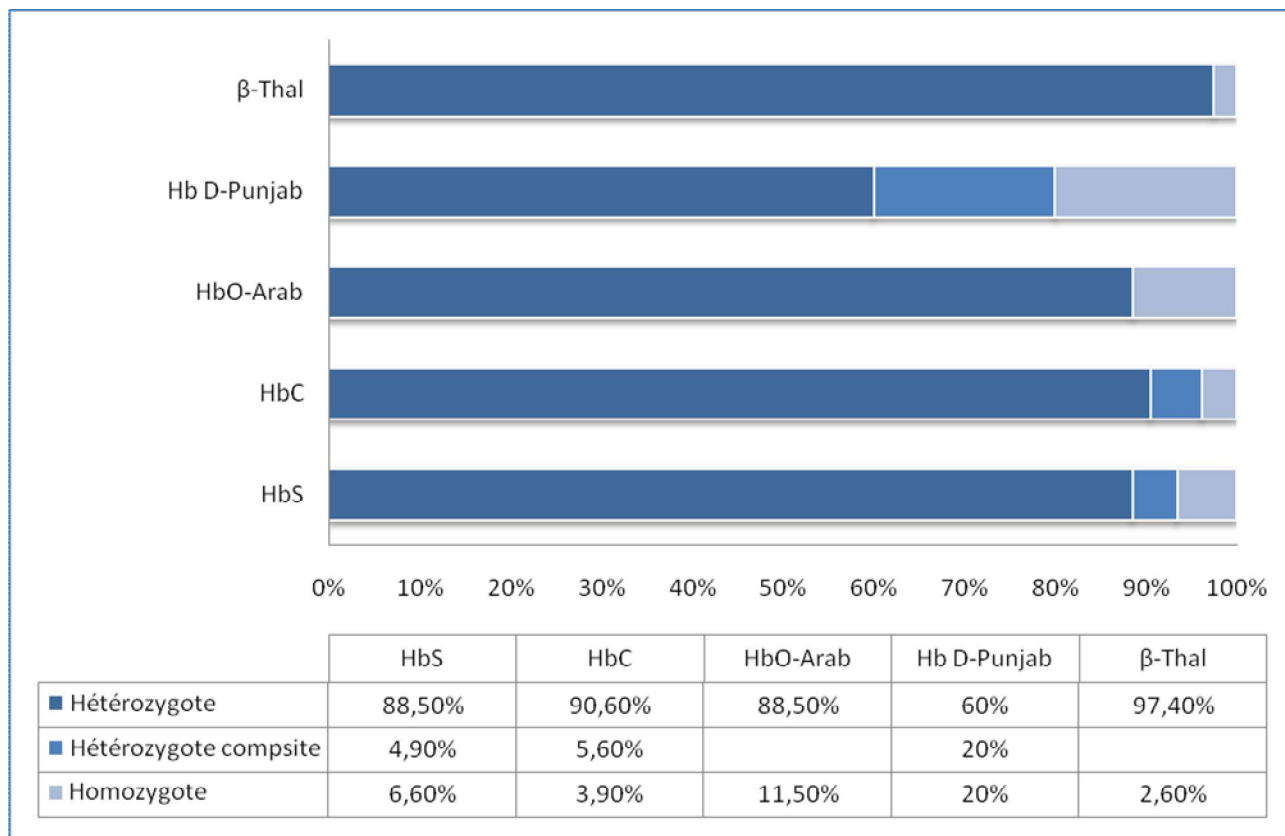
### I.1.6 Diagnostic étiologique

Durant la période de l'étude, les cas d'HbP colligés ont été répartis entre anomalies qualitatives (hémoglobinoses/N=503 cas, soit 78,6%des cas), et anomalies quantitatives (thalassémies/N= 137 cas, soit 21,4%des cas). La répartition de ces cas en fonction du diagnostic étiologique est illustrée par la figure 18.



**Figure 18.** Répartition des HbP en fonction du diagnostic étiologique  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=640, 2003- 2019)

Dans la présente étude, la répartition génotypique des cas colligés a révélé une prédominance de la forme hétérozygote (Figure 19).



**Figure 19.** Répartition étiologique génotypique des cas d'HbP  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=617, 2003- 2019)

## I.2 Répartition des anomalies de structure de l'Hb (Hémoglobinoses)

### I.2.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

La répartition des anomalies de structure de l'Hb en fonction du diagnostic étiologique est représentée par le tableau II.

**Tableau II:** Répartition des anomalies qualitatives de l'Hb  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=503, 2003- 2019)

Groupe étiologique	Nombre de cas	Pourcentage
Hémoglobinoase S	263	52,3%
Hémoglobinoase C	194	38,6%
Hémoglobinoase O-Arab	28	5,6%
Hémoglobinoase D-Punjab	15	3,0%
Variants rares de l'Hb	3	0,6%
Total	503	100%

## I.2.2 Drépanocytose

### I.2.2.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

La série étudiée a comporté 263 cas d'hémoglobinoase S, mais notre étude se limitera à **244 cas**, dont le diagnostic étiologique phénotypique a été établi. Le tableau III illustre le résultat de cette répartition.

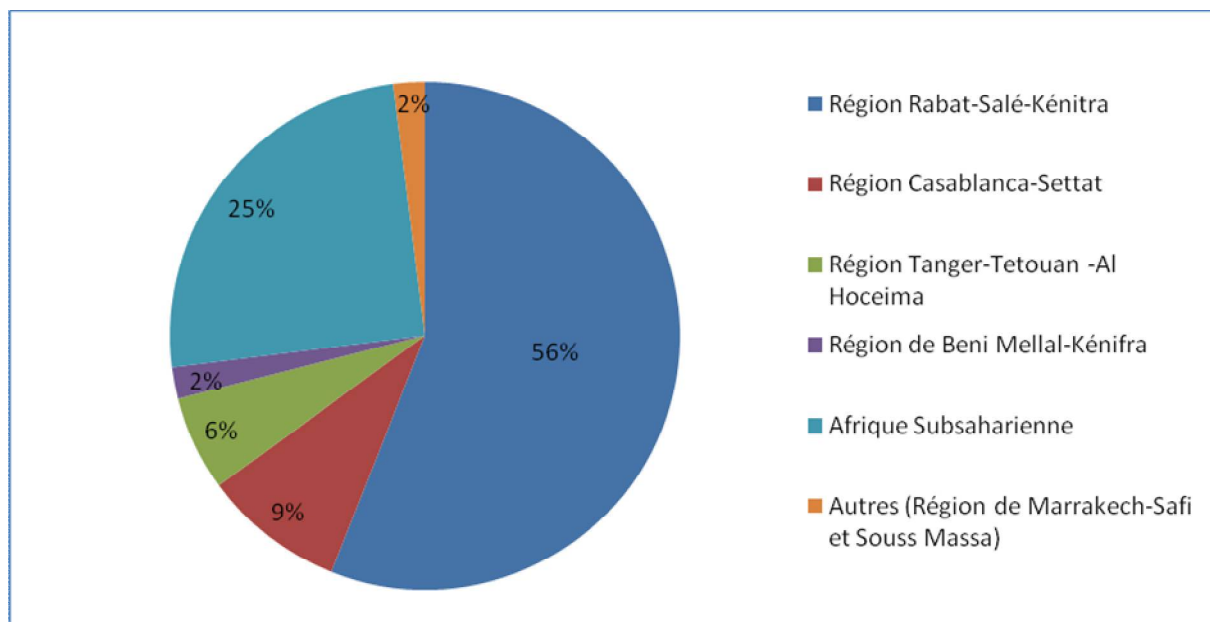
Les sujets hétérozygotes A/S, porteurs d'un trait drépanocytaire représentent **88,5%** de l'ensemble des cas de l'hémoglobinoase S. Tandis que **11,5%** des cas, présentent un syndrome drépanocytaire majeur, dont 6,6% sont à l'état homozygote S/S et 4,9% sont à l'état hétérozygote composite (S/C, S/ $\beta^+$ -thalassémie et S/O-Arab).

**Tableau III:**Répartition des cas de drépanocytose en fonction du diagnostic étiologique (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244, 2003-2019)

Groupe étiologique	Nombre de cas	Pourcentage
A/S	216	88,5%
S/S	16	6,6%
S/C	8	3,3%
S/ $\beta^+$ -thalassémie	3	1,2%
S/O-Arab	1	0,4%
Total	244	100%

### *1.2.2.2 Distribution selon l'origine géographique*

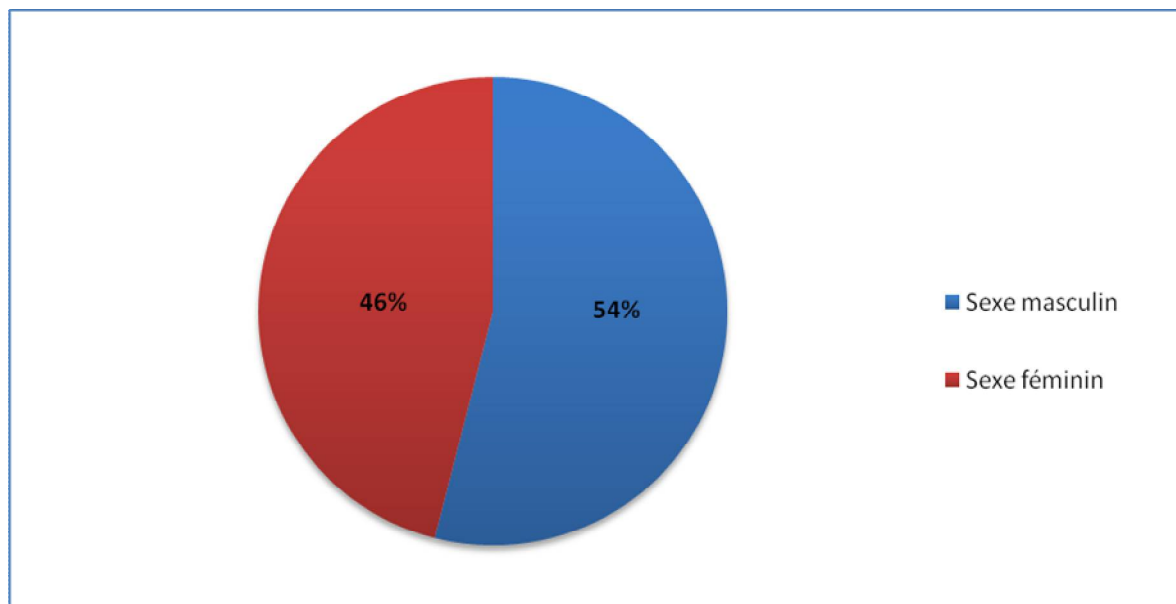
La répartition géographique des cas de drépanocytose dans notre série est illustrée par la figure 20.



**Figure 20.** Répartition géographique des cas de drépanocytose  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=81, 2003- 2019)

### *1.2.2.3 Distribution selon le sexe*

Dans la série étudiée, 142 cas étaient de sexe masculin et 121 cas de sexe féminin. Le sex ratio (H/F) est de 1,17 (Figure 21).

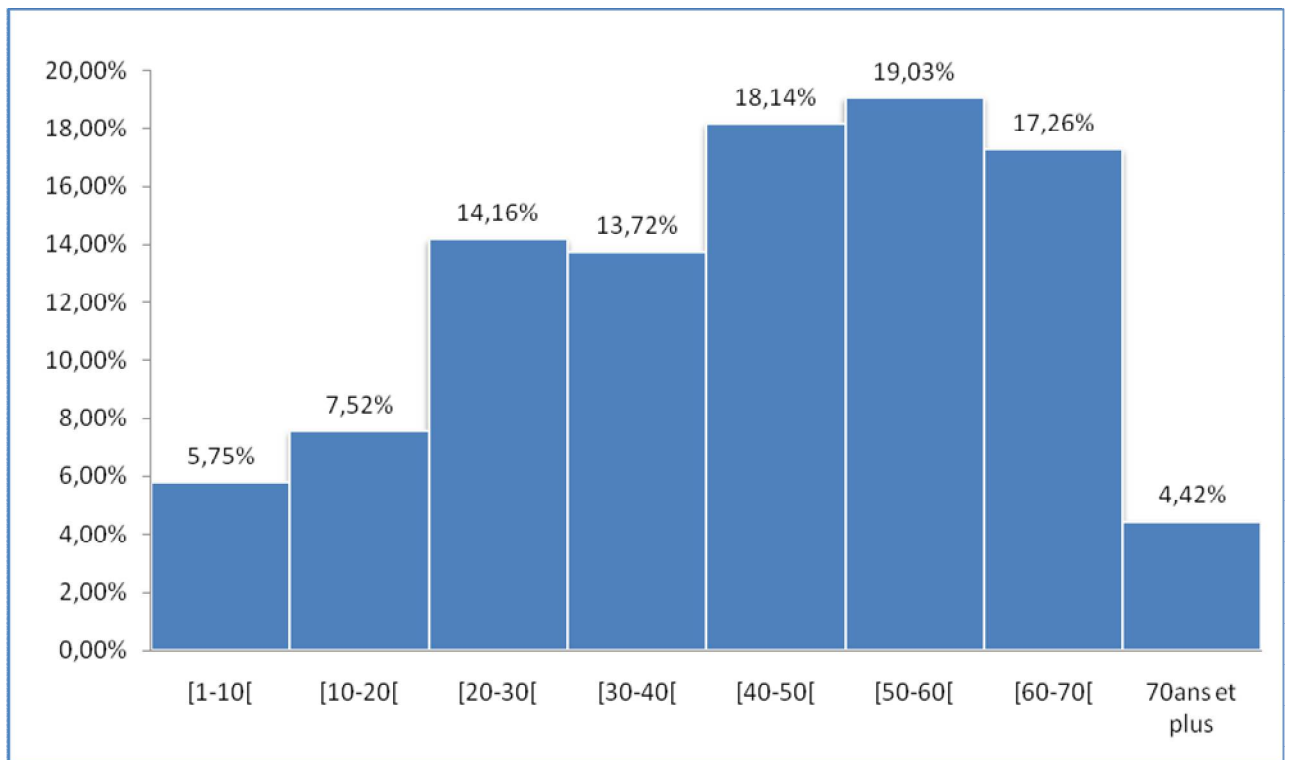


**Figure 21:**Répartition des cas de drépanocytose selon le sexe

*(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=263, 2003-2019)*

### *1.2.2.4 Distribution selon l'âge*

L'âge moyen de diagnostic de la drépanocytose était de  $42,05 \pm 19,02$  ans, avec une médiane de 45 ans, et des extrêmes allant de 2 ans à 95 ans. La répartition en fonction d'âge fait apparaître un maximum de fréquence (19,03%) dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 60 ans (Figure 22).



**Figure 22.** Répartition des cas de drépanocytose selon l'âge  
*(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=226,2003-2019)*

### 1.2.2.5 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb

Dans notre étude, les anomalies biologiques, le syndrome anémique et la crise douloureuse représentent les principaux motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas de drépanocytose (Tableau IV).

**Tableau IV:** Motifs de prescription de l'étude de l'Hb des cas de drépanocytose dans la présente étude  
(Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=224, 2003- 2019)

Motifs/ Groupes étiologiques	A/S (n=196)	S/S (n=16)	S/C (n=8)	S/ $\beta^+$ -thal (n=3)	S/O-Arab (n=1)
Anomalies biologiques	39%	62,5%	25%	66,7%	100%
Syndrome anémique	8%	6,3%	NR*	33,3%	---
Crise douloureuse	1%	12,5%	37,5%	NR*	---
Splénomégalie	1%	NR*	37,5%	NR*	---
Ulcère de la jambe	---	6,3%	---	---	---
Découverte fortuite	41%	---	---	---	---
Autres (ictère, hépatomégalie, bilan préopératoire, enquête familiale...)	10%	12,5%	---	---	---

\*Non Renseigné



### *1.2.2.6 Aspect biologique de la drépanocytose*

Dans cette partie du travail, nous présentons les résultats des examens biologiques concernant les différents groupes étiologiques de la drépanocytose. Les résultats seront exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type (Tableaux V et VI).

L'exploration des paramètres hématologiques de l'hémoglobine S a révélé (Tableau V) :

- Un taux de GR normal chez les sujets A/S et S/C, légèrement diminué chez les sujets S/S, S/ $\beta^+$ -thal, et très abaissé dans la forme S/O-Arab,
- Un taux d'Hb normal chez les sujets hétérozygotes, légèrement diminué chez les sujets S/C, et très diminué chez les sujets S/S, S/ $\beta^+$ -thal et S/O-Arab,
- Des valeurs de VGM et de TCMH diminuées chez les sujets du groupe S/ $\beta^+$ -thal et normaux dans les autres groupes,
- Des anomalies morphologiques des GR (drépanocytes et hématies en cibles) dans les groupes étiologiques S/S, S/C, S/ $\beta^+$ -thal et S/O-Arab, objectivées au frottis sanguin. Dans le groupe A/S, le frottis sanguin semble très souvent normal. Le test d'Emmel est positif dans les 5 groupes (Figure 28).

**Tableau V.** Résultats des paramètres hématologiques chez les cas de drépanocytose (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244, 2003-2019)

Groupes étiologiques	Paramètres hématologiques				Frottis sanguin
	GR (10 <sup>6</sup> /μl)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	
A/S (n=216)	4,47±0,72	13,03±1,99	82,16±6,80	27,76±2,54	Rares hématies en faucilles Aspect souvent normal
S/S (n=16)	3,60±2,13	8,56±2,91	85,45±23,02	30,14±3,89	Drépanocytes Hématies en cibles
S/C (n=8)	4,46±0,39	11,66±0,96	83,45±6,01	27,8±2,38	Quelques drépanocytes Nombreuses hématies en cibles
S/β <sup>+</sup> -thal (n=3)	3,98±0,45	10,46±3,41	81,6±18,23	25,93±5,41	Anisopoïkilocytose Drépanocytes Hématies en cibles
S/O-Arab (n=1)	1,97	5,8	91,2	29,1	Anisopoïkilocytose Drépanocytes Hématies en cibles
Valeurs de références	4-5,2	12-16	82-98	27-33	

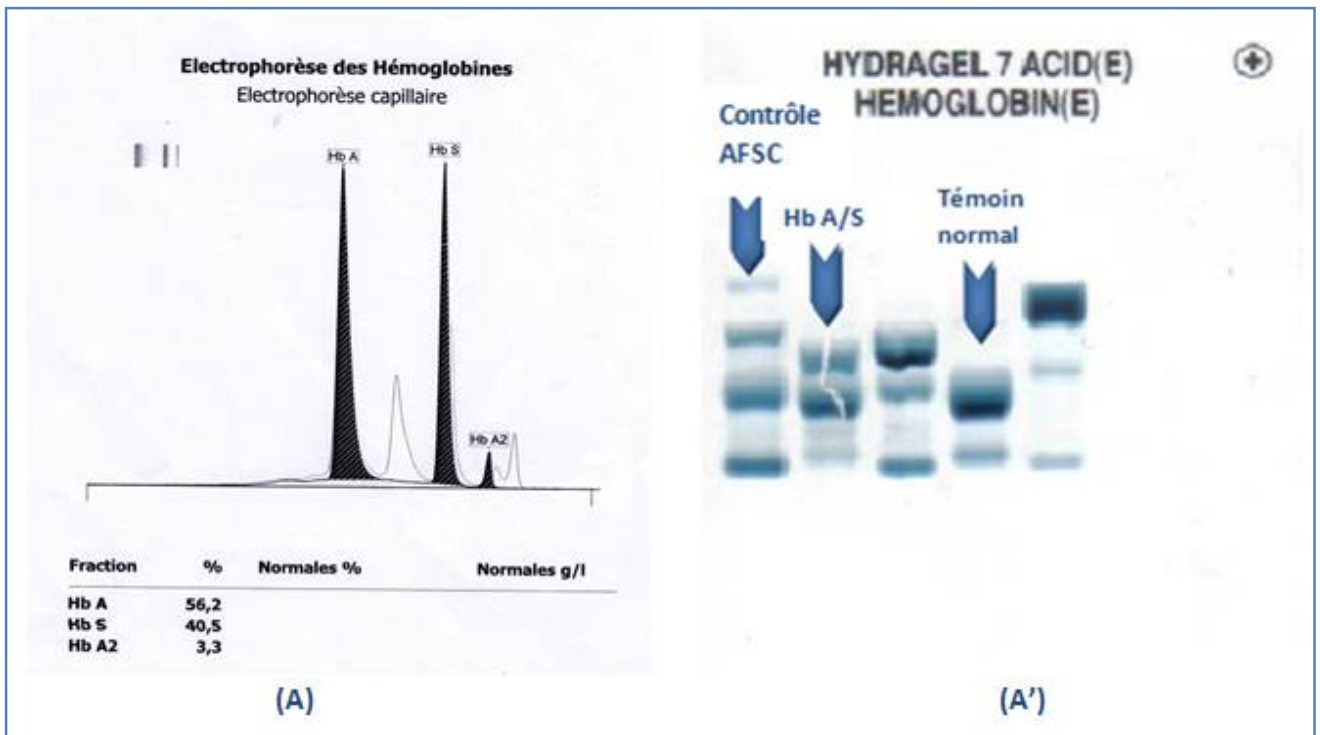
L'exploration des paramètres biochimiques de l'hémoglobinoses a révélé (Tableau VI):

- A l'ELP de l'Hb, l'Hb A est absente chez les patients homozygotes S/S, ainsi que chez les doubles hétérozygotes S/C et S/O-Arab. L'Hb A est présente chez les patients du groupe A/S avec un pourcentage de 57,71±4,74%, et en faible quantité chez les sujets S/β<sup>+</sup>-thal (19,4±12,30%) (Figures 23, 24, 25, 26 et 27 E).
- Dans les différents groupes étiologiques, un taux variable de l'Hb F a été remarqué,

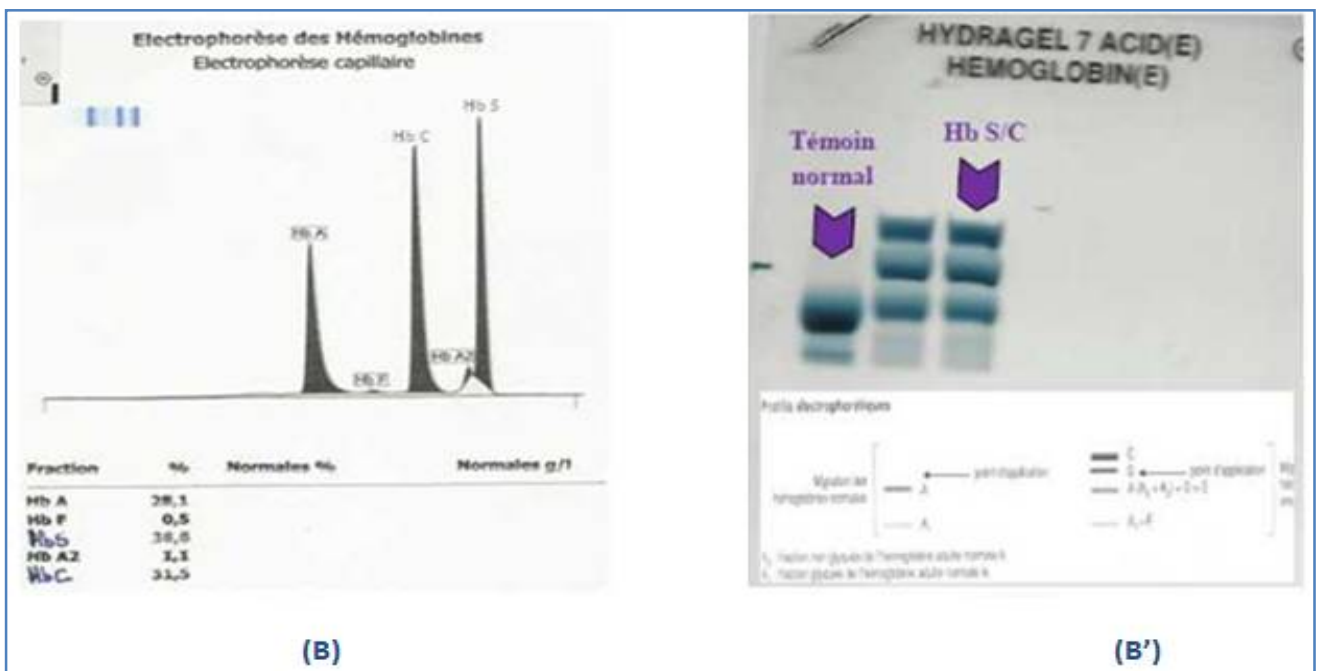
- Chez les sujets du groupe A/S, les résultats ci-après:
  - GR=6.10<sup>6</sup>/μl ; Hb=12,8g/dl ; VGM=73,1fl ; TCMH=22,9pg ; indiquant une microcytose associée à une hypochromie et à une pseudopolyglobulie, avec ou sans anémie,
  - Hb A=61,7%; Hb A<sub>2</sub>=3,9% ; Hb F=0,8% ; Hb S=33,6% (Hb S< 35%)
  - Une hétérozygotie composite A/S+α-thalassémie (αα/α-), confirmée par l'étude génotypique: S-α- thalassémie mineure ou encore α-thalasso-drépanocytose (Figure 27F) [26].

**Tableau VI:**Résultats des paramètres biochimiques chez les cas de drépanocytose (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=244,2003-2019)

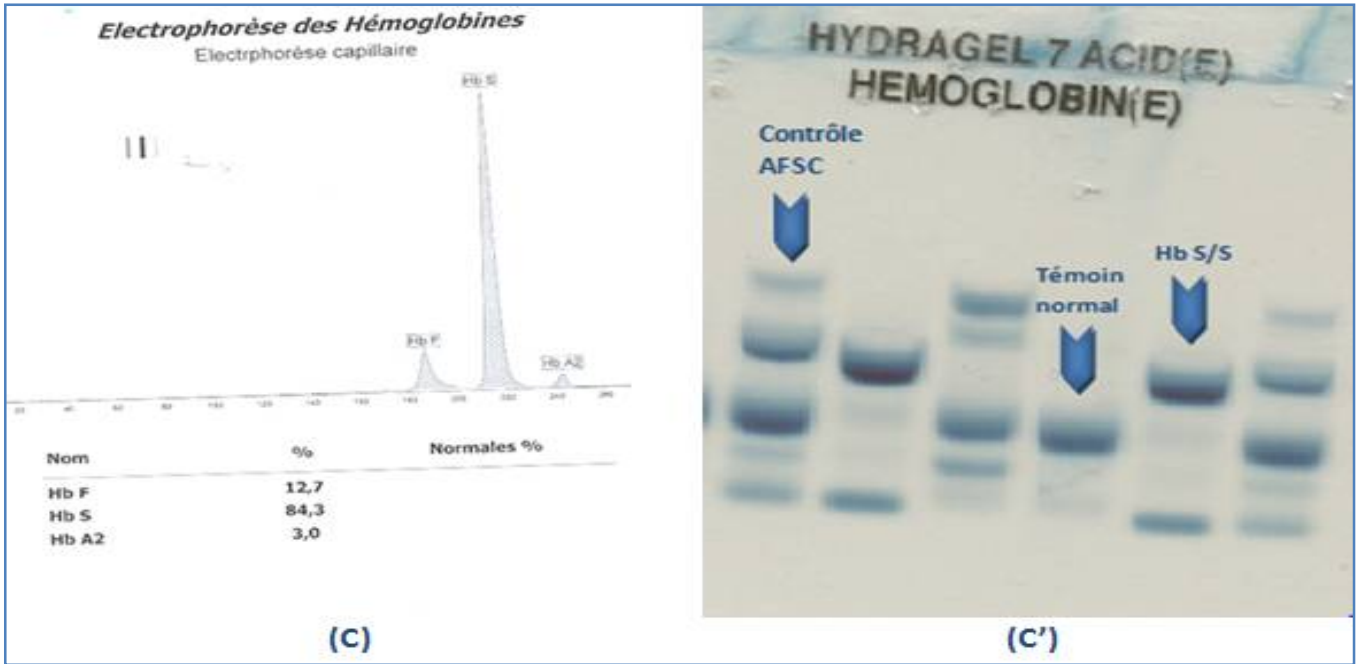
Paramètres biochimiques	Groupes étiologiques					Valeurs de références
	A/S (n=216)	S/S (n=16)	S/C (n=8)	S/β <sup>+</sup> -thal (n=3)	S/O-Arab (n=1)	
Hb A (%)	57,71±4,74			19,4±12,30	--	96,8-97,8
Hb A <sub>2</sub> (%)	3,16±0,35	3,01±0,60	3,6±0,56	5,2±0,62	--	2,2-3,2
Hb F (%)	1,40±2,19	14,55±6,66	3,17±1,19	8,5±7,03	5	≤ 0,5
Hb S (%)	38,82±5,35	82,43±6,44	50,38±1,34	66,9±5,03	48	
Hb C (%)	--	--	44,55±1,30	--	--	
Hb O-Arab (%)	--	--	--	--	47	



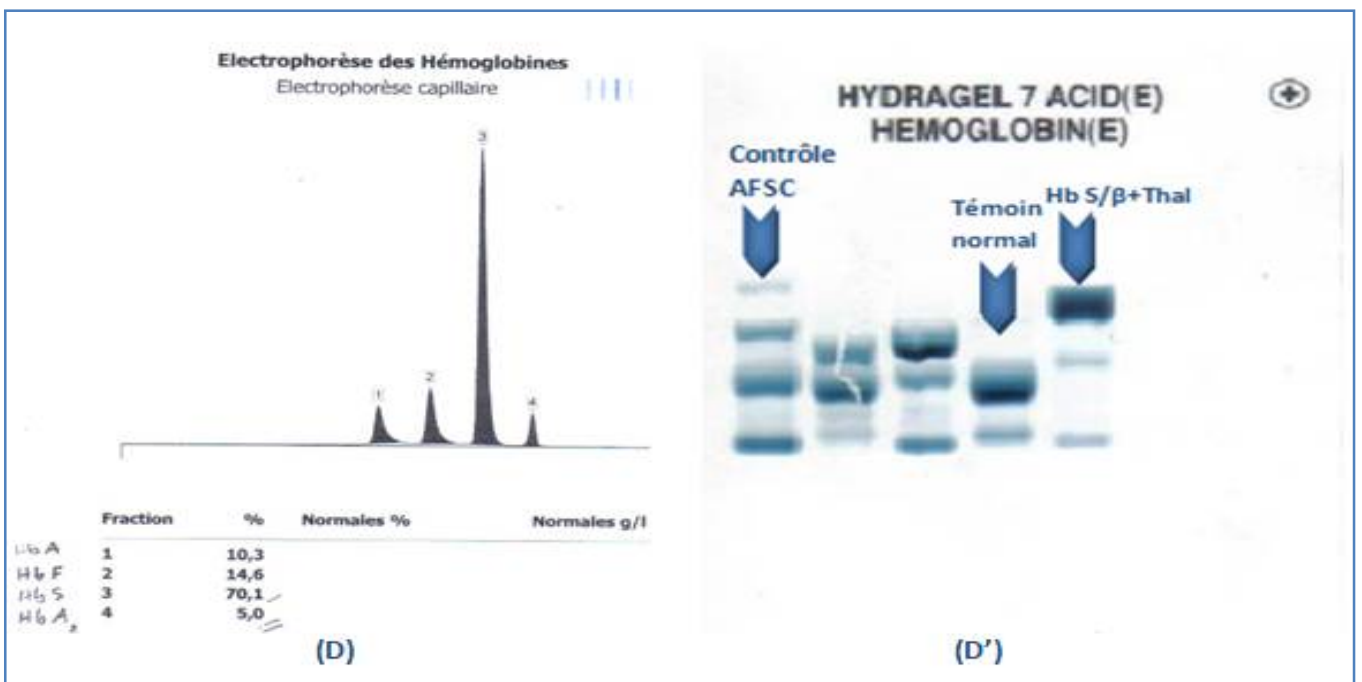
**Figure 23:** Profils en ECAP (A) et en ELP à pH acide (A') dans le groupe étiologique A/S  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



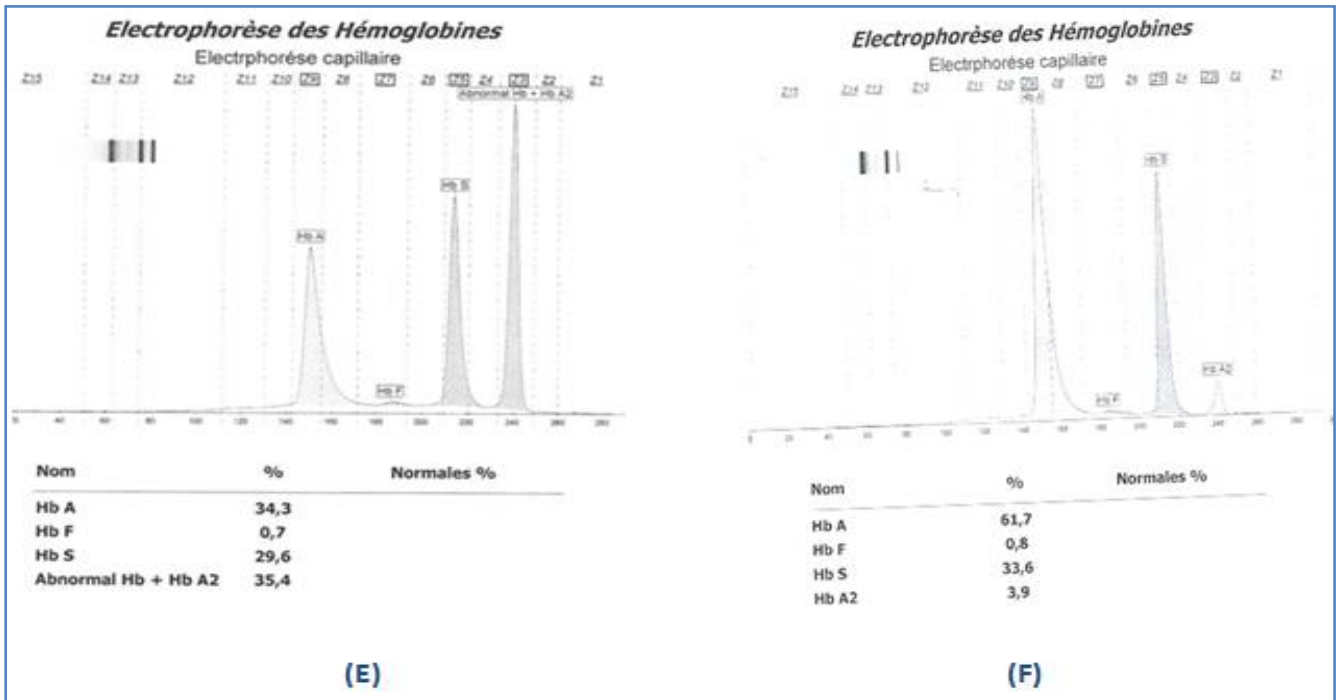
**Figure 24:** Profils en ECAP (B) et en ELP à pH acide (B') d'un patient S/C récemment transfusé  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



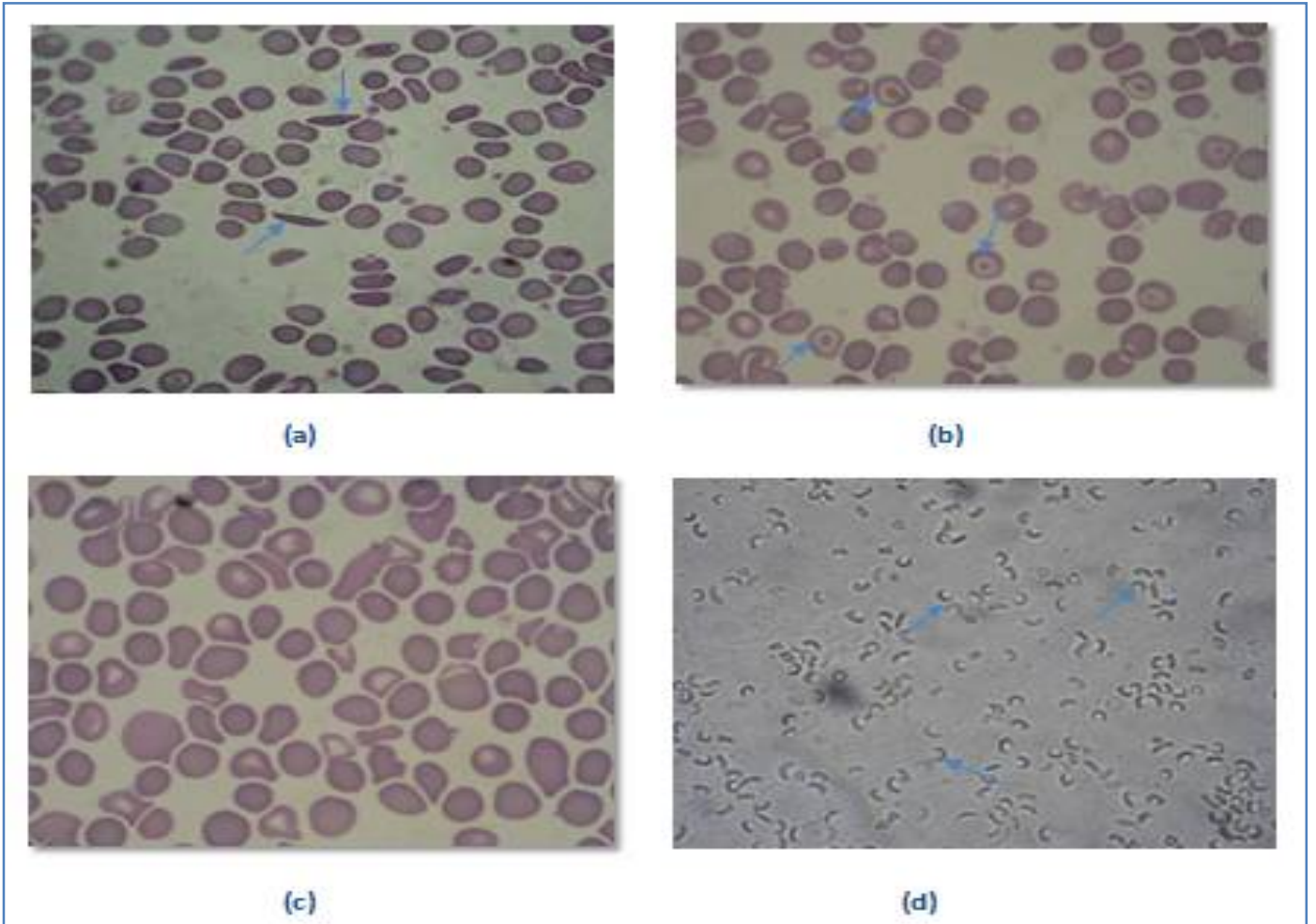
**Figure 25:** Profils en ECAP (C) et en ELP à pH acide (C') dans le groupe S/S  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 26:** Profils en ECAP (D) et en ELP à pH acide (D') dans le groupe étiologique S/β<sup>+</sup>-thal  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 27.** Profils en ECAP d'un patient S/O-Arab récemment transfusé (E)  
et d'un cas d' $\alpha$ -thalasso-drépanocytose (F)  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 28.** Photos-lames montrant de rares drépanocytes dans le groupe étiologique S/C (a), des hématies cibles (b), une anisopoïkilocytose(c) et des GR falciformes après incubation anaérobie (test d'Emmel)(d)

*(Frottis sanguin/Laboratoire d'hématologie de l'HMIMV)*

## I.2.3 Hémoglobinoses C

### I.2.3.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

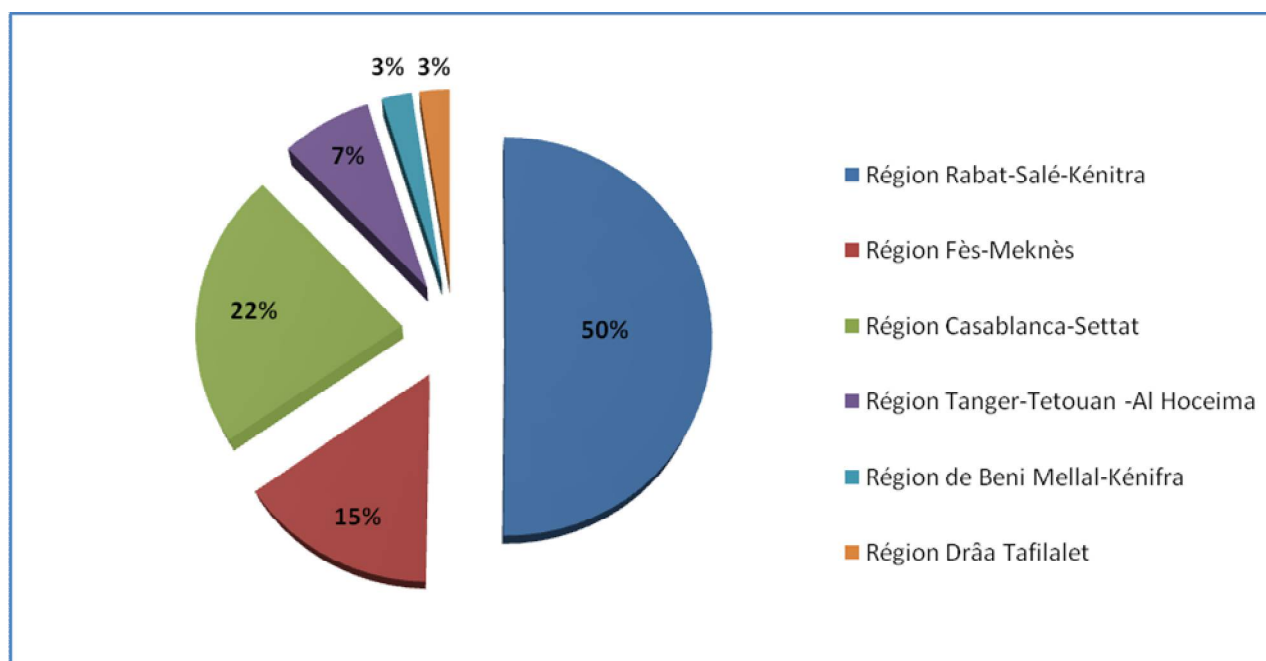
La série étudiée a comporté 194 cas d'hémoglobinoses C, mais notre étude se limitera à **181 cas**, dont le diagnostic étiologique phénotypique a été confirmé. Le tableau VII présente le résultat de cette répartition.

**Tableau VII.** Distribution des cas de l'hémoglobinoses C selon le diagnostic étiologique  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=181, 2003-2019)

Groupes étiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
A/C	164	90,6%
C/C	7	3,9%
C/ $\beta^+$ -thal	7	3,9%
C/ $\beta^0$ -thal	2	1,1%
C/O-Arab	1	0,6%
Total	181	100%



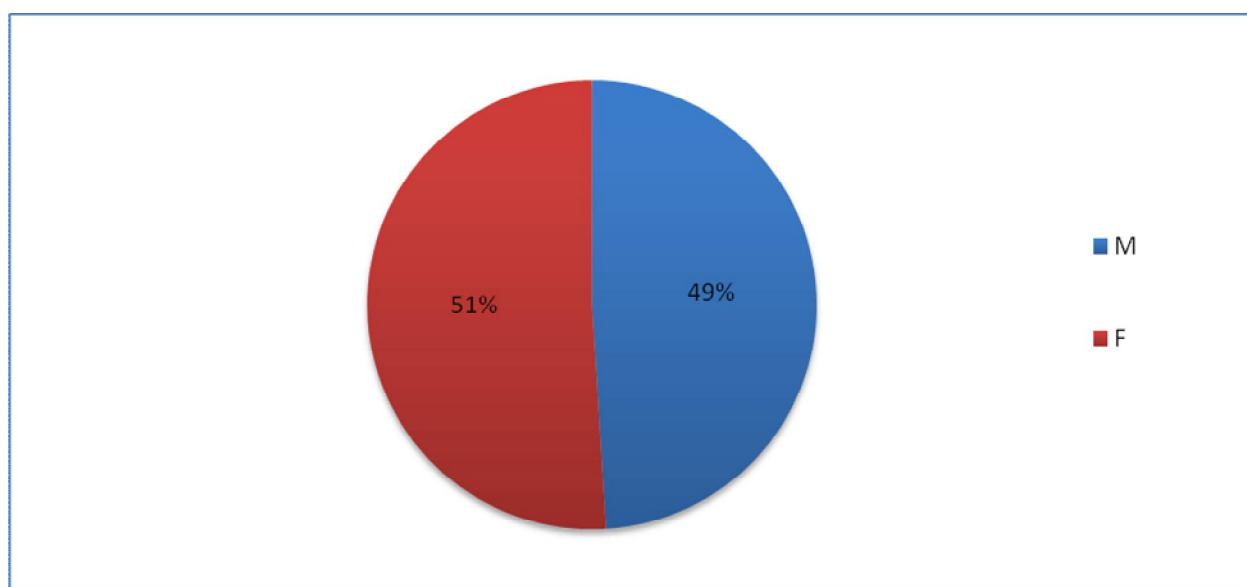
I.2.3.2 Distribution selon l'origine géographique (Figure29)



**Figure 29.** Répartition géographiques des cas d'hémoglobine C  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=40, 2003- 2019)

### *1.2.3.3 Distribution selon le sexe*

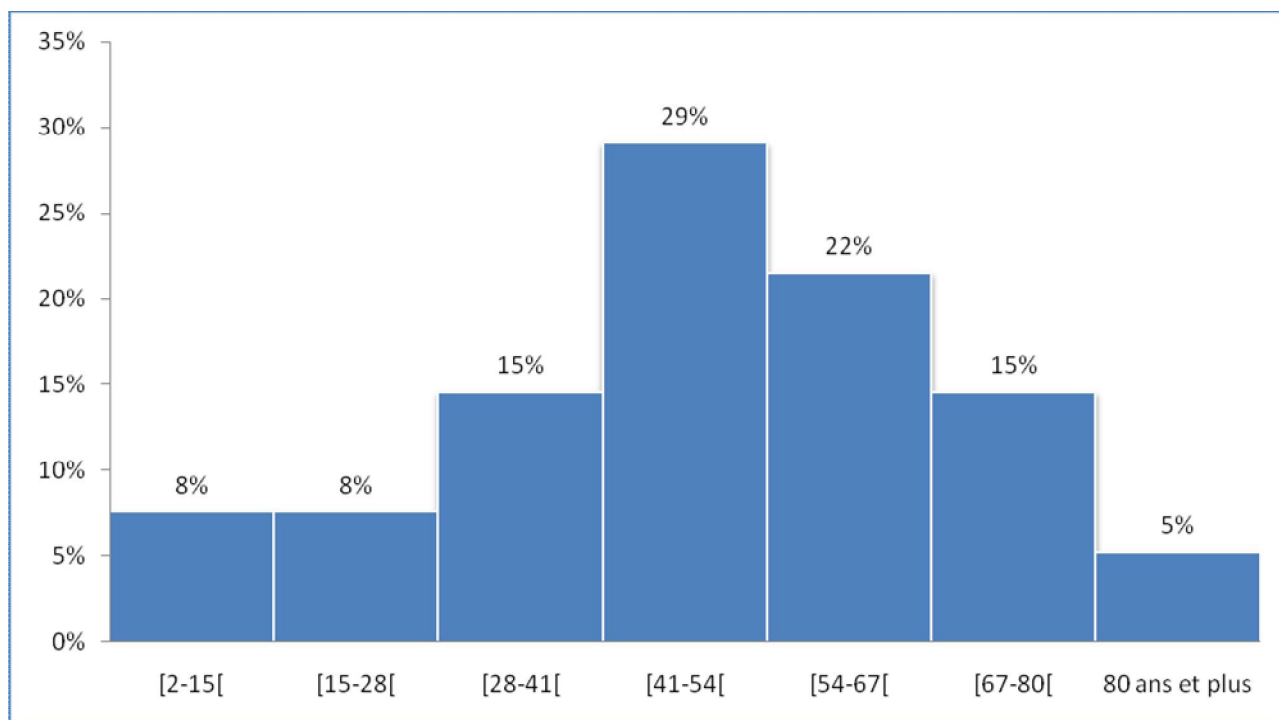
Dans notre étude, 95 patients ont été de sexe masculin et 99 de sexe féminin, avec un sex ratio (F/H) de 1,04, en faveur du sexe féminin (Figure30).



**Figure 30:**Répartition des cas d'hémoglobinose C selon le sexe  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=194, 2003- 2019)

#### 1.2.3.4 Distribution selon l'âge

L'âge au moment du diagnostic des cas de l'hémoglobinoses C varie de 2 ans à 91 ans, avec une moyenne de  $49,02 \pm 19,45$  ans et une médiane qui se situe aux alentours de 50 ans. Un maximum de fréquence (29%) est observé chez les patients dont l'âge est compris entre 41 et 54 ans (figure 31).



**Figure 31.** Répartition des cas d'hémoglobinoses C selon l'âge  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=172, 2003- 2019)

### 1.2.3.5 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb.

Dans la série étudiée, les anomalies biologiques, la splénomégalie et le syndrome anémique constituent les motifs les plus fréquemment objectivés en cas d'hémoglobinoses C (Tableau VIII).

**Tableau VIII.** Motifs de prescription de l'étude de l'Hb des cas d'hémoglobinoses C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=176, 2003-2019)

Motifs/ Groupes étiologiques	A/C (n=159)	C/C (n=7)	C/ $\beta^+$ - thal (n=7)	C/ $\beta^0$ - thal (n=2)	C/O-Arab (n=1)
Anomalies biologiques	24%	28,60%	28,60%	---	100%
Syndrome anémique	8%	28,60%	NR*	NR*	NR*
Crise douloureuse	1%	---	---	50%	---
Splénomégalie	---	14,30%	28,60%	50%	100%
Découverte fortuite	62%	14,30%	28,60%	---	---
Autres (ictère, lithiase biliaire, enquête familiale...)	5%	14,30%	14,30%	---	---

\*Non Renseigné

### 1.2.3.6 Aspect biologique de l'hémoglobinose C

Les tableaux IX et X présentent les résultats des paramètres biologiques dans l'hémoglobinose C.

**Tableau IX.** Résultats des paramètres hématologiques en cas d' hémoglobinose C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=181,2003 -2019)

Groupes étiologiques	Paramètres hématologiques					
	GR (10 <sup>6</sup> /μl)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Taux de Retic (G/L)	Frottis sanguin
A/C (n=164)	4,92±0,63	13,25±1,91	85,72±6,71	27,28±2,67	NR	Hématies en cibles
C/C (n=7)	4,49±0,92	11,66±1,31	81±8,81	27,91±4,14	150±9,58	Anisopoïkilocytose Nombreuses Cellules cibles
C/β <sup>+</sup> -thal (n=7)	4,79±0,35	10,65±2,17	71,37±9,23	27,2±3,33	NR	Anisopoïkilocytose Nombreuses Cellules cibles
C/β <sup>o</sup> -thal (n=2)	6,6±1,18	11,5±3,53	69,45±10,67	23,15±5,30	NR	Anisopoïkilocytose Nombreuses Cellules cibles Quelques érythroblastes circulants
C/O-Arab (n=1)	4,5	14	88	33	NR	Anisopoïkilocytose Cellules cibles Quelques schizocytes
Valeurs de références	4-5,2	12-16	82-98	27-33		120

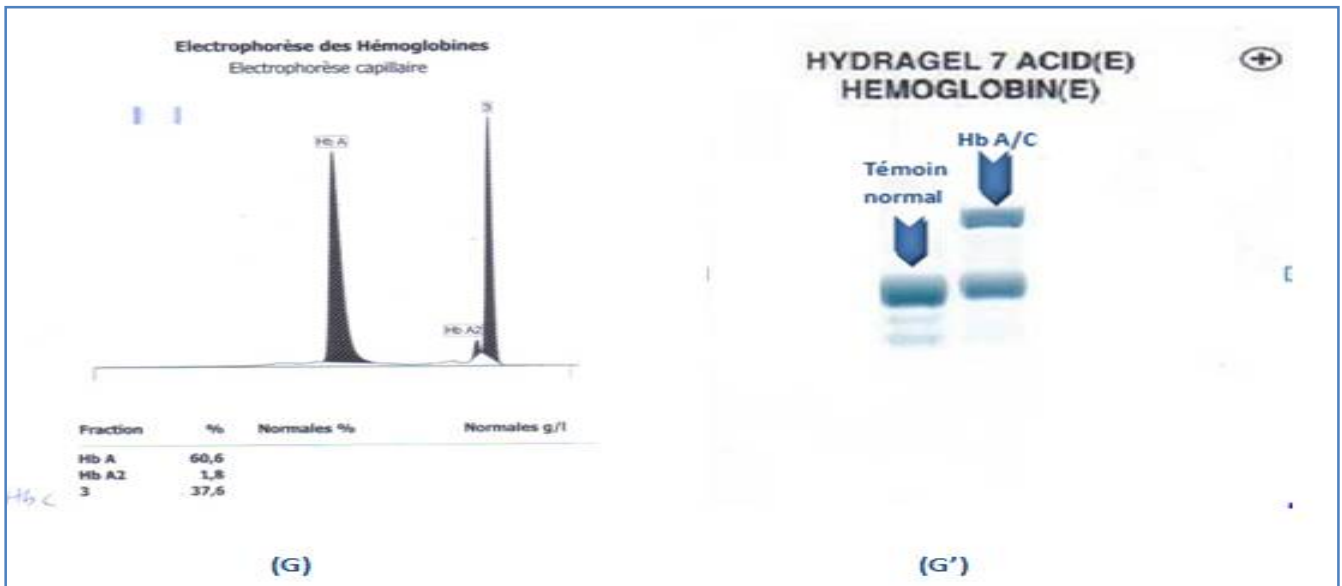
L'exploration des paramètres hématologiques et biochimiques de l'hémoglobinose C a objectivé (Tableaux IX et X):

- Un taux de GR augmenté chez les sujets du groupe C/β<sup>o</sup>-thal et normal dans les autres groupes étiologiques,
- Un taux d'Hb normal chez les sujets A/C et C/O-Arab, légèrement diminué chez les sujets C/C, et diminué chez les sujets C/β<sup>+</sup>-thal et C/β<sup>o</sup>-thal,
- Une valeur de VGM diminuée chez les sujets C/C, C/β<sup>+</sup>-thal et C/β<sup>o</sup>-thal,

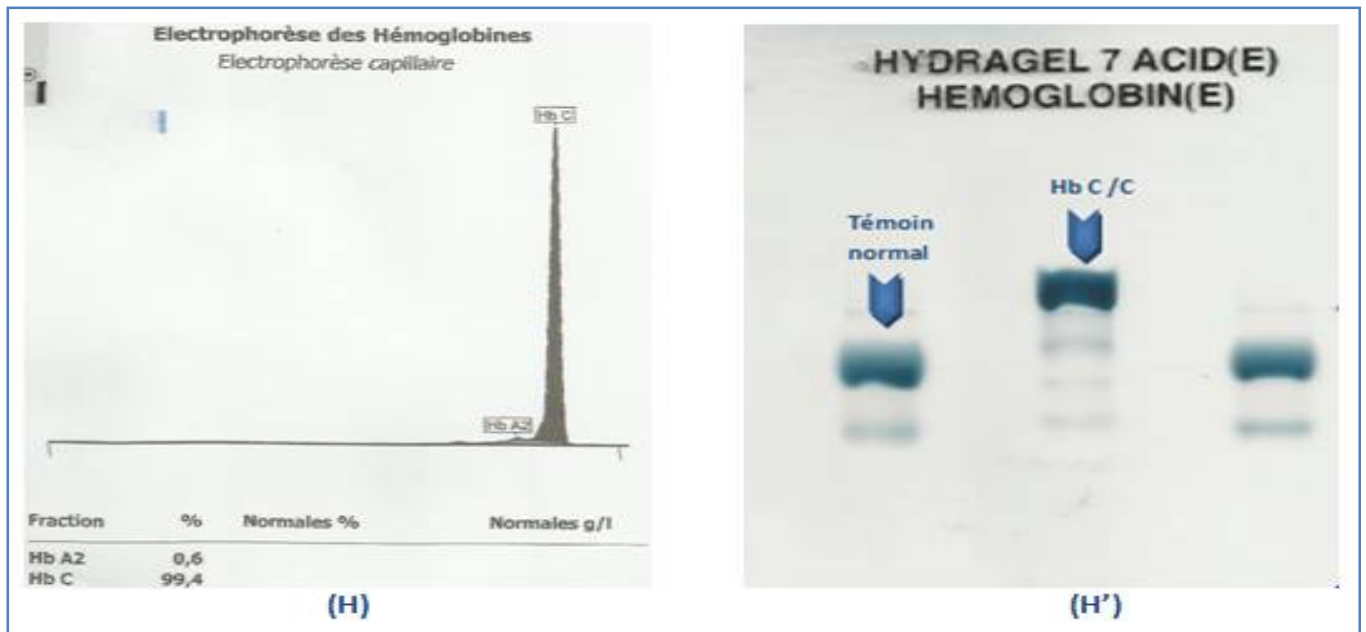
- Une valeur de TCMH diminuée chez les sujets C/β°-thal,
- Des anomalies morphologiques, à l'étude du FS, présentes dans les différents groupes étiologiques
- Un taux de réticulocytes supérieur à la normale (>120 G/L), attestant du caractère régénératif de l'anémie,
- L'absence de l'Hb A chez les patients homozygotes (C/C) et les hétérozygotes composites (C/β° -thal et C/O-Arab) (Figure 32, 33, 34 et 35).
- Un taux variable de l'Hb F dans les différents groupes étiologiques.

**Tableau X.** Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobinose C (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=181, 2003 -2019)

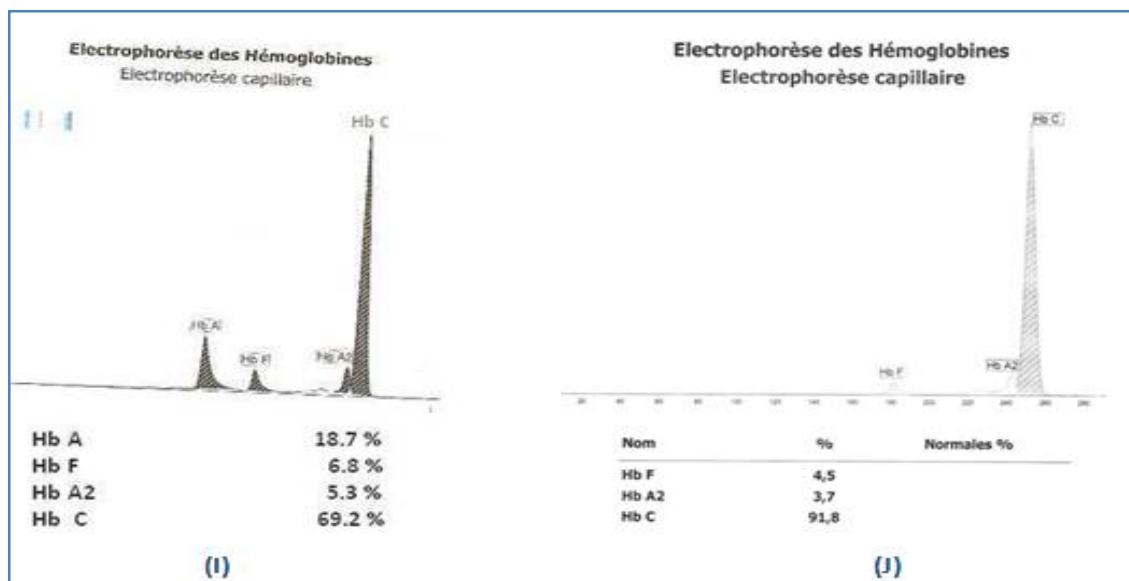
Paramètres biochimiques	Groupe étiologiques					Valeurs de références
	A/C (n=164)	C/C (n=7)	C/β <sup>+</sup> -thal (n=7)	C/β <sup>°</sup> -thal (n=2)	C/O-Arab (n=1)	
Hb A (%)	61,74±2,70	--	25,21±18,24	--	--	96,8-97,8
Hb A <sub>2</sub> (%)	3,17±1,05	1,55±1,43	4,15±1,15	4,75±1,48	3	2,2-3,2
Hb F(%)	0,48±0,50	1,25±0,41	3,12±5,02	5,8±1,83	0,8	≤ 0,5
Hb C (%)	35,3±5,59	96,77±4,02	68,4±17,17	89,15±3,74	53	
Hb O-Arab (%)	--	--	--	--	43,2	



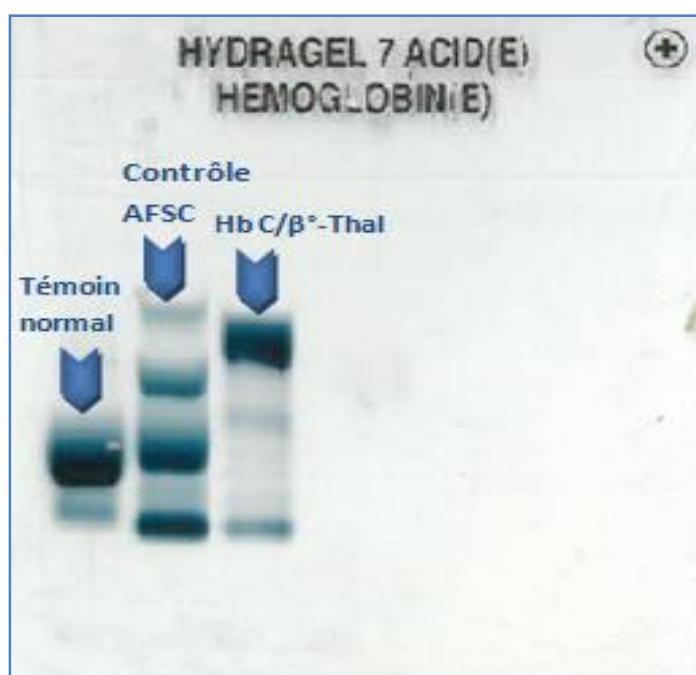
**Figure 32.** Profils en ECAP (G) et en ELP à pH acide (G') dans le groupe étiologique A/C  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 33.** Profils en ECAP (H) et en ELP à pH acide (H') dans le groupe étiologique C/C  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 34.** Profils en ECAP dans les groupes étiologiques  $C/\beta^+$ -thalassémie (I) et  $C/\beta^0$ -thalassémie (J)  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 35.** Profil de l'électrophrèse de l'Hb à pH acide dans le groupe  $C/\beta^0$ -thalassémie

(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



## I.2.4 Hémoglobinoses O-Arab

### I.2.4.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

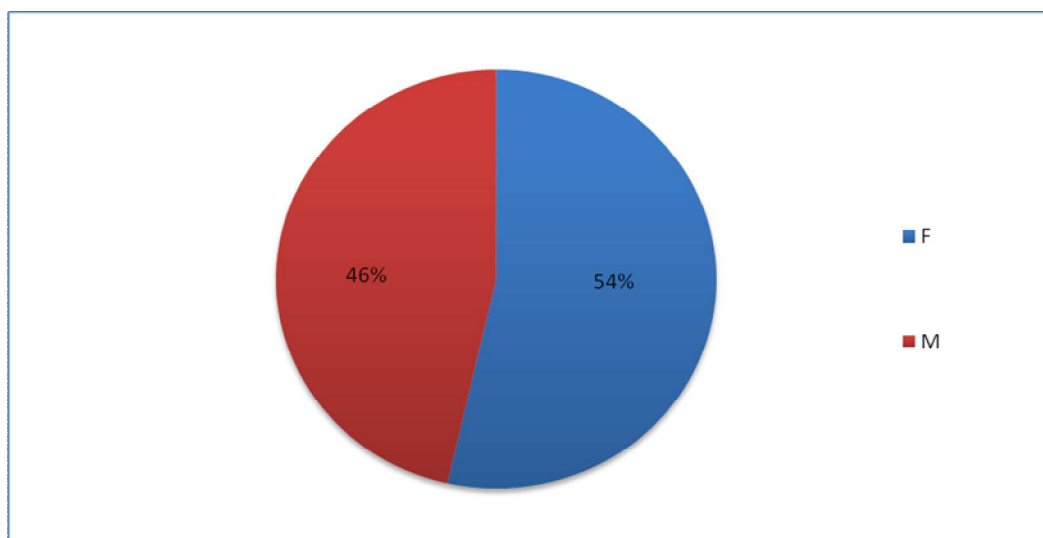
La série étudiée a comporté 28 cas d'hémoglobinoses O-Arab, le diagnostic étiologique phénotypique est établi seulement pour **26 cas, répartis en** groupe hétérozygotes A/O (n= 23, soit 88,5%) et en groupe homozygotes O/O (n=3, soit 11,5%).

### I.2.4.2 Distribution selon l'origine géographique

Dans notre étude, la provenance de la majorité des cas présentant une hémoglobinoses O-Arab était inconnue. Pour les cas dont l'origine géographique a été renseignée, nous notons une prédominance des cas provenant de Rabat et ses environs (66%). Les autres cas se répartissent de la manière suivante « Casablanca-Settat » (17%) et « Béni Mellal-Kénifra » (17%).

### I.2.4.3 Distribution selon le sexe

La série étudiée a comporté 13 sujets de sexe masculin et 15 sujets de sexe féminin, le sexe ratio (F/H) est de 1,15, en faveur des femmes (Figure 36).

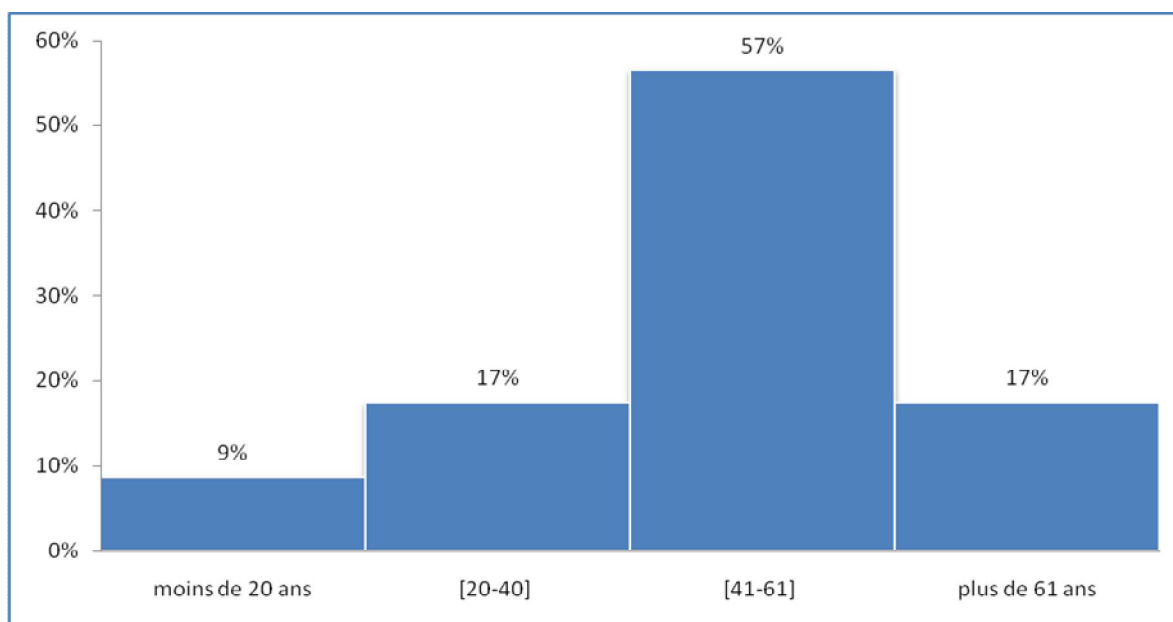


**Figure 36.** Répartition des cas d'hémoglobinoses O-Arab selon le sexe

(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=28, 2003-2019)

#### 1.2.4.4 Distribution selon l'âge

Dans notre série, l'âge des patients présentant une hémoglobinoase O-Arab varie entre 12 ans et 71ans, avec une moyenne de  $49,26 \pm 15,18$ ans. Un maximum de fréquence (57%) est remarqué dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 61 ans (Figure 37).



**Figure 37.** Distribution des cas d'hémoglobinoase O-Arab selon l'âge  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=23, 2003-2019)

#### I.2.4.5 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb (Tableau XI)

**Tableau XI:** Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas d'hémoglobinoses O-Arab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=24, 2003-2019)

Motifs/ Groupes étiologiques	A/O-Arab (n=21)	O/O-Arab (n=3)
Anomalies biologiques	33%	100%
Syndrome anémique	14%	NR
Découverte fortuite	38%	---
Autres (bilan préopératoire, enquête familiale...)	14%	---

#### I.2.4.6 Aspect biologique de l'hémoglobinoses O-Arab

Les tableaux XII et XIII illustrent les résultats des différents paramètres biologiques chez les sujets présentant une hémoglobinoses O-Arab.

**Tableau XII:** Résultats des paramètres hématologiques en cas d'hémoglobinoses O-Arab (Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=26, 2003 -2019)

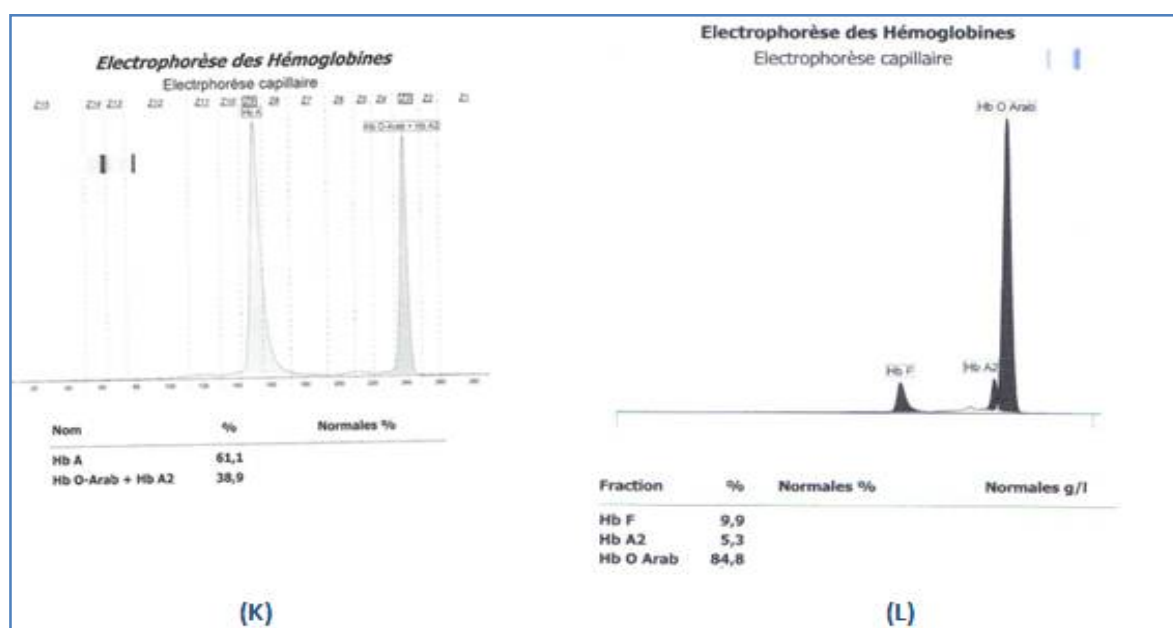
Paramètres hématologiques	Groupes étiologiques		
	A/O-Arab (n=23)	O/O-Arab (n=3)	Valeurs de références
GR (10 <sup>6</sup> /μl)	5,07±0,41	4,20±0,30	4-5,2
Hb (g/dl)	14,14±1,26	11,05±0,15	12-16
VGM (fl)	83,36±3,83	81,25±0,20	82-98
TCMH (pg)	27,95±1,42	28,20±1,34	27-33
Taux de Retic (G/L)	NR	198,10±5,69	120
Frottis sanguin	FS normal	Cellules cibles	

L'exploration des paramètres hématologiques et biochimiques de l'hémoglobinosé O-Arab a révélé :

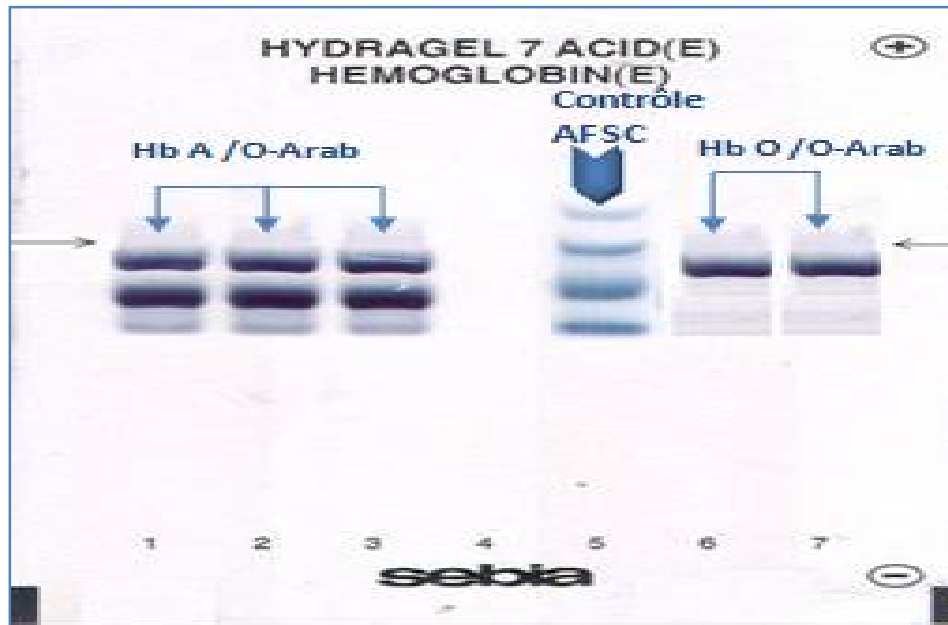
- Un taux de GR normal dans les deux groupes étiologiques,
- Un taux d'Hb normal chez les patients hétérozygotes A/O-Arab, et diminué chez les patients homozygotes O/O-Arab,
- Un taux de VGM normal chez les sujets A/O-Arab, et diminué chez les sujets O/O-Arab,
- Un taux de TCMH normal dans les deux groupes étiologiques,
- Un taux de réticulocytes augmenté ( $>120\text{G/L}$ ) chez les sujets homozygotes O/O-Arab, ce qui reflète le caractère régénératif de l'anémie dans ce groupe,
- L'absence d'anomalies morphologiques, au FS, chez les sujets A/O-Arab, tandis que chez les sujets homozygotes O/O-Arab des cellules cibles ont été observées.
- L'absence de l'Hb A chez les patients homozygotes O/O-Arab, tandis qu'elle est présente chez les sujets hétérozygotes A/O-Arab (Figure 38 et 39).
- L'augmentation de l'Hb F chez les sujets homozygotes O/O-Arab par rapport aux sujets hétérozygotes A/O-Arab.

**Tableau XIII:** Résultats des paramètres biochimiques en cas d'hémoglobinose O-Arab  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=26, 2003 - 2019)

Paramètres biochimiques	Groupes étiologiques		
	A/O-Arab (n=23)	O/O-Arab (n=3)	Valeurs de références
Hb A (%)	60,08±2,18	--	96,8-97,8
Hb A <sub>2</sub> (%)	0,96±0,89	3,08±1,05	2,2-3,2
Hb F (%)	0,48±0,30	3,00±1,30	≤ 0,5
Hb O-Arab (%)	39,41±2,57	97±0,21	



**Figure 38:** Profils en ECAP dans les groupes étiologiques A/O-Arab (K) et O/O-Arab (L)  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 39:** Profil électrophorétique de l'Hb à pH acide dans les groupes étiologiques A/O-Arab et O/O-Arab

(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

## 1.2.5 Hémoglobinose D-Punjab

### 1.2.5.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

La série étudiée a comporté **15 cas** d'hémoglobinose D-Punjab répartis comme suit :

- ~ Le groupe des hétérozygotes A/D-Punjab (n= 9/60%).
- ~ Le groupe des homozygotes D/D-Punjab (n=3/20%).
- ~ Le groupe des hétérozygotes composites D-Punjab/ $\beta^0$ -thalassémie (n=3/20%).

### 1.2.5.2 Distribution selon le sexe

08 cas étaient de sexe masculin et 07 de sexe féminin, soit respectivement 53% et 47%. Le sexe ratio (H/F) est de 1,14.

### 1.2.5.3 Distribution selon l'origine géographique

Dans la présente étude, la majorité des cas de l'hémoglobinose D-Punjab sont originaire de l'oriental (43%) et de Marrakech –Safi (43%). Les autres patients sont originaires de « Rabat-Salé –Kénitra » (14%).

#### *1.2.5.4 Distribution selon l'âge*

L'âge des sujets présentant une hémoglobinose D-Punjab varie entre 7ans et 60ans, avec une moyenne de 39,71 ans et un écart type de 18,86 ans. Un maximum de fréquence (33%) est observé dans la tranche d'âge comprise entre 51 ans 60 ans.

#### *1.2.5.5 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb (Tableau XIV)*

**Tableau XIV:** Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas d'hémoglobinose D-Punjab  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=14, 2003- 2019)

Motifs/ Groupes étiologiques	A/D-Punjab (n=8)	D/D-Punjab (n=3)	D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ - thal (n=3)
Anomalies biologiques	50%	100%	66,7%
Syndrome anémique	NR	NR	33,3%
Douleurs osseuses	13%	---	---
Découverte fortuite	25%	---	---
Autres (bilan préopératoire, enquête familiale....)	13%	---	---

#### *1.2.5.6 Aspect biologique de l'hémoglobinoase D-Punjab*

Les tableaux XV et XVI présentent les résultats des examens biologiques obtenus chez les sujets atteints d'une hémoglobinoase D-Punjab dans la présente étude.

L'exploration des paramètres hématologiques et biochimiques de l'hémoglobinoase D-Punjab a révélé:

- Un taux de GR normal chez les sujets A/D-Punjab et D/D-Punjab, augmenté chez les sujets D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ -thal,
- Un taux d'Hb normal dans les différents groupes étiologiques,
- Une valeur de VGM diminuée dans les groupes A/D-Punjab et D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ -thal,
- Une valeur de TCMH très diminuée dans le groupe D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ -thal,
- Des anomalies morphologiques de l'Hb (anisocytose, hématies en cibles) au FS,
- L'absence de l'Hb A chez les sujets homozygotes D/D-Punjab, tandis qu'elle est présente en très faible quantité chez les sujets hétérozygotes composites D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ -thal par rapport aux sujets hétérozygotes A/D-Punjab (Figure 40 et 41),
- Un taux d'Hb F légèrement augmenté dans les groupes D/D-Punjab et D-Punjab/ $\beta^{\circ}$ -thal.

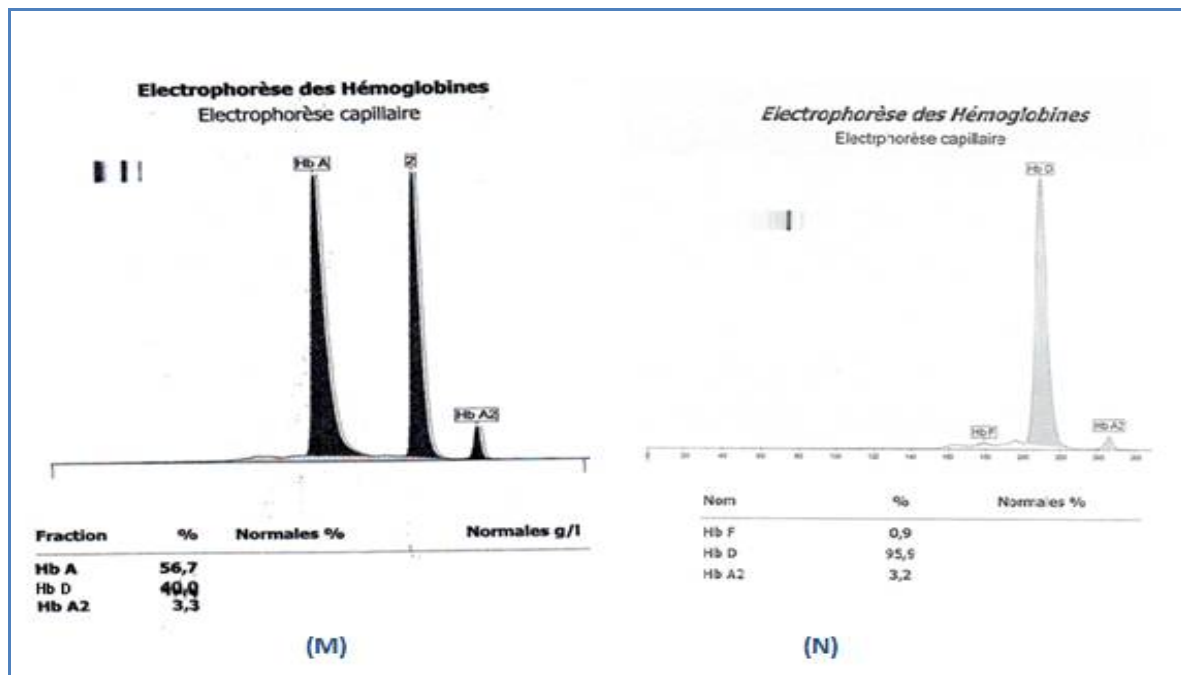


**Tableau XV:**Résultats des paramètres hématologiques en cas d' hémoglobinoses D-Punjab  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=15, 2003-2019)

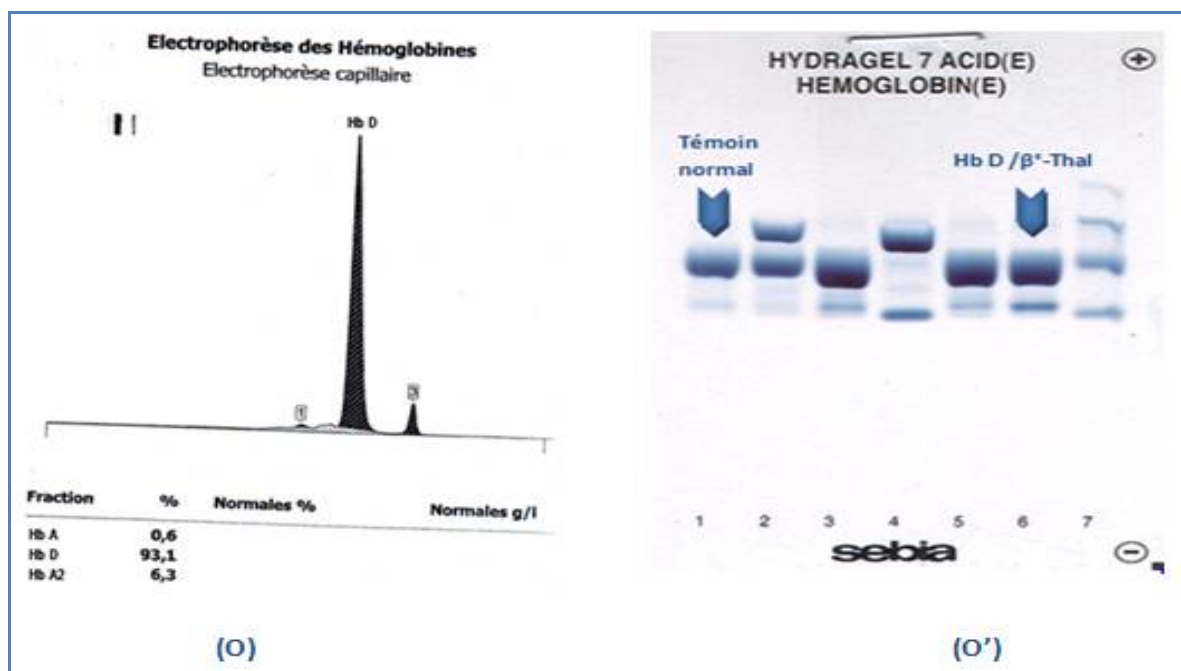
Paramètres hématologiques	Groupes étiologiques			Valeurs de références
	A/D-Punjab (n=9)	D/D-Punjab (n=3)	D-Punjab/ $\beta^0$ -thal (n=3)	
GR ( $10^6/\mu\text{l}$ )	4,88 $\pm$ 0,40	5,43 $\pm$ 0,07	6,71 $\pm$ 0,42	4-5,2
Hb (g/dl)	13,27 $\pm$ 0,80	15,86 $\pm$ 0,15	12,1 $\pm$ 1,68	12-16
VGM (fl)	81,18 $\pm$ 5,44	87,56 $\pm$ 2,85	59,60 $\pm$ 1,90	82-98
TCMH (pg)	27,3 $\pm$ 2,97	29,16 $\pm$ 0,61	18,8 $\pm$ 0,72	27-33
Frottis sanguin	Frottis normal Rares hématies en cibles	Nombreuses hématies en cibles	Anisocytose Hématies en cibles	

**Tableau XVI:**Résultats des paramètres biochimiques en cas d' hémoglobinoses D-Punjab  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=15, 2003 - 2019)

Paramètres biochimiques	Groupes étiologiques			Valeurs de références
	A/D-Punjab (n=9)	D/D-Punjab (n=3)	D-Punjab/ $\beta^0$ -thal (n=3)	
Hb A (%)	58,84 $\pm$ 3,42	--	0,73 $\pm$ 0,15	96,8-97,8
Hb A <sub>2</sub> (%)	2,96 $\pm$ 0,58	3,23 $\pm$ 0,05	6,33 $\pm$ 0,15	2,2-3,2
Hb F(%)	--	1,1 $\pm$ 0,17	1,0 $\pm$ 0	$\leq$ 0,5
Hb D-Punjab (%)	38,08 $\pm$ 3,13	95,66 $\pm$ 0,20	92,6 $\pm$ 0,7	



**Figure 40:** Profils en ECAP dans les groupes étiologiques A/D-Punjab (M) et D/D-Punjab (N) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 41:** Profils en ECAP (O) et en ELP à pH acide (O') dans le groupe étiologique D-Punjab/β<sup>0</sup>-thal (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

## I.2.6 Variants rares de l'Hb

La série étudiée a comporté des variant rares de l'Hb, il s'agit de deux cas d'Hb Hope et un cas d'Hb J-Guantanamo.

### I.2.6.1 Aspect biologique

Les tableaux XVII et XVIII illustrent les résultats des différents paramètres biologiques obtenus en cas de variants rares de l'Hb dans notre étude.

**Tableau XVII:**Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets présentant des variants rares de l'Hb

(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=3, 2003 - 2019)

Paramètres Biologiques	Groupes étiologiques		
	Hb Hope (n=2)	Hb-J-Guantanamo (n=1)	Valeurs de références
GR (10 <sup>6</sup> /µl)	3,83±1,97	4,69	4-5,2
Hb (g/dl)	10,65±6,15	13,4	12-16
VGM (fl)	82,4±8,06	86,9	82-98
TCMH (pg)	26,95±1,62	28,5	27-33
FS	--	--	

**Tableau XVIII:**Résultats des paramètres biochimiques chez les sujets présentant des variants rares de l'Hb

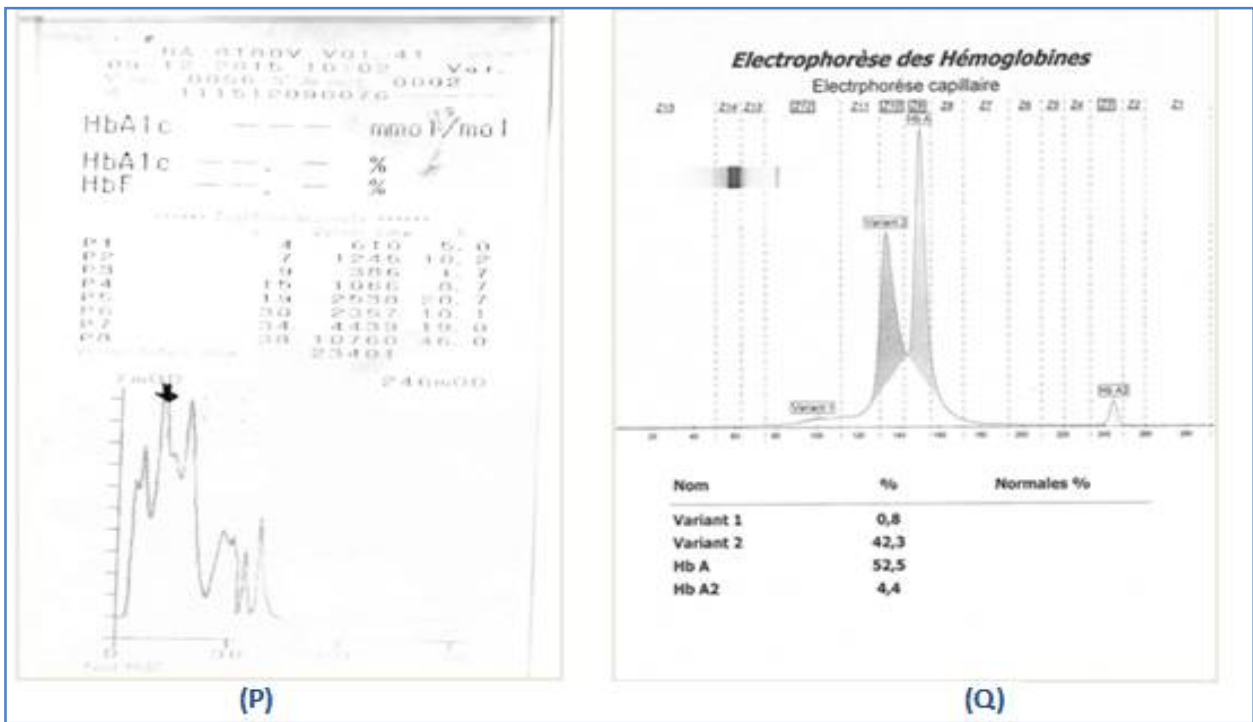
(Étude du Laboratoire de Biochimie –Toxicologie de l'HMIMV, N=3, 2003 - 2019)

Paramètres Biologiques	Groupes étiologiques		
	Hb Hope (n=2)	Hb-J-Guantanamo (n=1)	Valeurs de références
Hb A(%)	54,25±2,47	56,7	96,8-97,8
Hb A2(%)	3,7±0,98	3,2	2,2-3,2
Hb F(%)	--	--	≤ 0,5
Hb Hope(%)	41,65±0,91	--	
Hb J-Guantanamo(%)	--	40,1	

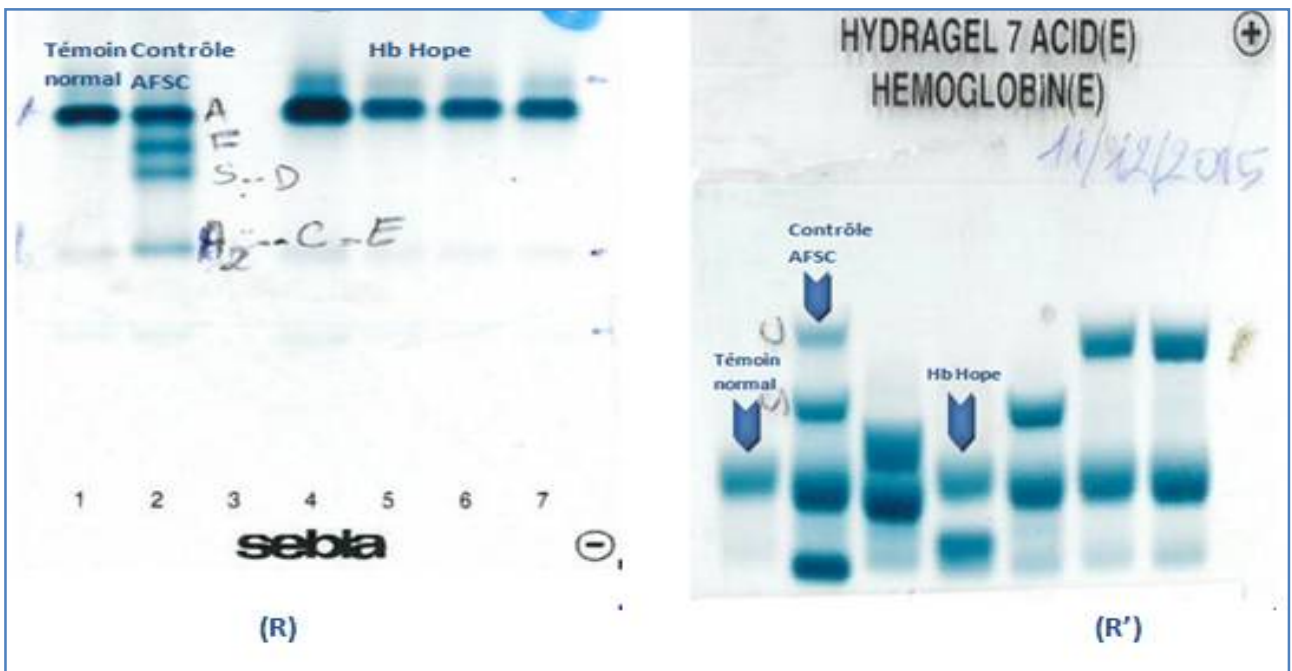
L'exploration des paramètres hématologiques et biochimiques des variants rares de l'Hb dans la présente étude a montré :

~ Pour l'**Hb Hope** :

- Des taux diminués de GR et d' Hb, ainsi que des valeurs légèrement basses de VGM et de TCMH à l'origine d'une anémie microcytaire hypochrome.
- L'absence de résultat chiffré de l'HbA1c, à l' origine de la découverte de ce variant (figure 42P).
- Un pic qui migre après l'Hb A, au niveau de la zone 10, à l'ELP de l'Hb à pH alcalin, correspondant à l'Hb Hope sur le capillarys (Figure 42Q) et une bande contigüe à celle de l'Hb A sur le gel d'agarose (Figure 43R).
- Une bande migrant au même niveau que celle de l'Hb F du contrôle AFSC (Figure 43R'), à l'ELP de l'Hb à pH acide sur gel d'agarose.



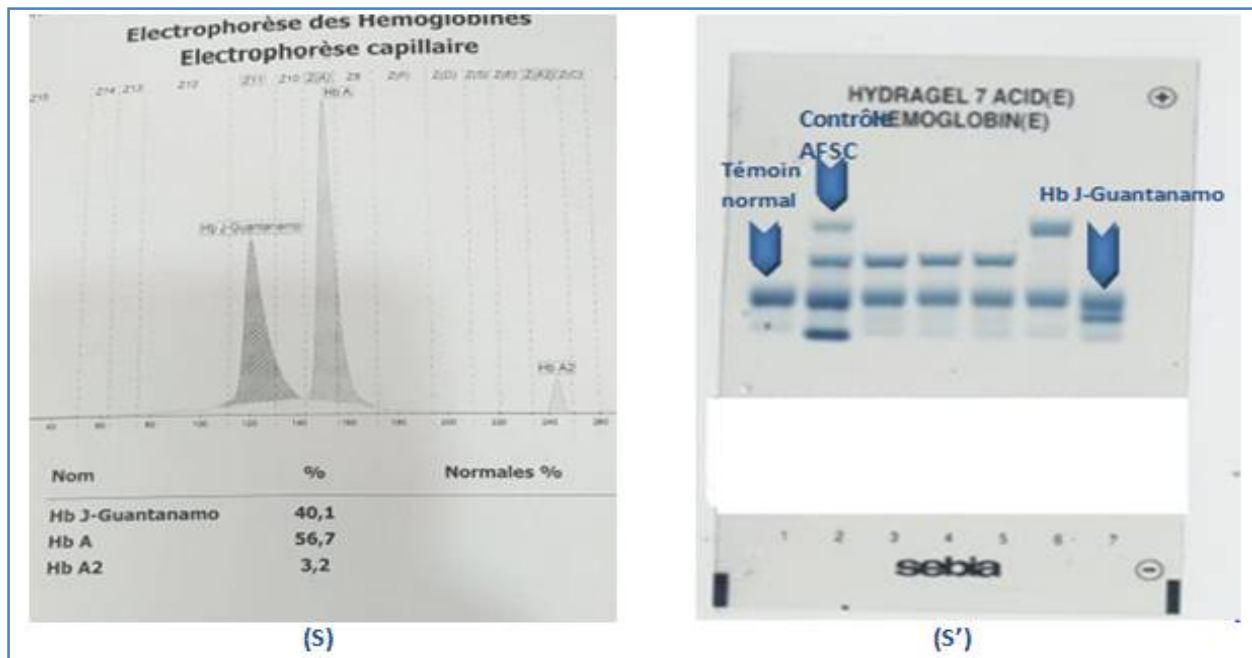
**Figure 42:** Chromatogramme du dosage de l'HbA1C (P) et profil en ECAP(Q) en présence d'Hb Hope  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



**Figure 43:** Profils électrophorétiques de l'Hb sur gel d'agarose aux pH alcalin (R) et acide (R') en présence d'Hb Hope (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

~ Pour l'Hb J- Guantanamo :

- o Les paramètres hématologiques sont normaux,
- o L'absence de résultat chiffré de l'HbA1c a fait découvrir l'existence de ce variant de l'Hb,
- o La présence d'un variant de l'Hb migrant en zone 11 à l'ECAP (Figure 44),
- o L'identification de ce variant de l'Hb par le séquençage Sanger bêta-globine (HBB), réalisée à l'hôpital Edouard Herriot de Lyon, mettant en évidence l'existence de l'Hb J-Guantanamo à l'état hétérozygote.



**Figure 44:** Profils en ECAP (S) et en ELP à pH acide (S') en présence d'une hémoglobine J-Guantanamo à l'état hétérozygote  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

### I.3 Répartition des anomalies quantitatives de l'Hb : Thalassémies

#### I.3.1 Distribution selon le diagnostic étiologique

La série étudiée a comporté 137 cas d'anomalies quantitatives de l'Hb, la  $\beta$ -thalassémie représente 85,4% de l'ensemble des cas. La répartition génotypique des anomalies quantitatives colligées a montré une prédominance de la forme hétérozygote (Tableau XIX).

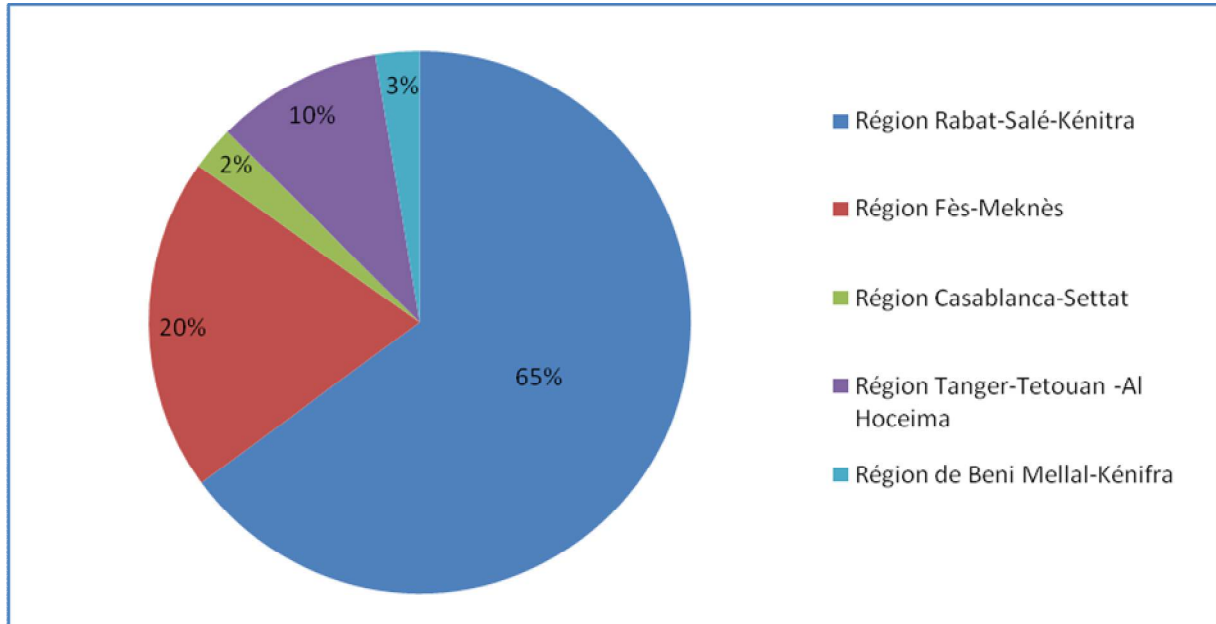
**Tableau XIX:**Répartition des anomalies quantitatives de l'Hb  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=137, 2003-2019)

Groupes étiologiques	$\beta$ -thalassémies	$\alpha$ -thalassémies	$\beta$ -thal+variant $\delta$
Hétérozygote	%=97,4 (n=114)	%=100 (n=15)	%=100 (n=5)
Homozygote	%=2,6 (n=3)	--	--
Total	%=100 (n=117)	%=100 (n=15)	%=100 (n=5)

### I.3.2 $\beta$ -thalassémie

#### I.3.3 Distribution selon l'origine géographique

La répartition des cas de  $\beta$ -thalassémie dans la présente étude selon l'origine géographique est illustrée par la figure 45.

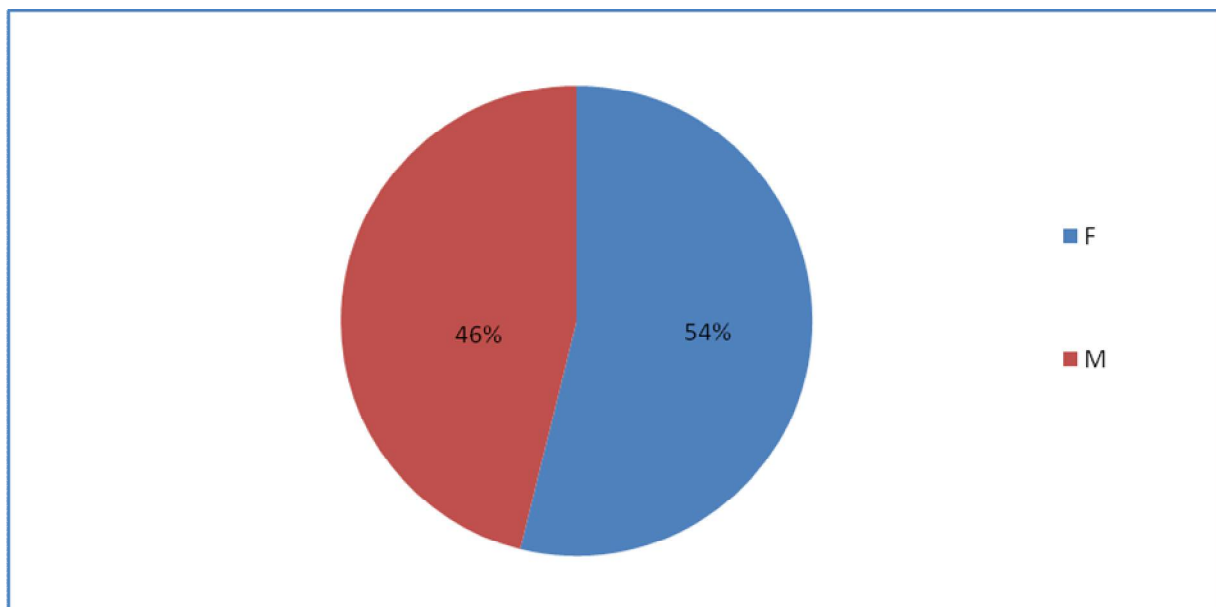


**Figure 45:**Répartition géographique des cas de  $\beta$ -thalassémie  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=40, 2003-2019)

#### I.3.3.1 Distribution selon le sexe

La série étudiée a comporté 63 sujets de sexe féminin et 54 sujets de sexe masculin. Le sexe ratio (F/H) est de 1,17, en faveur des femmes (Figure 46).

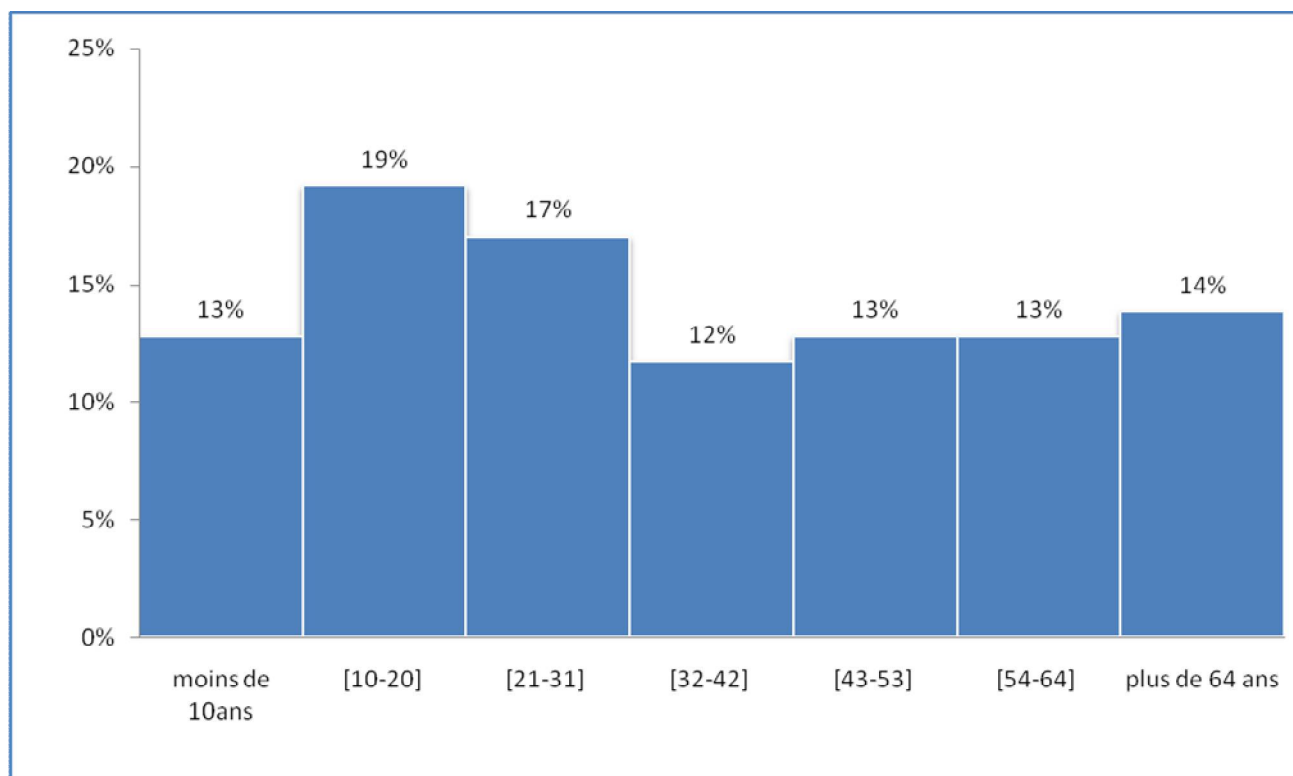




**Figure 46:**Répartition des cas de  $\beta$ -thalassémie selon le sexe  
(*Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=117, 2003- 2019*)

### *1.3.3.2 Distribution selon l'âge*

Au moment du diagnostic, l'âge a varié entre 2 et 95 ans, avec une moyenne de  $35,74 \pm 22,87$  ans, l'âge médian se situe aux alentours de 32,5 ans. Un maximum de fréquence (19%) est observé chez les patients dont l'âge est compris entre 10 et 20 ans, suivi de ceux dont l'âge est compris entre 21 et 31 ans (figure 47).



**Figure 47:**Répartition des cas de  $\beta$ -thalassémie selon l'âge  
*(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=94, 2003 -2019)*

### *1.3.3.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb*

Les motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas de  $\beta$ -thalassémie sont présentés dans le tableau XX. Les motifs insuffisamment précis, ne rejoignant aucune des catégories citées ci-dessous, ont été classés dans la catégorie « Autres ».

**Tableau XX: Motifs de prescription de l'étude de l'Hb en cas de  $\beta$ -thalassémie**  
(Étude du Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N= 114, 2003 -2019)

Motifs/ Groupes étiologiques	$\beta$ -thalassémie hétérozygotes (n=111)	$\beta$ -thalassémie homozygote (n=3)
Anomalies biologiques	77%	66,7%
Syndrome anémique	12%	33,3%
Splénomégalie	2%	NR
Découverte fortuite	3%	---
Autres (Exploration d'autres pathologies, enquête familiale....)	6%	---

#### 1.3.3.4 Aspect biologique

Les résultats des paramètres biologiques chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie dans la présente étude sont illustrés dans les tableaux XXI et XXII.

**Tableau XXI: Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une  $\beta$ -thalassémie** (Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=117, 2003 -2019)

Paramètres hématologiques	Groupes étiologiques		
	$\beta$ -thalassémie hétérozygote (n=114)	$\beta$ -thalassémie homozygote (n=3)	Valeurs de références
GR ( $10^6/\mu\text{l}$ )	5,56 $\pm$ 1,03	2,54 $\pm$ 0	4-5,2
Hb (g/dl)	10,95 $\pm$ 1,77	5,15 $\pm$ 2,05	12-16
VGM (fl)	62,45 $\pm$ 6,91	74,8 $\pm$ 4,24	82-98
TCMH (pg)	20,45 $\pm$ 4,91	26,1 $\pm$ 0	27-33
Frottis sanguin	Anisopoïkilocytose Microcytose Hypochromie Quelques hématies en cibles	Anisopoïkilocytose Microcytose Hypochromie Erythroblastes circulants	

L'exploration hématologique et biochimique des cas de  $\beta$ -thalassémie dans la présente étude a révélé:

~ Dans la forme hétérozygote :

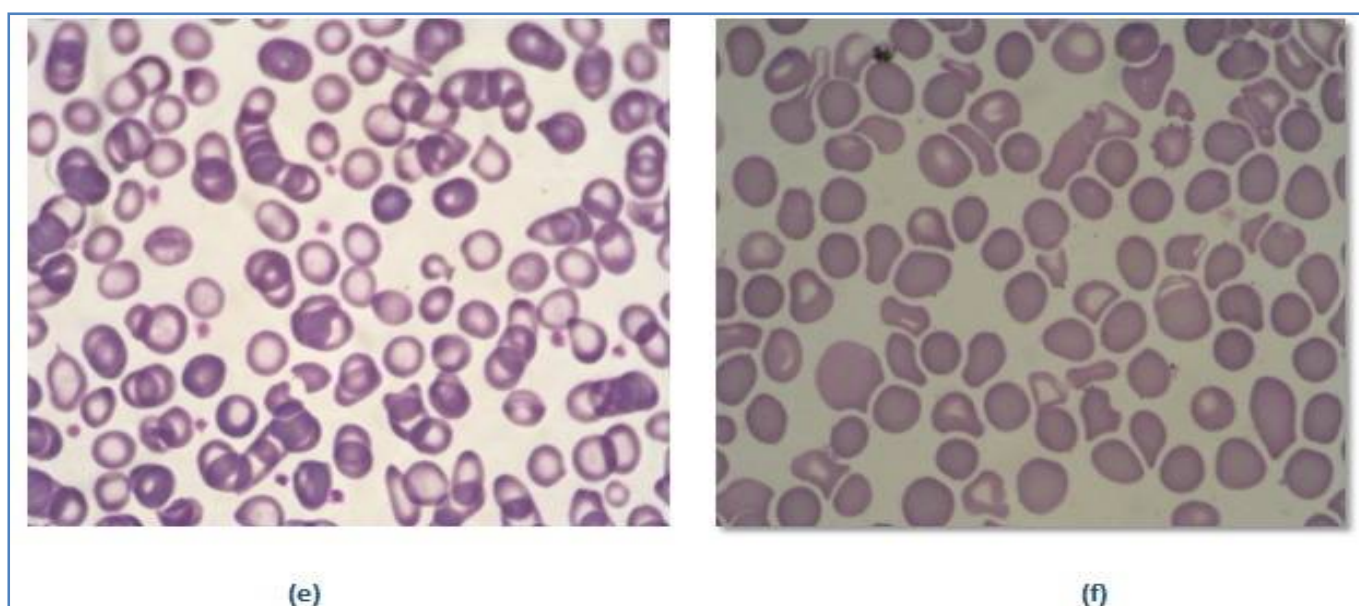
- Une augmentation du nombre de GR chez 78% des cas, témoignant d'une pseudopolyglobulie,
- Un taux d'Hb, des valeurs de VGM et de TCMH diminués, dues à l'existence d'un profil microcytaire hypochrome.
- L'étude du FS chez ce groupe montre des anomalies morphologiques des GR (Figure 48).
- Un taux d'Hb A compris entre 78,5% et 96,4% ( $93,04 \pm 2,67\%$ ) (Figure 49T).
- Un taux augmenté d'Hb A<sub>2</sub> (5,35%) et d'Hb F (1,65%).

~ Dans la forme homozygote :

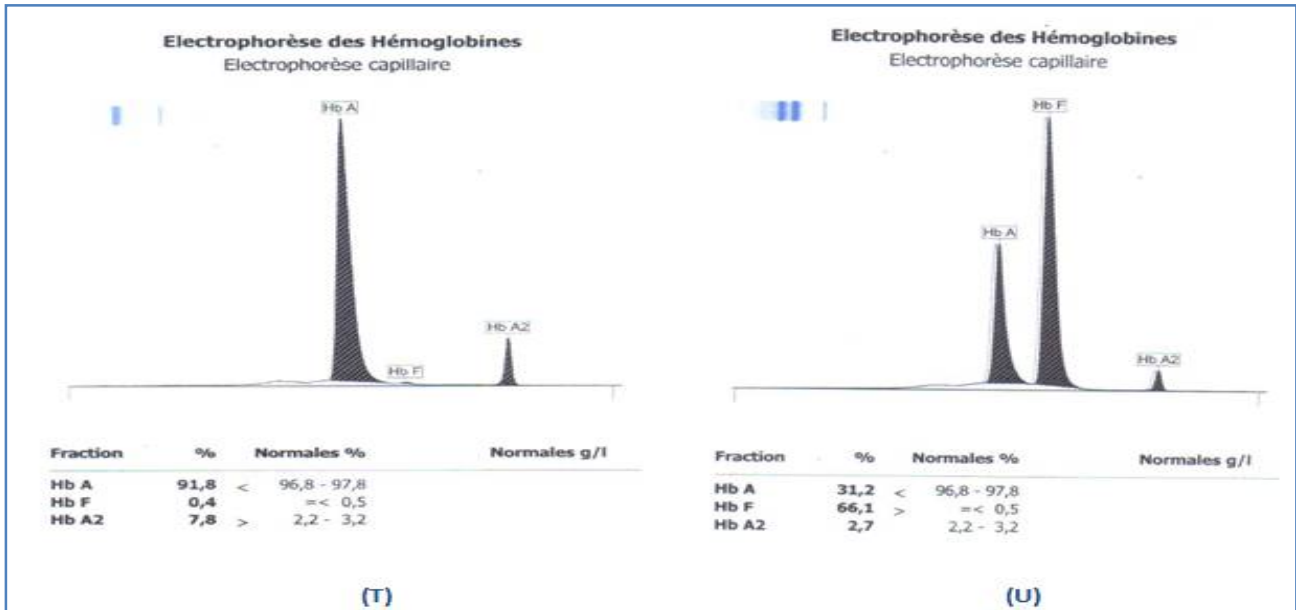
- Une diminution importante du nombre de GR, de l'Hb, du VGM, et de la TCMH indiquant une anémie profonde microcytaire hypochrome.
- L'étude du FS révèle des anomalies morphologiques des GR.
- Une diminution importante du taux d'Hb A ( $62,5 \pm 27,5\%$ ) (Figure 49U).
- Un taux d'Hb A<sub>2</sub> augmenté compris entre 3% et 7% ( $3,66 \pm 1,67\%$ )
- Un taux très élevé d'Hb F ( $30,7 \pm 32,5\%$ ).

**Tableau XXII:**Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une  $\beta$ -thalassémie (*Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, n=117, 2003 -2019*)

Paramètres biochimiques	Groupes étiologiques		
	$\beta$ -thalassémie hétérozygote (n=114)	$\beta$ -thalassémie homozygote (n=3)	Valeurs de références
Hb A (%)	93,04 $\pm$ 2,67	62,5 $\pm$ 27,5	96,8-97,8
HbA2(%)	5,35 $\pm$ 0,84	3,66 $\pm$ 1,67	2,2-3,2
Hb F(%)	1,65 $\pm$ 1,68	30,7 $\pm$ 32,5	$\leq$ 0,5



**Figure 48:**Photos-lames montrant une hypochromie microcytaire (e) et une anisocytose (f)  
(*Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV*)



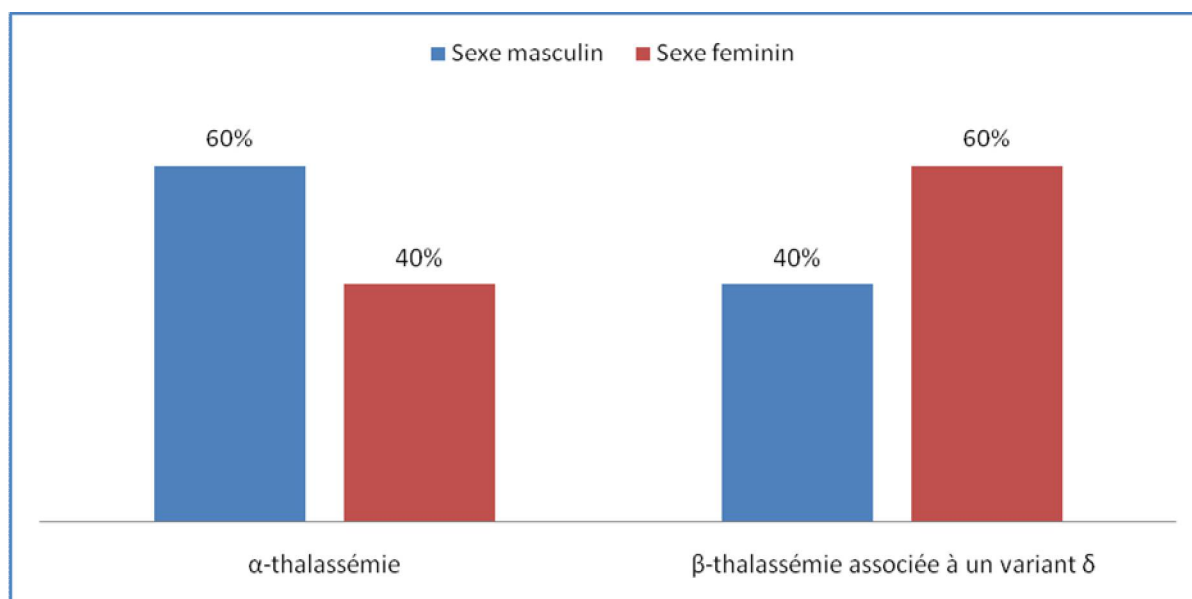
**Figure 49:** Profils en ECAP dans les groupes étiologiques  $\beta^+$ -thalassémie hétérozygote (T) et homozygote (U)  
(Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

### I.3.4 Autres anomalies quantitatives de l'Hb

Il s'agit de l' $\alpha$ -thalassémie et de la  $\beta$ -thalassémie associée à un variant de la chaîne  $\delta$ . Puisque le nombre de cas est faible (N=20), nous présenterons ces deux étiologies simultanément.

#### I.3.4.1 Distribution selon le sexe

La série étudiée compte 15 cas d' $\alpha$ -thalassémie, dont 9 sujets étaient de sexe masculin et 6 sujets de sexe féminin. Trois sujets étaient de sexe féminin et deux de sexe masculin pour la  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$  (Figure 50).



**Figure 50:** Répartition d'autres anomalies quantitatives de l'Hb selon le sexe dans notre étude  
(Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=20, 2003- 2019)

#### *1.3.4.2 Distribution selon l'origine géographique*

Dans notre étude, l'origine géographique de 87% des cas présentant une  $\alpha$ -thalassémie était inconnue. Pour les cas de  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$  (n=5), il s'agit d'une enquête familiale réalisée chez des patients provenant de la région de Fès-Meknès.

#### *1.3.4.3 Aspect biologique*

Les résultats des paramètres biologiques chez les patients atteints de l' $\alpha$ -thalassémie et de  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$  sont présentés dans les tableaux XXIII et XXIV.

L'exploration hématologique et biochimique des cas présentant une  $\alpha$ -thalassémie montre :

- Un taux normal de GR dans ce groupe,
- Des résultats d'Hb, de VGM, de TCMH attestant d'une anémie microcytaire hypochrome, en l'absence d'une carence martiale et d'inflammation (normalité des taux de ferritine et de la CRP),

- Un taux d'Hb A compris entre 97.2 % et 98.6% ( $98,11 \pm 0,38\%$ ),
- Un taux d'Hb A<sub>2</sub> diminué dans ce groupe ( $1,74 \pm 0,40\%$ ).

**Tableau XXIII:** Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une  $\alpha$ -thalassémie et une  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$

(Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=20, 2003- 2019)

Paramètres hématologiques	Groupes étiologiques		
	$\alpha$ -thalassémie (n=15)	$\beta$ -thal+variant $\delta$ (n=5)	Valeurs de références
GR ( $10^6/\mu\text{l}$ )	$4,42 \pm 0,83$	$6,09 \pm 0,87$	4-5,2
Hb (g/dl)	$9,9 \pm 1,83$	$10,76 \pm 1,26$	12-16
VGM (fl)	$76,50 \pm 10,77$	$58,96 \pm 3,16$	82-98
TCMH (pg)	$24,68 \pm 4,24$	$17,76 \pm 0,98$	27-33
Frottis sanguin	Microcytose Hypochromie	Microcytose Hypochromie	



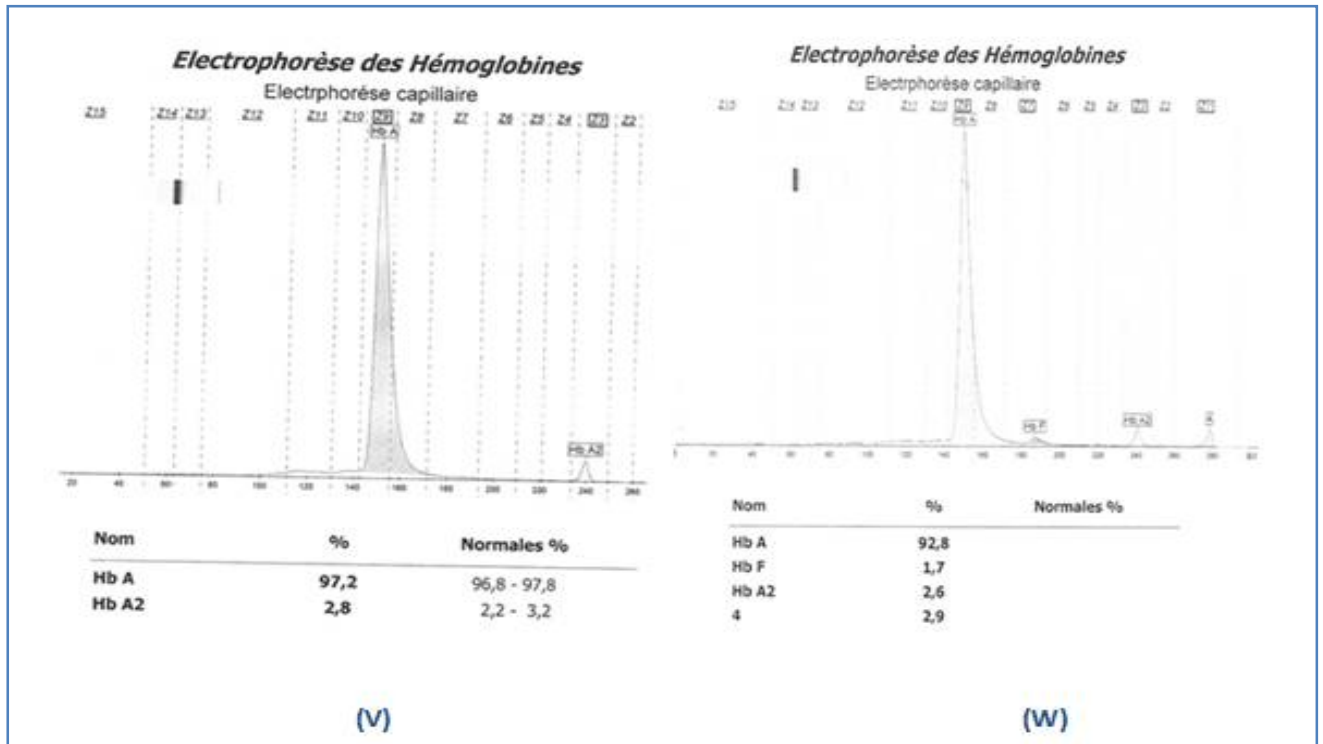
**Tableau XXIV:**Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une  $\alpha$ -thalassémie et une  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$   
(Laboratoire de Biochimie -Toxicologie de l'HMIMV, N=20, 2003-2019)

Paramètres biochimiques	Groupes étiologiques		
	$\alpha$ -thalassémie (n=15)	$\beta$ -tha+variant $\delta$ (n=5)	Valeurs de références
Hb A(%)	98,11±0,38	95,5±0,81	96,8-97,8
Hb A <sub>2</sub> (%)	1,74±0,40	2,86±0,10	2,2-3,2
Hb F(%)	0,36±0,18	1±0,52	≤ 0,5
Ferritine (ng/ml)	56,72±40,95	40,44±25,17	8-252
CRP (mg/l)	3,78±3,22	2,78±1,55	≤ 5.0

L'exploration hématologique et biochimique des cas de  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$  dans la présente étude objective :

- Un taux de GR augmenté chez ce groupe expliquant la polyglobulie,
- Des résultats de l'Hb, du VGM, et de la TCMH diminués, à l'origine d'une anémie microcytaire hypochrome, avec un taux normal de ferritine et de CRP,
- Un taux d'Hb A, compris entre 94,5% et 96,6% (95,5±0,81%),
- Un taux d'Hb A<sub>2</sub> normal, tandis que celui de l'Hb F est légèrement augmenté (1±0,52%),
- L'absence d'anomalies à l'ELP de l'Hb à ph alcalin, avec présence d'un variant de l'Hb non identifié a l'ELP à ph acide (Figure 51W),
- Des résultats ci-après chez le propositus par analyse en HPLC :

- Hb A: 93,4%, Hb A2:4,1%, Hb F:2,5%
- La présence du variant Hb A'2 (mutation de la chaîne delta) et de la mutation  $\beta^0$ -thalassémique ( $\beta^0$ -thalassémie hétérozygote induite par une mutation sur un site d'excision-épissage dans l'intron 2 d'un des deux gènes de  $\beta$ -globine), confirmée par les analyses génotypiques.



**Figure 51:** Profils en ECAP en cas d'une  $\alpha$ -thalassémie mineure (V) et d'une  $\beta$ -thalassémie associée à un variant  $\delta$  (W) (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



---

# *Discussion*

---



# I. DISCUSSION GENERALE

## I.1 Rappel sur l'hémoglobine

### I.1.1 Définition

En 1862, le terme « hémoglobine » a été créé par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler, pour désigner le pigment respiratoire contenu dans les GR. L'Hb est une macromolécule protéique, présente pratiquement chez tous les vertébrés et chez certains invertébrés [27].

L'Hb est le constituant majeur des érythrocytes où elle représente 33% de leur poids [22,27].

Son poids moléculaire et sa concentration moyenne sont respectivement de 64500 daltons et de 34 g/dl [28].

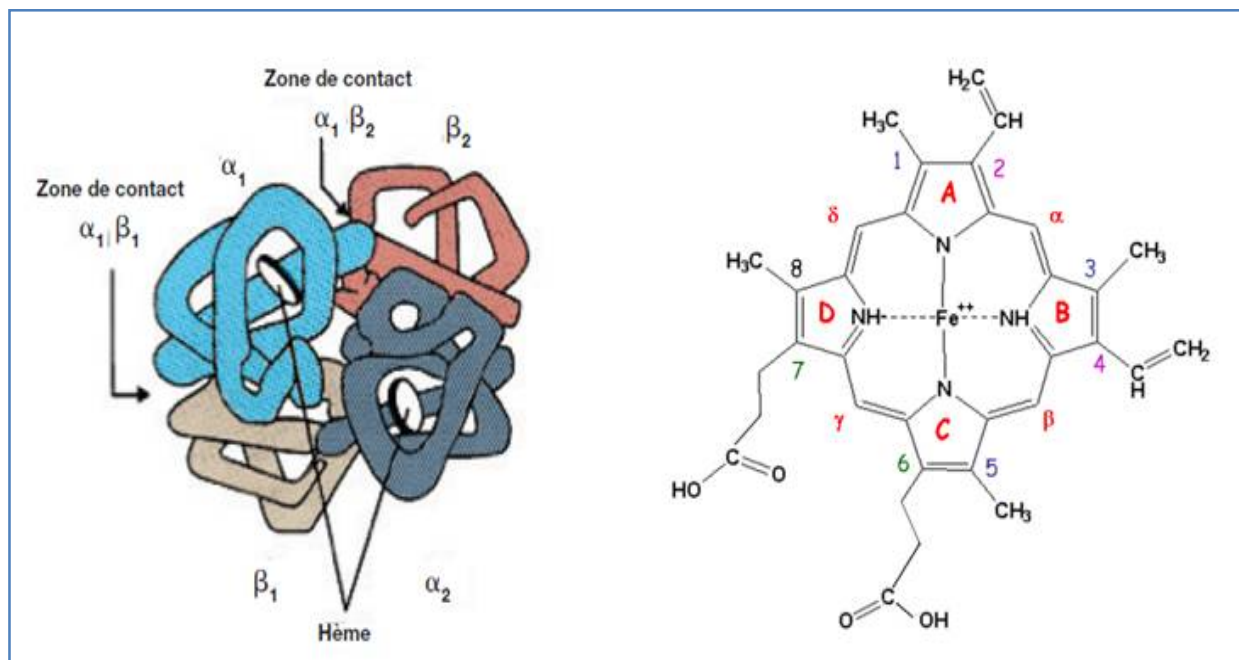
Pour une meilleure compréhension des maladies génétiques de l'Hb, trois notions de base restent majeures [9,10] :

- ✚ La structure tétramérique de l'hémoglobine ( $\alpha_2\beta_2$ ), lui permet d'assurer de façon idéale sa fonction oxyphorique,
- ✚ L'organisation des gènes de l'Hb et de ses principales régions régulatrices,
- ✚ L'expression des différentes Hb au cours du développement ontogénique.

### I.1.2 Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une hétéroprotéine tétramérique, formée de quatre sous-unités de globine identiques deux à deux. Il s'agit de deux chaînes de type alpha ( $\alpha$ ) correspondant à des chaînes polypeptidiques de 141 acides aminés et de deux chaînes de type bêta ( $\beta$ ) comportant 146 résidus d'acides aminés pour l'Hb A qui est le constituant principal de l'Hb chez l'adulte sain.

Dans chaque globine, il y a une molécule d'hème (ferro-protoporphyrine de type IX) composée d'un noyau porphyrinique et d'un atome de fer central sous forme réduite ( $\text{Fe}^{2+}$ ) qui permet de fixer de façon réversible un atome d'oxygène( $\text{O}_2$ ) (Figure 52) [27,29].



**Figure 52:** Structure quaternaire de l'Hb A (à gauche) et de la molécule d'hème contenant du fer

Dans le tétramère de l'Hb, les dimères sont disposés de façon à ce que la sous-unité  $\alpha_1$  soit en contact avec la sous-unité  $\beta_2$  et  $\alpha_2$  avec  $\beta_1$ . Les deux chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont associées par des liaisons fortes ( $\alpha_1\beta_1$  et  $\alpha_2\beta_2$ ) jouant un rôle primordial dans la stabilité de la molécule d'Hb et des liaisons faibles ( $\alpha_1\beta_2$  et  $\alpha_2\beta_1$ ) intervenant dans la transition allostérique [27]. Un contact important est établi entre les chaînes  $\beta$  par l'intermédiaire de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) jouant un rôle stabilisant de la configuration désoxygénée [9].

Lors de la fixation et de la libération d' $\text{O}_2$ , les sous-unités de l'Hb subissent des mouvements faisant intervenir les liaisons faibles. Elles se contractent à l'état oxygéné donnant une forme plus compacte dite forme T (Tendue) qui a une affinité faible pour l' $\text{O}_2$ , et se dilatent à l'état désoxygéné pour donner une forme R (Relâchée) ayant une forte affinité pour l' $\text{O}_2$  [22,27].

### I.1.3 Biosynthèse de l'Hb

Nous tenons à rappeler succinctement les étapes de synthèse de l'Hb [30,31] :

#### ✚ Biosynthèse des chaînes de globine :

- ~ Elle a lieu dans les cellules de la lignée érythroblastique,
- ~ Elle se fait selon le schéma général de la synthèse protéique (transcription, activation des acides aminés, et traduction),
- ~ La synthèse de la globine est parfaitement régulée, il existe autant de chaînes  $\alpha$  que de chaînes non  $\alpha$ ,
- ~ Il existe une synchronisation avec la synthèse de l'hème,
- ~ Sa régulation se fait par l'hème.

#### ✚ Biosynthèse de l'hème

- ~ Elle a lieu dans les mitochondries des érythroblastes (présence des précurseurs nécessaires),
- ~ Elle s'achève dans les réticulocytes,
- ~ Elle dépend de la disponibilité de certains substrats (fer, cuivre, vitamines B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et C) et se fait à partir de l'acide succinique et de la glycine,
- ~ Le fer provient essentiellement du recyclage interne, l'insertion de celui-ci à l'état ferreux au centre de la protoporphyrine forme l'hème.

### I.1.4 Fonctions de l'Hb

L'Hb a comme fonction principale le transport de l'O<sub>2</sub> des voies respiratoires aux tissus périphériques (oxygénation tissulaire) [32]. En effet, chaque molécule d'Hb fixe quatre molécule d'O<sub>2</sub> sur le fer [27]. Elle joue aussi un rôle de transporteur du CO<sub>2</sub> des tissus vers les poumons par un mécanisme de carbamylation. En outre, elle participe au maintien de l'équilibre acido-basique, et pourrait également avoir un rôle dans le stockage et le transport du monoxyde d'azote (NO) [33]. D'ailleurs, Cette théorie est très controversée et s'oppose au fait que l'Hb sert de piège à NO dans le sang. Dans l'hypothèse d'une fonction de transport, le

NO se lierait à la Cysb93 de l'HbO<sub>2</sub> et s'en détacherait lors de la désoxygénation, ce qui permet donc une meilleure oxygénation des tissus périphériques par son effet vasodilatateur [27].

### I.1.5 Localisation et organisation des gènes de globine

Les chaînes de globines sont codées par des gènes de globine. Tous les gènes de globines ont une structure similaire composée d'un promoteur, trois fragments codants (exons) et deux séquences intercalaires (introns). L'expression des gènes de globine est régulée par la région de contrôle du locus et la séquence spécifique du promoteur, en amont de la séquence transcrite de chaque gène. Les mutations des gènes de globine peuvent affecter l'expression ou modifier la structure des produits génétiques [34].

D'ailleurs, **deux familles de gènes contrôlent l'expression des chaînes de globine** : le cluster  $\alpha$  et le cluster  $\beta$ . Les gènes sont organisés de 5' en 3' selon leur ordre d'expression au cours du développement [9]. Une coordination très précise existe qui aboutit à une synthèse équivalente des gènes des deux familles  $\alpha$  et  $\beta$  [10].

#### **Le Cluster $\alpha$** : [9, 10,35]

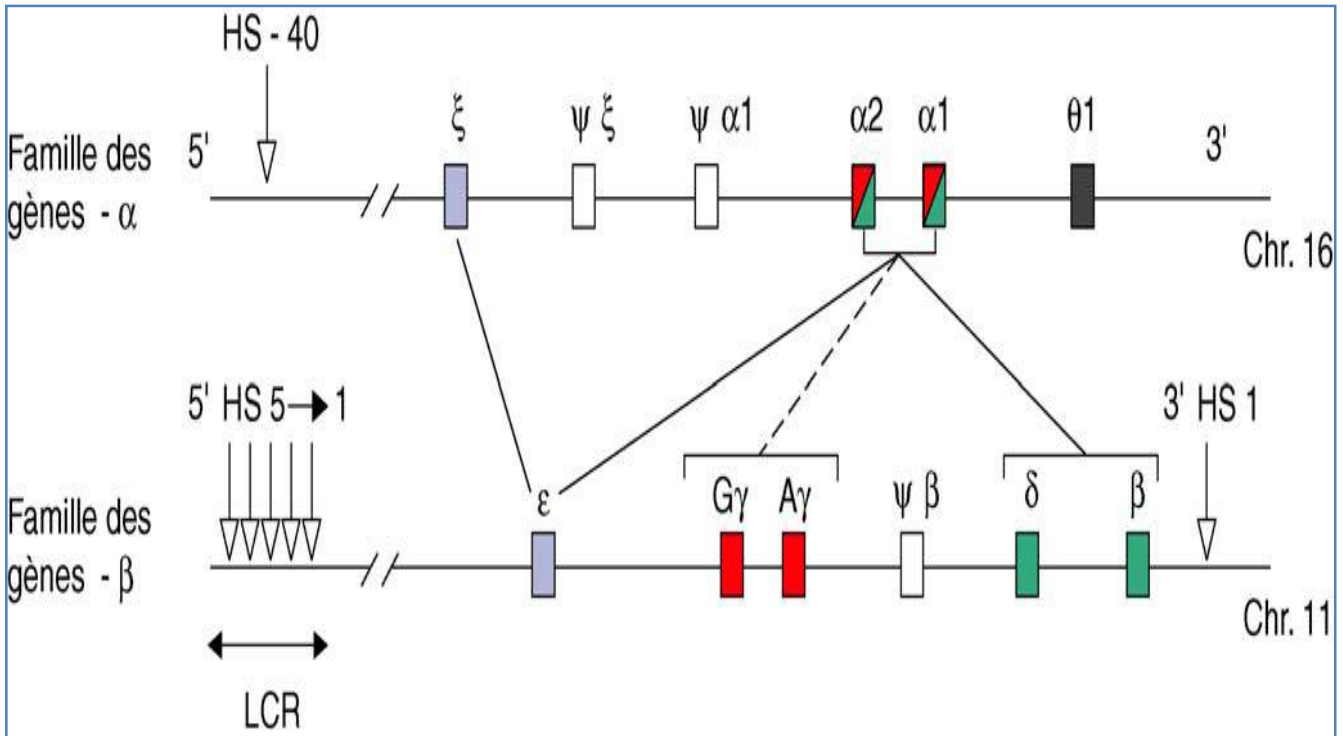
- ~ Il est localisé sur le chromosome 16, proche de la région télomérique (16p13.3),
- ~ Il comporte 3 gènes fonctionnels : un gène embryonnaire  $\zeta$  (HBZ) et 2 gènes exprimés dès la vie fœtale  $\alpha_2$  (HBA<sub>2</sub>) et  $\alpha_1$  (HBA<sub>1</sub>),
- ~ Il comporte aussi 3 pseudo- gènes ( $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha_2$ ,  $\psi\alpha_1$ ), le gène  $\theta$  est transcrit mais non traduit en protéines.
- ~ En amont des gènes  $\alpha_2$  et  $\alpha_1$ , se situent 4 régions non codantes hautement conservées : MCS-R « multispecies conserved sequences » responsables du contrôle de l'expression des gènes de ce cluster. Actuellement, seul le site MCS-R2 (nommé aussi HS-40 : hyper sensitive-40kb région) a été démontré comme étant nécessaire à l'expression des gènes  $\alpha$ .
- ~ Ce cluster est le siège d'une seule transition d'expression de gènes ayant lieu dès la sixième semaine de la vie embryonnaire.

✚ **Le Cluster  $\beta$**  : [9, 10,36]

- ~ Il est localisé sur l'extrémité distale du bras court du chromosome 11(11p15.5),
- ~ Il comporte 5 gènes fonctionnels: un gène embryonnaire  $\epsilon$  ( $HBE_1$ ), deux gènes foetaux  $G\gamma$  et  $A\gamma$  ( $HBG_2$  et  $HBG_1$ ) et deux gènes adultes  $\delta$  et  $\beta$  ( $HBD$  et  $HBB$ ),
- ~ Il comporte aussi un pseudo-gène non fonctionnel  $\psi\beta$ .
- ~ En amont des gènes se trouve une région appelée LCR «locus control region» ayant un rôle essentiel dans le contrôle de l'expression des gènes de ce cluster au cours du développement.
- ~ Ce cluster est le siège de deux commutations consécutives : la première de  $\epsilon$  vers  $\gamma$ , la deuxième est de  $\gamma$  vers  $\delta$  et  $\beta$ .

La figure 53 présente la structure et la localisation chromosomique des **clusters  $\alpha$  et  $\beta$ -globine**.



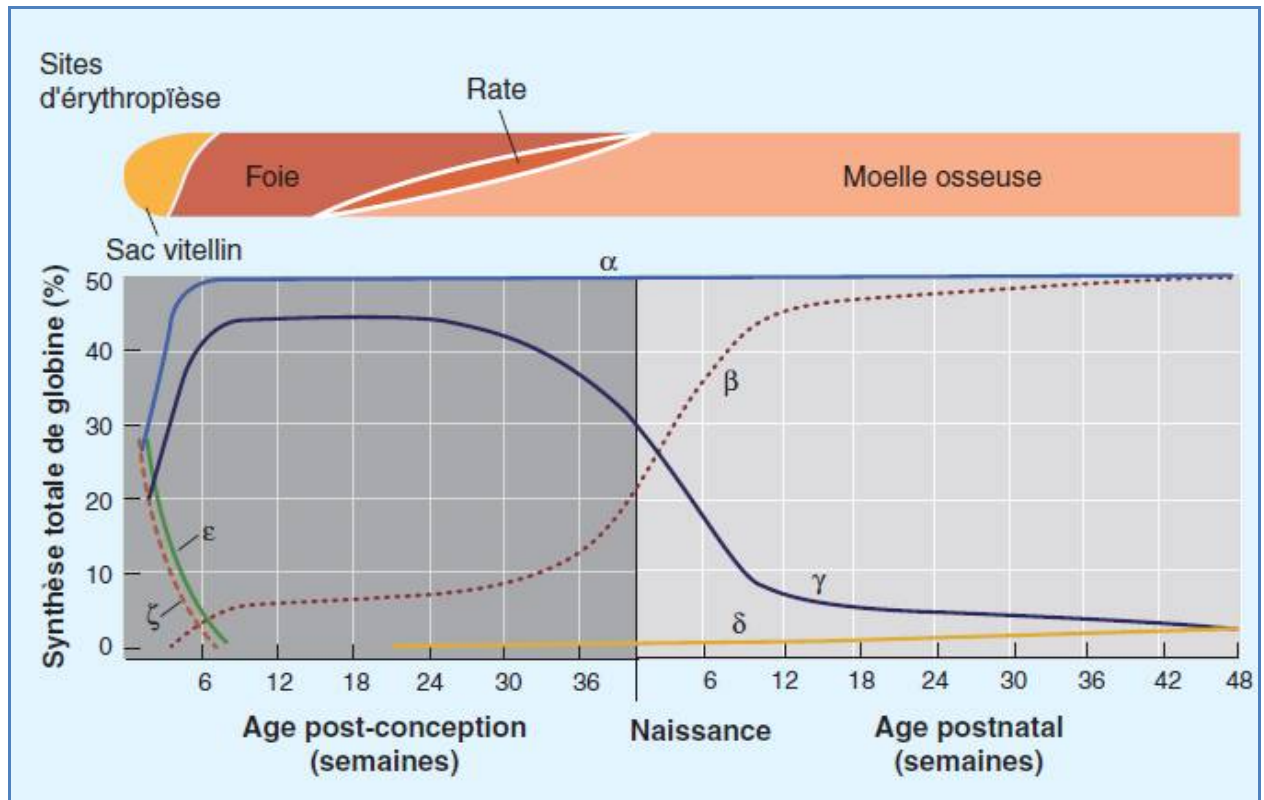


**Figure 53:** Schéma montrant la structure et l'organisation des deux familles de gènes de globine [10].

### I.1.6 Evolution ontogénique des Hb humaines

Chez l'Homme, différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces dernières se différencient par la nature des sous-unités qui les forment. Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des Hb subit deux commutations ou « switch ». La première coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, alors que la deuxième transition a lieu lors du passage de la vie fœtale à la vie adulte (**figure 54**) [27].

Le lieu de l'érythropoïèse change au cours de l'évolution ontogénique. Celle-ci se passe au niveau du sac vitellin pendant la vie embryonnaire, puis au niveau du foie et de la rate durant la vie fœtale, et enfin dans la moelle osseuse dès le second trimestre et pendant la vie adulte (**figure 54**) [37].



**Figure 54:** Schéma montrant les sites d'érythropoïèse et l'expression des gènes de globine au cours de l'évolution ontogénique [38]

Chez l'Homme, Il existe trois types d'Hb normales (Tableau XXV):

✚ Les Hb embryonnaires [9,27] :

Pendant la vie embryonnaire, deux chaînes de la famille  $\alpha$  coexistent :  $\zeta$  apparait la première puis  $\alpha$ . Pareil, il existe deux chaînes de type  $\beta$ :  $\epsilon$  spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes  $\gamma$  ou fœtales. Ces diverses sous-unités permettent la synthèse des trois Hb de l'embryon :

~Hb Gower 1 :  $\zeta_2\epsilon_2$ ,

~Hb Gower 2 :  $\alpha_2\epsilon_2$ ,

~Hb Portland :  $\zeta_2\gamma_2$ .

🚦 L'Hb fœtale [27,30] :

L'Hb fœtale de structure  $\alpha_2\gamma_2$  est le principal constituant de la période fœtale. La synthèse de l'HbF commence dès les stades précoces de la gestation et augmente entre les 8<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> semaines jusqu'à 90 %. Avant la naissance, entre les 32<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaines de gestation, les chaînes  $\gamma$  sont substituées par les chaînes  $\beta$  de l'adulte. D'où la détection à la naissance d'un taux faible d'Hb A.

🚦 Les Hb adultes [27,31] :

Le taux de **l'Hb F à la naissance est de 70-85%**, et celui de **l'Hb A est de 15-30%**. Ce dernier s'élève à 75% vers l'âge de 3 mois. En effet, le profil hémoglobinique adulte est atteint six mois après la naissance, et l'on retrouve :

- ~ **L'Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ )** : Elle représente **plus de 97 %** de la totalité des Hb. Elle est formée de l'Hb A<sub>0</sub> (constituant majeur) et de l'Hb A<sub>1</sub> obtenue par glycation.
- ~ **L'Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ )** : C'est un constituant mineur qui représente **2,2 à 3,2 %** de l'Hb et dont la synthèse débute pendant la vie néonatale.
- ~ **L'Hb F** n'existe plus qu'à l'état de traces (<**1%**).

**Tableau XXV:** Les Hb normales exprimées au cours de la vie [Modifié d'après 30,39]

Période de développement	Types d'Hb exprimés	Proportion des différentes Hb	Chaînes de Globines
Adulte	Hb A Hb A <sub>2</sub> Hb F	97% 2,2-3,2% <1%	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$ $\alpha_2\gamma_2$
À la naissance	Hb F Hb A Hb A <sub>2</sub>	70 - 85% 15 - 30% Traces	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$
Fœtale	Hb F Hb A	80-95% 5-20%	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$
Embryonnaire	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland	-- -- --	$\zeta_2\varepsilon_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$ $\zeta_2\gamma_2$

## I.2 Hémoglobinopathies

Les HbP correspondent aux maladies héréditaires autosomiques récessives les plus fréquentes dans le monde chez l'humain. Par conséquent, deux porteurs (hétérozygotes) généralement sains peuvent voir la forme sévère se manifester chez leurs enfants des deux sexes [34]. Ces enfants ont 25% de risques d'être affectés par la maladie, 50% de risques d'être porteurs et une chance de 25% d'être normaux [40]. Parmi de nombreuses populations, la forte concentration de porteurs est due aux mécanismes de sélection positive dans une zone touchée par le paludisme [34].

Les HbP sont dues aux mutations des séquences codantes, non codantes ou régulatrices des gènes de globine [34]. Elles se divisent en deux grandes catégories [9]:

- ✚ Les **anomalies qualitatives ou de structure**, responsables de la formation des Hb anormales (**variants de l'Hb ou hémogloinoses**).
- ✚ Les **anomalies quantitatives ou de synthèse**, liées à un déficit de synthèse partiel ou total d'une des chaînes de globine. Ce groupe d'anomalies constitue les **thalassémies**.

Certaines pathologies sont composites appartenant aux deux catégories à la fois [17].

### I.2.1 Anomalies qualitatives de l'Hb: Hémoglobinoses

Les anomalies qualitatives ou hémoglobinoses se caractérisent par l'apparition d'une Hb pathologique qui se distingue des Hb normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'Hb. Les affections les plus fréquentes touchent les chaînes polypeptidiques  $\beta$ , plus rarement les chaînes  $\alpha$ , exceptionnellement les chaînes  $\gamma$  ou  $\delta$  [9,17].

Les hémoglobinoses sont liées à des mutations ponctuelles présentes au niveau des exons codants [9]. Ces mutations touchent, pour la plupart, la solubilité de l'Hb, avec parfois diminution de sa stabilité [22]. Les conséquences physiopathologiques des différentes mutations peuvent être inévitablement interprétées selon leur localisation dans la structure de l'Hb (Figure 55) [9].

Les variants les plus fréquemment diagnostiqués, sont ceux qui, suite à des modifications physicochimiques, peuvent être facilement séparés de l'HbA. Ces modifications physicochimiques sont principalement des modifications de charge de surface qui affectent des résidus polaires n'intervenant généralement pas dans une fonction majeure de l'Hb, sauf le cas de l'Hb S, responsable d'une modification de la solubilité de l'Hb [9,12].

Les variants cliniquement importants par ordre de fréquence sont : Hb S, Hb C, Hb E, Hb D-Punjab et HbO-Arab. Ce sont les Hb S, C et E qui représentent à l'échelle mondiale des problèmes de santé publique [9,12].

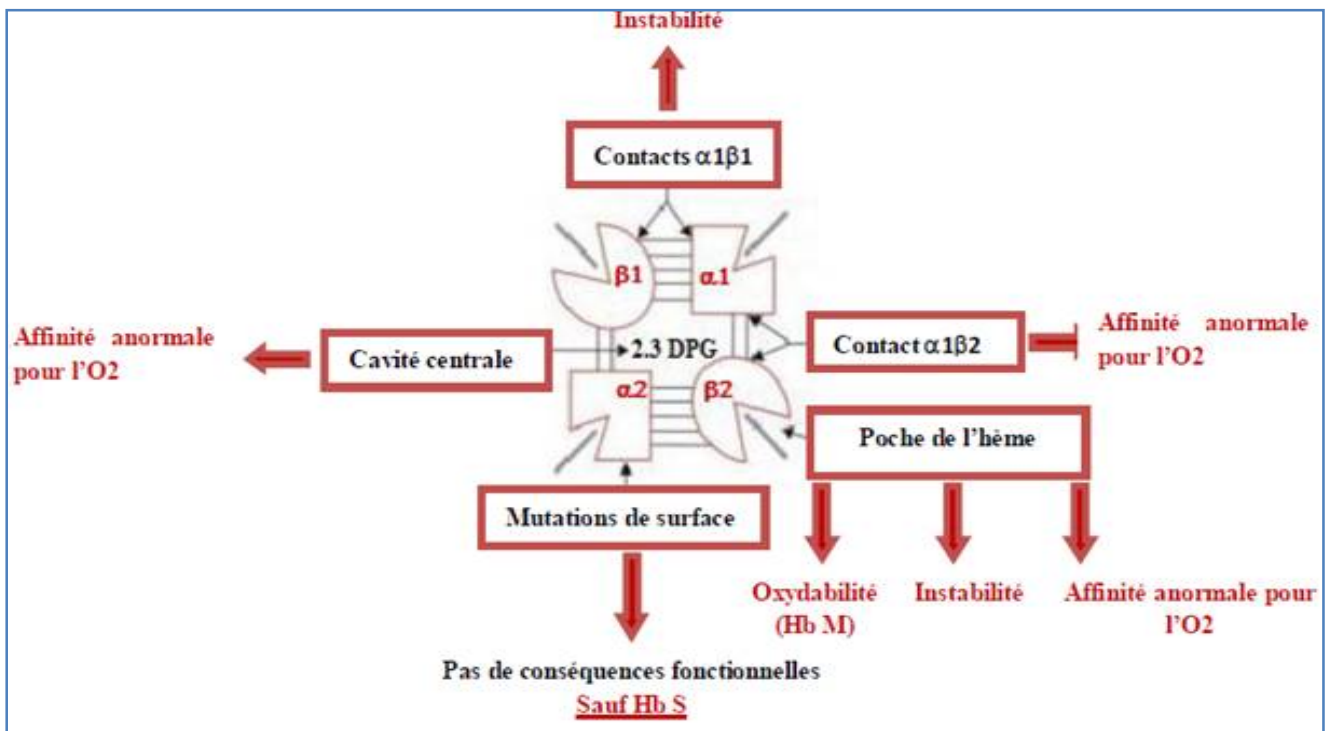
La situation est différente lorsque la mutation touche des résidus situés à l'intérieur de la molécule, celle-ci est à l'origine des troubles de la stabilité ou de la fonction oxyphorique de l'hémoglobine [10,41]. Des signes hématologiques spécifiques se manifestent en fonction de la localisation de la mutation [10]. On cite: [9,10]

- ~ Les mutations de la poche de l'hème : Elles provoquent une modification de l'affinité pour l'O<sub>2</sub> voire une Hb instable en cas de perte de l'hème et dans le cas des Hb M, où le fer de l'hème est oxydé (Fe<sup>3+</sup>). La modification des propriétés spectrales de l'Hb est caractérisée cliniquement par une cyanose.

- ~ Les mutations des zones de contact : Elles sont à l'origine d'Hb instable au niveau de  $\alpha_1\beta_1$ , et d'Hb à affinité modifiée pour l'O<sub>2</sub> au niveau des zones contacts entre chaînes  $\alpha_1\beta_2$  ou  $\alpha_2\beta_1$ .
- ~ Les mutations de la cavité centrale : Elles peuvent toucher les sites de fixation du 2,3-DPG, donnant de variant avec affinité augmentée pour l'O<sub>2</sub>.

Dans certains cas particuliers, la mutation ponctuelle induit un raccourcissement ou un allongement de la chaîne polypeptidique, ceci est à l'origine des mutants à chaîne allongée (Hb Constant Spring, Hb Seal Rock, Hb Koya Dora...) [10, 41]. Dans de rares cas, l'HbP est due à une fusion de gènes par un crossing-over inégal entre les gènes  $\delta$  et  $\beta$  (Hb Lepore, anti-Lepore, Kenya) [10].

La figure 55 montre la topographie des mutations sur le tétramère de globine.



**Figure 55:** Schéma montrant la topographie des mutations sur le tétramère de globine [42]

## Anomalies quantitatives de l'Hb : Thalassémies

Elles correspondent à un groupe hétérogène d'anomalies moléculaires ayant en commun un défaut de synthèse d'une des chaînes de globine. Selon la chaîne insuffisamment synthétisée, on distingue les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\delta\beta$ -,  $\gamma\delta\beta$ -thalassémies [9, 43].

Le défaut de synthèse peut être total ou partiel, on distingue les formes dites « + » où la protéine est synthétisée en quantité limitée, et les formes « 0 » où le gène atteint ne permet aucune synthèse [44].

Ces anomalies sont à l'origine d'un déséquilibre de synthèse avec accumulation de chaînes non appariées responsable de dysérythropoïèse. Un mécanisme permet la compensation de la synthèse insuffisante par production accrue des autres chaînes polypeptidiques [9, 45].

Nous nous intéressons dans cette partie principalement aux anomalies les plus fréquentes et à celles, même rares, qui posent un problème diagnostique.

Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -thalassémies, et même les  $\delta\beta$ -thalassémies sont des anomalies fréquentes qui posent dans certains pays des problèmes de santé publique sévères [9,

10].

La présentation clinique des thalassémies est très hétérogène, allant de l'absence de manifestation à l'anémie profonde et létale dans les premières années de vie. Elles peuvent être classées en trois formes différentes (Tableau XXVI). Le dépistage des porteurs hétérozygotes est primordial en vue d'informer du risque d'avoir un enfant homozygote malade [44].

**Tableau XXVI:**Principaux caractères des différentes formes de thalassémies

[Modifié d'après 44]

	Tableau clinique	Anomalies moléculaires
Thalassémies mineures ou trait thalassémique	Généralement pas de traduction clinique	- $\beta$ -thalassémies - $\delta\beta$ -thalassémies hétérozygotes - $\alpha$ -thalassémies (1 ou 2 gènes $\alpha$ non fonctionnels)
Thalassémies majeures	- Des degrés variables d'hémolyse sévère, érythropoïèse inefficace et surcharge en fer - Des transfusions sanguines régulières sont nécessaires	- Deux gènes $\beta$ sont atteints par une lésion thalassémique grave
Thalassémies intermédiaires	- Expression clinique et hématologique plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans atteindre celle d'une thalassémie majeure - Transfusions sanguines exceptionnelles mais le sujet est exposé à de nombreuses complications liées à la dysérythropoïèse	- homozygoties ou hétérozygoties composites pour des mutations avec synthèse réduite des deux chaînes $\beta$ - hémoglobinoses H (3 gènes $\alpha$ non fonctionnels)

### 1.2.1.1 $\beta$ -thalassémies

Schématiquement, on peut distinguer 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques selon la quantité et/ou la stabilité des chaînes  $\beta$ -globine résiduelles synthétisées:[38]

- ✚ Allèles  $\beta^0$ -thalassémiques : aucune synthèse résiduelle de chaîne  $\beta$ -globine ;
- ✚ Allèles  $\beta^+$ -thalassémiques : la synthèse de chaînes  $\beta$ -globine atteint est diminuée mais pas inexistante. Lorsque la diminution de synthèse est très faible, on parle d'allèle  $\beta^{++}$ -thalassémique ;
- ✚ Allèles  $\beta$ -thalassémiques dominants ( $\beta^{\text{dom}}$ ) : synthèse de chaînes  $\beta$ -globine mais ces dernières sont tronquées, allongées ou de séquence anormale en ce qui concerne la composition en acides aminés. Elles ne peuvent pas s'associer avec les chaînes  $\alpha$ -globine en tétramères.

Les progrès de la génétique ont permis de mettre en évidence que les anomalies  $\beta$ -



thalassémiques sont liées pour plus de 90% à des mutations ponctuelles et des micro-insertions ou des micro-délétions (<3 bases généralement) qui touchent l'ensemble du gène [1,38]. Cependant, les 10 % restants sont constitués par des délétions larges emportant une partie ou tout le locus HBB ou le locus control région (LCR) de la famille  $\beta$ -globine [38].

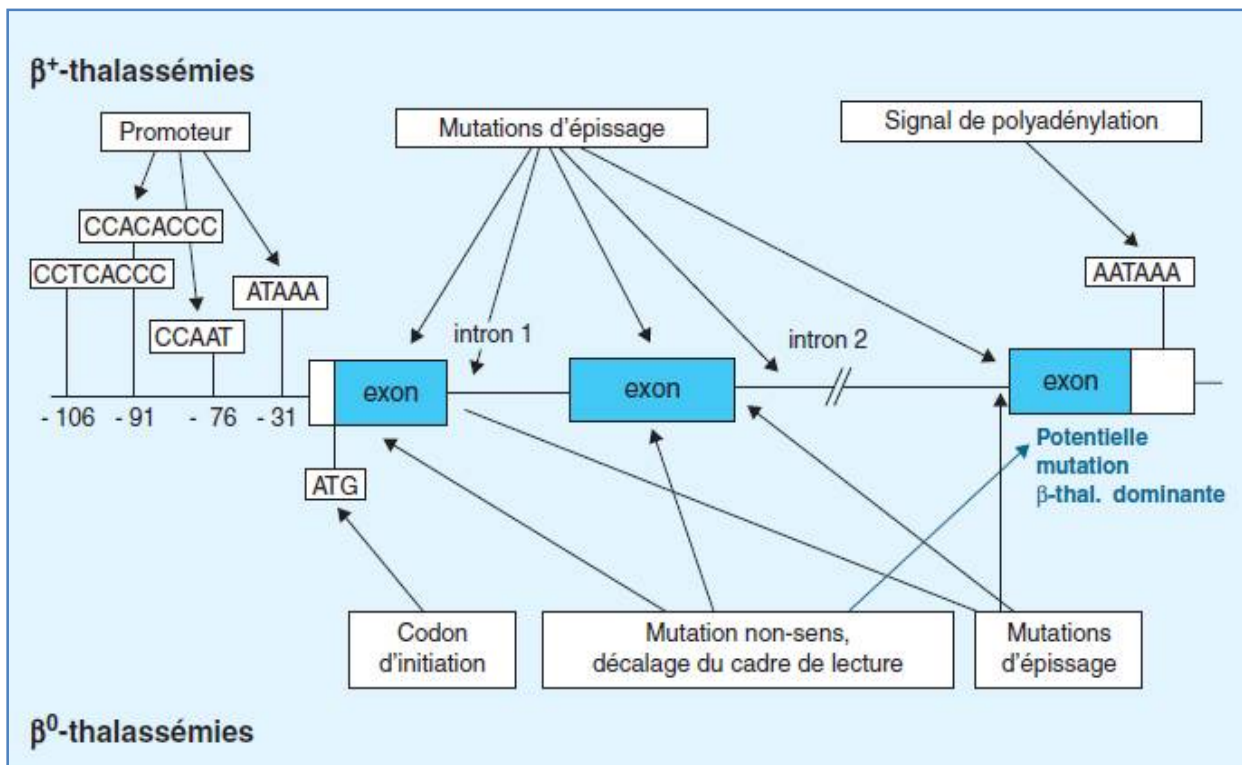
Les mutations ponctuelles du gène HBB responsables des 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques selon leur localisation sont représentées dans la figure 56 [1, 9,38].

✚ Les mutations  $\beta^0$ , les plus sévères, touchent :

- ~ Les sites consensus d'épissage GT et AG ;
- ~ Les mutations non-sens entraînant un arrêt de la traduction ;
- ~ Les mutations par insertion ou délétion d'un ou deux nucléotides qui entraînent un décalage du cadre de lecture avec apparition d'un codon non-sens en aval ;
- ~ Les rares mutations du codon d'initiation.

✚ Pour les mutations  $\beta^+$ , elles sont localisées au niveau des séquences promotrices du gène HBB et provoquent une moindre fixation des facteurs de transcription. À cela s'ajoutent des mutations introniques qui forment des sites alternatifs d'épissage et diminuent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'abolir totalement, de même que des mutations au niveau de la région 3'-UTR affectant l'addition de la queue poly-A à l'ARNm épissé [38].

✚ Quant aux mutations  $\beta$ -thalassémiques dominantes, elles s'agissent de mutations faux-sens au niveau de l'exon 3 du gène HBB. Ces dernières sont relativement rares mais très importantes à diagnostiquer en raison de la composante hémolytique associée [38] (Figure56).



**Figure 56:** Schéma illustrant les différents types de mutations responsables de β-thalassémies [38]

### 1.2.1.2 α-thalassémies

Les α-thalassémies sont fréquentes à l'échelon mondial, principalement dans le sud-est asiatique et sur le pourtour du bassin méditerranéen [12]. Deux éléments physiologiques permettent de comprendre la pathologie de type α-thalassémique. D'une part, le sujet normal possède quatre gènes α fonctionnels, deux gènes α (α<sub>1</sub> et α<sub>2</sub>) sur chaque chromosome. D'autre part, les gènes α sont habituellement exprimés dès la vie fœtale [1, 43].

Les α-thalassémies sont habituellement dues à des délétions. L'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes α va se manifester par des tableaux cliniques différents [44, 46]. On distingue deux principaux types : les α<sup>0</sup>- et les α<sup>+</sup>-thalassémies. Dans les α<sup>0</sup>-thalassémies, qui sont essentiellement délétionnelles, la délétion abolit complètement l'expression des deux gènes α situés sur un même chromosome 16. Pourtant, les α<sup>+</sup>-thalassémies résultent d'une mutation ponctuelle ou une délétion qui abolit ou diminue l'expression d'un des deux gènes α [47].

Le phénotype des  $\alpha$ -thalassémies est de sévérité proportionnelle au nombre de gènes altérés. Ainsi, nous pouvons distinguer quatre cas de figures (Tableau XXVII) [46]. En effet, l'inactivation d'un ou de deux gènes  $\alpha$  est cliniquement asymptomatique [44]. La délétion de trois gènes  $\alpha$  est responsable d'une hémoglobinose H dite délétionnelle. Les chaînes non- $\alpha$  en excès s'apparient, sous forme d'Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) à la naissance et de tétramères  $\beta_4$  (Hb H) au fur et à mesure que les chaînes  $\beta$  se substituent aux chaînes  $\gamma$  [9,43]. Ces tétramères sont solubles, inaptes à la transition allostérique et donc à la fonction oxyphorique, et responsables d'une destruction périphérique de cellules matures [1].

La délétion de quatre gènes  $\alpha$  est létale. Les fœtus  $\alpha^0$ -thalassémiques homozygotes survivent au-delà du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse grâce à la présence en petites quantités d'Hb embryonnaires, mais décèdent le plus souvent avant la fin de la grossesse ou juste après la naissance dans un tableau d'anasarque foetoplacentaire (hydrops fœtal) [1,43]. Il apparaît primordial de prévenir la survenue de ces formes par un conseil génétique et un diagnostic prénatal [44].

**Tableau XXVII:** Principales caractéristiques génétiques, cliniques et biologiques des  $\alpha$ -thalassémies [44]

Nombre de gènes $\alpha$ atteints (■)	Désignation	Tableau clinique	Tableau biologique	
			Hémogramme	Étude de l'Hb
1 ■ ■ ■ ■	$\alpha^+$ -thalassémie (- $\alpha$ / $\alpha$ )	Asymptomatique : thalassémie mineure	Variable : normal ou discrète microcytose	- 1 % d'Hb Bart's à la naissance - Normale chez l'adulte
2 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	$\alpha^0$ -thalassémie hétérozygote (--/ $\alpha$ )	Bien tolérée : thalassémie mineure	Pseudo-polyglobulie microcytaire hypochrome	- 5 à 10 % d'Hb Bart's à la naissance
	$\alpha^+$ -thalassémie homozygote (- $\alpha$ -/ $\alpha$ )		Microcytose ± discrète anémie	- Normale chez l'adulte (HbA <sub>2</sub> parfois diminuée)
3 ■ ■ ■ ■	Hémoglobinose H (- $\alpha$ -/- par exemple)	Plus ou moins bien tolérée : thalassémie intermédiaire	Anémie hémolytique avec microcytose et hypochromie	- 20 à 40 % d'Hb Bart's à la naissance - 1 % 40 d'Hb H chez l'adulte - HbA <sub>2</sub> diminuée, entre 1 et 2 % - HbF parfois augmentée, 1 à 3 %
4 ■ ■ ■ ■	$\alpha^0$ -thalassémie homozygote (--/-)	Mort fœtale <i>in utero</i> dans un tableau d'hydrops fœtal avec anasarque foetoplacentaire	-	Étude moléculaire indispensable

### *1.2.1.3 $\delta\beta$ -thalassémies*

C'est une forme de  $\beta$ -thalassémie marquée par une synthèse diminuée ou nulle des chaînes  $\delta$  et  $\beta$  globine et par une augmentation compensatoire de l'Hb F. La forme hétérozygote est cliniquement asymptomatique, sur le plan biologique une polyglobulie hypochrome microcytaire est notée. Quelques formes homozygotes présentent une clinique de thalassémie intermédiaire. Pour la double hétérozygotie  $\beta$ - $\delta\beta$  thalassémie, le tableau clinique est comparable à celui d'une thalassémie intermédiaire, rarement de thalassémie majeure. Les particularités hémoglobiniques de telles associations et l'examen des parents permettent généralement de préciser le diagnostic [44, 45].

## **I.3 Recommandations pour une meilleure étude d'une anomalie de l'Hb au laboratoire de biologie médicale**

Le laboratoire de biologie médicale joue un rôle primordial dans le diagnostic phénotypique des HbP. Pour que ce diagnostic soit de qualité, une procédure méthodologique et un rendu des résultats optimisés doivent être mis en œuvre. De ce fait, nous tenons à souligner l'importance de ces recommandations pour une meilleure étude de l'Hb par le biologiste. Cela permettra d'établir un diagnostic correct et précis et de disposer par la suite de données épidémiologiques fiables [1,11, 12, 13, 34, 41, 44,48].

Ces recommandations sont présentées ci-après :

**~L'utilisation de deux ou trois techniques au minimum doit être la règle** pour le diagnostic d'une HbP au laboratoire. La pratique d'une seule technique n'est pas recommandable car un profil normal, quelque soit le système utilisé, ne permet pas d'éliminer un mutant de l'Hb.

**~L'étude de l'Hb exige le recours à différentes techniques de séparation et de quantification des fractions de l'Hb.** La technique de première intention doit permettre impérativement une quantification fiable des fractions mineures (Hb A<sub>2</sub> et Hb F). Il est donc recommandé d'utiliser comme **premier test la Chromatographie Liquide à Haute**

**Performance par échange de cations ou l'électrophorèse capillaire.** Les deux autres tests phénotypiques seront choisis parmi les suivants : électrophorèse de l'Hb à pH alcalin ou acide, focalisation isoélectrique, test d'Itano ou CLHP en phase inverse des chaînes de globine. L'objectif principal est de caractériser de façon certaine les variants les plus fréquemment retrouvés en pratique clinique (Hb S, Hb C et Hb E) et de permettre le dépistage d'un mutant rare de l'hémoglobine non révélé par la première technique. Il est à noter que le taux du variant doit orienter vers un éventuel syndrome thalassémique associé.

~**Le test de falciformation devrait être utilisé pour confirmer le variant Hb S et le test des corps d'inclusion pour l'Hb H peut être utilisé pour confirmer que le patient est porteur de l' $\alpha^0$ -thalassémie.**

~L'HbA<sub>2</sub> peut être sous-estimée en raison d'un variant  $\alpha$ , d'un variant  $\delta$  ou d'une  $\delta$ -thalassémie. D'ailleurs, les variants de la chaîne  $\delta$  sont fréquents mais ne donnent pas de signes cliniques. **Il est essentiel de les détecter pour pouvoir interpréter la valeur de l'Hb A<sub>2</sub> en prenant la somme de l'HbA<sub>2</sub> et de l'Hb A<sub>2</sub> mutée pour le diagnostic de  $\beta$ -thalassémie.** En cas de  $\delta$ -thalassémie, la valeur d'Hb A<sub>2</sub> correspond à la moitié de la valeur attendue pour la forme hétérozygote et elle est nulle pour la forme homozygote ou hétérozygote composite.

~La demande d'étude de l'Hb doit comporter des renseignements cliniques précis et pertinents, incluant notamment **l'origine ethnique du patient, les antécédents familiaux d'HbP, la notion de consanguinité et les éventuels signes cliniques.** L'âge du patient constitue un élément clé dans le diagnostic d'une HbP. En effet, Le profil hémoglobinique adulte est atteint à partir de deux ans et le diagnostic des  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes est délicat avant cet âge. Au contraire le diagnostic des  $\alpha$ -thalassémies est plus aisé en période néonatale, l'Hb Bart's (tétramère  $\gamma_4$ ) étant présente dès qu'un gène  $\alpha$  est touché.

~**Le statut transfusionnel** doit impérativement être signalé. D'ailleurs, toute transfusion sanguine datant de moins de trois mois peut fausser l'interprétation des résultats.

~Le biologiste doit impérativement disposer des **données hématologiques, notamment les paramètres érythrocytaires (GR, Hb, VGM, TCMH) et le frottis sanguin** qui permet d'étudier la morphologie des hématies. Pour cela, un hémogramme récent doit être disponible au moment de l'interprétation avec, idéalement, le taux de réticulocytes.

~**Les données biochimiques (ferritine, CRP, bilirubine, haptoglobine et LDH) sont également indispensables** pour une meilleure interprétation des résultats. **Le bilan martial est aussi nécessaire** pour l'interprétation du taux de certaines fractions comme l'Hb A<sub>2</sub>. En cas d'une carence martiale, une deuxième électrophorèse d'Hb devrait être demandée après correction de la carence si persistance de la microcytose.

~Le statut en folates et en vitamine B<sub>12</sub> est parfois nécessaire pour compléter l'interprétation du résultat.

~L'interprétation d'un profil montrant des taux d'Hb A<sub>2</sub> et d'Hb F normaux doit prendre en compte l'origine ethnique, le contexte familial, clinique, biologique et transfusionnel du patient.

~**La caractérisation moléculaire d'une anomalie de l'Hb** est habituellement indispensable en cas d'un phénotype complexe ou d'un diagnostic prénatal de drépanocytose ou de  $\alpha$ - ou  $\beta$ -thalassémie. Dans ce cas, le prélèvement devrait être envoyé avec toutes les données cliniques et biologiques à un laboratoire de référence pour la réalisation des examens appropriés, après consentement éclairé du patient.

## II. DISCUSSION DES RESULTATS

### II.1 Aspect épidémiologique et clinique

#### II.1.1 Répartition des HbP

##### II.1.1.1 Origine géographique

A l'échelle mondiale, 7% de la population étant porteurs des HbP. Elles représentent les maladies monogéniques les plus fréquentes et l'un des principaux problèmes de santé dans le monde. Elles sont principalement originaires de la région méditerranéenne, de grandes parties de l'Afrique et de l'Asie. La migration internationale est responsable de leur dissémination partout dans le monde [49].

Plus de 70% des troubles de l'Hb à l'échelle mondiale sont localisés en Afrique. L'incidence des HbP est estimée à **10,78 pour mille naissances**. L'Afrique du Nord est bien concernée par ces affections, la fréquence de celles-ci est d'environ 3,50% en Algérie, 4,48% en Tunisie, 14,13% en Lybie, 16,60% en Mauritanie et 2,61% au Maroc [50].

En Sud-est asiatique, la prévalence des porteurs de gènes mutants d'Hb varie de 5 à 40% et peut atteindre jusqu'à 70% de la population dans certaines régions [49].

En Europe, la prévalence des HbP varie selon les régions, elle est de 6 à 7% en Grèce, 7 à 9% en Italie et de 7 à 10% en Turquie. Cependant, la fréquence est plus basse en France, Espagne, Allemagne et en Portugal. Elle atteint 0.5 à 1% pour la population indigène, et 5% pour les immigrants [49].

Le tableau XXVIII présente la distribution générale des hémoglobinoopathies en fonction des données de la littérature [11, 43,51]. Cette répartition concorde les résultats de notre étude et affirme que notre pays est concerné par la plupart de ces affections héréditaires. Ceci est lié à la localisation géographique du Maroc et aux origines ethniques de sa population. De plus, les mariages consanguins est une pratique courante dans notre culture qui favorise l'expansion de ces affections héréditaires.

**Tableau XXVIII:**Répartition géographique des principales anomalies de l'Hb  
selon la littérature [11, 43,51]

Génotype	Répartition géographique	
Syndromes drépanocytaires graves	Hb S/S	Afrique, Antilles, Amérique du nord et du sud(Brésil), Maghreb, Grèce, Moyen orient, Inde
	Hb S/C	Afrique, Antilles
	Hb S/D	Afrique
	Hb S/O-Arab	Afrique
	Hb S/ $\beta^0$ -thalassémie	Afrique
	Hb S/ $\beta^+$ -thalassémie	Afrique
HbP peu ou asymptomatiques	Hb O/O-Arab	Balkans, Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Afrique, Antilles
	Hb C/C	Afrique
	Hb E/E	Asie
	Hb A/S Hb A/C	Afrique, Antilles
	Hb A/E	Asie
Syndromes thalassémiques majeurs	$\beta^0$ -thalassémie homozygote (Maladie ou anémie de Cooley)	Bassin méditerranéen, Asie du sud et de l'est Moyen Orient
	$\alpha$ -thalassémie 4 gènes atteints --/--	Asie du Sud Est, chine
Thalassémies intermédiaires	thalassémie 3 gènes atteints $\alpha$ -/-- (Hb H) Constant Spring	Asie du Sud Est, chine, Bassin méditerranéen
	$\beta^+$ -thalassémie homozygote	Afrique
	Hb E/ $\beta$ thalassémie	Asie
Thalassémies mineures	$\alpha_+$ -thalassémie homozygote ( $\alpha$ -/ $\alpha\alpha$ )	Afrique équatoriale, Antilles, Asie du Sud Est, Bassin Méditerranéen
	$\alpha_0$ -thalassémie hétérozygote (--/ $\alpha\alpha$ )	
	$\alpha_+$ -thalassémie hétérozygote ( $\alpha\alpha$ -/ $\alpha$ )	
	$\beta$ -thalassémie hétérozygote	Bassin méditerranéen, Asie du sud et de l'est Moyen Orient, Afrique de l'Ouest Antilles
	Hb Lepore hétérozygote	Bassin méditerranéen



Dans la série étudiée (N=640), nous notons la prédominance des cas originaires de Rabat-Salé-Kénitra (52%), les autres régions ont présenté des pourcentages moindres. Ce résultat s'accorde avec celui retrouvé dans d'autres études marocaines [52,53].

A propos des cas d'HbP originaire de l'Afrique subsaharienne (11%), ils ne seront pas discutés vu leur faible effectif et la nature aléatoire de recrutement des cas.

### *II.1.1.2 Sexe et Âge*

La transmission des HbP prévoit une fréquence égale parmi les deux sexes [54]. Les cas répertoriés dans notre étude étaient répartis de façon presque égale entre les deux sexes avec un sex-ratio H/F de 1,03.

Ce résultat se rapproche de celui de l'étude d'Alaoui et al [55]. Une prédominance masculine a été rapportée dans l'étude de Djeddi et Benameur [56] et celle de Buch et al [57]. Tandis qu'une prédominance féminine a été marquée dans la série de Dahmani et al [52] et Shabbir et al [58].

Les résultats rapportés dans la littérature sont présentés dans le tableau XXIX. Cette discordance entre les séries pourrait être due au mode de recrutement des malades ou à l'effectif qui diffère d'une étude à l'autre.

**Tableau XXIX:** Distribution des cas d'HbP selon le sexe dans les séries de la littérature

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>sexe masculin (%)</b>	<b>sexe féminin (%)</b>	<b>Sex- ratio (H/F)</b>
Buch et al [57] 2016 (n=175)	Inde	61%	39%	1,5
Shabbir et al [58] 2016 (n=935)	Pakistan	42,5	57,3%	0,7
Dahmani et al [52] 2017 (n=275)	Maroc (Kénitra)	47,2%	52,8%	0,9
Djeddi et Benameur [56] 2017 (N=69, n=21)	Algérie	52,4%	47,6%	1,1
Alaoui et al [55] 2020 (N=12000, n=440)	Maroc (Larache)	-	-	1,01
Notre étude 2020 (n=640)	Maroc (Rabat, HMIMV)	51%	49%	1,03

N : effectif global, n : cas d'HbP

Comme il a été signalé dans la partie résultats du présent travail, l'âge au moment du diagnostic des cas d'Hb varie entre 2ans et 95 ans, la moyenne est de 43,53  $\pm$ 20,37ans. La répartition de nos sujets selon les tranches d'âge montre une nette prédominance des adultes par rapport aux enfants. Ce résultat ne s'accorde pas avec celui retrouvé dans les études [52, 54, 56, 57,58] (Tableau XXX).

Cette différence pourrait être due au mode de recrutement des patients, aux circonstances de diagnostic, et même à l'effectif variable entre les études. Dans la présente étude, le diagnostic d'une HbP a été effectué soit de manière fortuite, dans le cadre de la prise en charge d'une autre pathologie ou devant un contexte clinico-biologique en faveur d'une anomalie de l'Hb.

**Tableau XXX:**Résultats des différentes séries concernant l'âge du diagnostic des HbP

Auteurs	Pays	Age moyen (ans)
Buch et al [57] 2016 (n=175)	Inde	20-30
Shabbir et al [58] 2016 (n=935)	Pakistan	15,1
Dahmani et al [52] 2017 (n=275)	Maroc (Kenitra)	14
Djeddi et Benameur [56] 2017 (N=69, n=21)	Algérie (Tlemcen)	35,45
LAANAIT. R [54] 2018 (n=84)	Maroc (Marrakech)	37
Notre étude 2020 (n=640)	Maroc (Rabat, HMIMV)	43,53

Il est à noter qu'Il n'a pas été procédé à un dépistage systématique de ce type d'anomalies dans une population cible (dépistage néonatal non encore obligatoire au Maroc), dans les centres médicaux (centres de transfusion par exemple) ou encore dans certaines ethnies réputées porteuses de ce type de désordres génétiques comme dans la majorité des autres études. Nous signalons également la polyvalence de notre établissement où prédomine particulièrement des spécialités médicales intéressant le patient adulte.

Par ailleurs, le Maroc ne dispose pas encore de registre permettant de répertorier les cas d'HbP. Ce qui rend la comparaison avec les autres études nationales difficile à propos de l'âge, le sexe et l'origine ethnique des malades.

#### *II.1.1.3 Motif de prescription de l'étude de l'Hb*

Dans la présente série, nous notons que 35,3% des cas répertoriés ne présentent pas de signes cliniques. La détection d'une HbP chez ces sujets a été réalisée lors du dosage de l'HbA<sub>1</sub>C pour le suivi du diabète sucré.

Les principaux motifs de prescription de l'étude de l'Hb chez le reste des cas sont dominés par les anomalies biologiques (66%). Le syndrome anémique et autres signes cliniques constituent également des motifs révélateurs de ces anomalies. Cette symptomatologie s'explique, inévitablement par le mécanisme physiopathologique de chaque groupe étiologique, ceci sera évoqué ultérieurement.

#### *II.1.1.4 Diagnostic étiologique*

Dans notre série, la répartition des cas d'HbP selon le diagnostic étiologique révèle une prédominance des anomalies qualitatives (78,6%) par rapport aux anomalies quantitatives de l'Hb (21,4%). Ce résultat sembe concordé avec les études [52, 59,60] (Tableau XXXI).

En revanche, d'autres études [54, 57,58] ont montré une prédominance des anomalies quantitatives de l'Hb (Tableau XXXI).

Dans le présent travail, nous notons la **prédominance de l'hémoglobinoase S** (41,10%) et de **l'hémoglobinoase C** (30,30%). Ce résultat concorde bien avec celui d'une étude nigérienne [61] et d'une étude menée au Burkina Faso [62].

De plus, notre série montre un nombre légèrement élevé des cas de  $\beta$ -thalassémie (18,30%).

Dans les paragraphes qui suivront, nous allons décrire particulièrement ces trois types d'HbP, les autres anomalies de l'Hb ne seront que brièvement abordées.

**Tableau XXXI:**Répartition des cas d'HbP en fonction du diagnostic étiologique dans les séries de la littérature

Auteurs	Pays	Anomalies qualitatives (%)	Anomalies quantitatives (%)
Dahmani et al [52] 2017 (n=275)	Maroc (Kenitra)	95,3	4,7
S. Y. Ariyurek et al [59] 2016 (N : 8135, n=1382)	Turquie	59,7	40
Belhadi. K [60] 2010 (N : 115, n=50)	Algérie (Batna)	56	44
LAANAÏT. R [54] 2018 (n=84)	Maroc (Marrakech)	25	75
Shabbir et al [58] 2016 (N : 2731, n=935)	Pakistan	23,5	75,9
Buch et al [57] 2016 (N : 3465, n=175)	Inde	12,5	87,2
Notre étude 2020 (n=640)	Maroc (Rabat, HMIMV)	78,6	21,4

N : effectif global, n : cas d'HbP

#### **II.1.1.4.1 Drépanocytose**

##### *II.1.1.4.1.1 Distribution selon l'origine géographique*

Dans le présent travail, nous notons la prédominance des cas originaires de la région de Rabat-Salé-Kénitra (56%). Ce résultat rejoint celui des études nationales [31, 63, 64] qui ont montré que le Nord-Ouest Marocain rassemble un nombre élevé de cas de drépanocytose.

À l'échelle internationale, la drépanocytose ou l'hémoglobinose S semble être l'anomalie génétique la plus répandue. Elle est devenue ubiquitaire grâce aux flux migratoires [65].

La drépanocytose est une maladie de la race noire avec deux foyers majeurs d'origine : l'Afrique subsaharienne d'une part, en effet 25% des cas répertoriés dans la présente étude proviennent de cette région, et un arc arabo-indien d'autre part. Elle est présente en Afrique noire, aux Antilles, en Amérique (Etats-Unis, Brésil), à Madagascar, dans les pays du Maghreb, dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite, dans le sous-continent indien, et dans le Bassin méditerranéen [17].

La zone de prévalence drépanocytaire africaine correspond à la ceinture sicklémiq (Sickle belt) et coïncide avec celle d'infestation par le plasmodium falciparum [31]. La prévalence élevée en zone impaludée repose certainement sur le taux de survie plus favorable des porteurs hétérozygotes qui sont mieux protégés contre les évolutions fatales de l'infection paludéenne [66].

Selon les estimations de l’OMS, près de 120 millions de personnes sont porteuses de gène drépanocytaire dans le monde [51]. Chaque année, plus de 500 000 enfants drépanocytaires naissent, dont 300 000 en Afrique dont la moitié meurent avant l’âge de 5 ans [17].

Par ailleurs, elle constitue un problème majeur de santé publique en Afrique noire où la prévalence du trait drépanocytaire est très augmentée, allant de 15 à 25 % en Afrique centrale et de l’Ouest. La prévalence du trait drépanocytaire est de 10 à 12 % dans les départements d’outre-mer d’Amérique et de 1 à 15 % dans les régions méditerranéennes [17,68]. La prévalence du trait en Europe est estimée à environ 1/850. En France métropolitaine, l’Île-de-France est la région de prédominance avec 1/892 nouveau-nés atteints [68].

Au Maghreb, la prévalence du trait drépanocytaire varie d'un pays à l'autre. Elle est de 0,8% à 3,5 % en Algérie, 4,51 % en Lybie, 1,89 % en Tunisie, et 1,2 % au Maroc [61].

Dans le présent travail, la prévalence des sujets drépanocytaires est de 41,1% (n=263/640) dont 88,5% hétérozygotes A/S (n=216), 6,6% homozygotes S/S (n=16) et 4,9% hétérozygotes composites (n=12) répartis comme suit

- S/C : 8cas,
- S/ $\beta^+$ -thal : 3cas,
- et 1cas S/O-Arab).

En effet, la prévalence élevée de la forme A/S a été également rapportée dans d'autres séries [31, 52, 55,70]. Elle est d'environ 2 % à l'échelle mondiale, et peut atteindre 25 à 30 % de la population de certaines zones d'Afrique intertropicale [71].

#### II.1.1.4.1.2 Distribution selon le sexe et l'âge

La présente étude montre une prédominance masculine de 54% (n=142) contre 46% du sexe féminin (n=121), soit un sex-ratio H/F de 1,17. Ce résultat est en concordance avec les données de la littérature [54, 58, 72]. Alors qu'une prédominance féminine a été marquée dans la série [73] (XXXII).

**Tableau XXXII:** Résultats de la distribution des patients drépanocytaires selon le sexe dans la littérature

Auteurs/Pays	Sex-ratio (H/F)
Laanait. R [54]. Maroc, Marrakech /2018	2
Hafiani et al [72]. Maroc, Kénitra /2017	1,56
Doupa et al [73].Sénégal / 2017	0,7
Shabbir et al [58]. Pakistan/ 2016	1,4
Notre étude. Rabat, HMIMV/2020	1,17

La drépanocytose est une affection héréditaire transmise selon le mode mendélien autosomique récessif et se fait indépendamment du sexe. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes [51]. Cette discordance de résultats pourrait se justifier par le type de l'étude, le mode de recrutement et l'effectif qui sont différents d'une série à l'autre.

Cela expliquerait aussi la différence de résultats concernant l'âge des patients dans la présente série et dans d'autres travaux. D'ailleurs, La moyenne d'âge de notre série était de 42,05 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 95 ans et un pic de fréquence de 50 à 60 ans. La répartition de nos sujets selon les classes d'âge montre une nette prédominance des adultes par rapport aux enfants. Cela a été également rapporté dans d'autres études [70,74] dont



l'âge moyen était de 32 ans. Ce résultat pourrait s'expliquer par le manque de recrutement des cas pédiatrique dans notre série (4,8% de cas adressés par le service de pédiatrie) et par l'absence du dépistage systématique néonatal de cette affection dans notre contexte.

#### *II.1.1.4.1.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb*

Sur le plan clinique, la drépanocytose est caractérisée par une grande hétérogénéité phénotypique [2]. Les signes les plus fréquemment enregistrés, dans la présente étude, sont principalement représentés par les anomalies biologiques, le syndrome anémique et la crise douloureuse. Leur fréquence dépend des formes drépanocytaires et du stade de complications lié à l'évolution à long terme de la maladie.

Pour expliquer ces différents symptômes, nous tenons à rappeler brièvement le mécanisme physiopathologique de cette affection.

#### *II.1.1.4.1.3.1 Physiopathologie de la drépanocytose*

La substitution d'un acide glutamique hydrophile par une valine hydrophobe en position 6 de la chaîne  $\beta$  globine ( $\beta 6$  Glu $\rightarrow$ Val) caractérise l'hémoglobine anormale de la drépanocytose, appelée hémoglobine S (Hb S) [17].

Le schéma physiopathologique de la drépanocytose est basé sur le fait, qu'à basse pression en  $O_2$ , la désoxyhémoglobine S (désoxy-HbS) se polymérise et s'organise en grandes fibres à l'intérieur du GR, qui le déforment et le fragilisent [75]. Cette polymérisation est responsable de la déformation du GR qui acquiert un aspect en faucille [51]. D'où l'appellation d'hématies falciformes ou drépanocytes. Ces dernière ont une résistance mécanique et une élasticité amoindrie, et mènent à l'occlusion vasculaire et à l'hémolyse [66].

Par ailleurs, La polymérisation de l'Hb S est liée à plusieurs facteurs notamment, l'importance de la désoxygénation, la composition de l'Hb (présence de l'Hb F diminue la polymérisation), la température, le pH du GR, l'équilibre ionique, la concentration en 2,3-DPG et la présence d'une  $\alpha$ -thalassémie [71].

La formation de ces grandes fibres de polymères provoque une cascade d'anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique de la drépanocytose :

dérégulation de l'homéostasie des cations, libération de  $Fe^{3+}$  responsable d'un microenvironnement oxydant, exposition anormale des phosphatidylsérines à la surface des hématies favorisant l'activation de la coagulation, l'adhérence des globules rouges ainsi que leur reconnaissance par les macrophages [71].

Ces phénomènes sont à l'origine de l'anémie hémolytique et de la perte de la déformabilité des érythrocytes observés lors de la drépanocytose [71] (Figure 57).

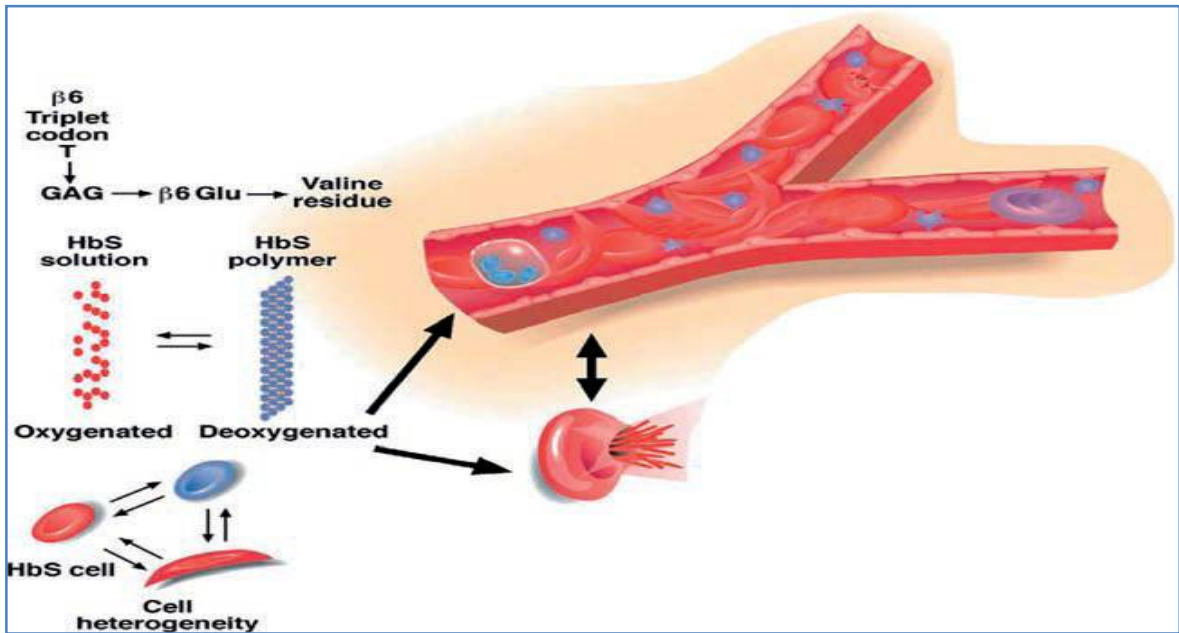


Figure 57: Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [66]

L'anémie qui résulte de ce mécanisme physiopathologique se traduit par une symptomatologie clinique, comme celle rapportée dans ce travail, comportant une pâleur cutanéomuqueuse, fatigue chronique, sensation de faiblesse, essoufflement voire tachycardie, et parfois un ictère. La sévérité de l'anémie varie au cours du temps. Celle-ci est susceptible de s'aggraver brutalement d'une part par la suractivité de la rate dans la destruction des GR anormaux (séquestration splénique) et d'autre part, par l'infection par le parvovirus B<sub>19</sub> qui peut provoquer un arrêt transitoire de la production des GR à l'origine de crises dites aplasiques [76].

Les différents évènements cités précédemment, s'ils rendent bien compte de la physiopathologie de la maladie, n'expliquent pas le déclenchement de la crise vaso-occlusive [75].

Selon des données récentes, les GR drépanocytaires ont une adhérence accrue à l'endothélium vasculaire. Il s'agit d'une population d'érythrocytes jeunes « réticulocytes de stress » qui expriment des protéines d'adhérence à l'endothélium, permettant le ralentissement du flux circulatoire et l'occlusion complète des micro-vaisseaux [71,75]. La vaso-occlusion de la drépanocytose a lieu après une cascade d'interactions entre les érythrocytes falciformes, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles [51].

Il est à noter que, la régulation du tonus vasculaire dépend d'un équilibre subtil entre des médiateurs produits par l'endothélium comme l'endothéline-1 (ET-1), à action vasoconstrictrice et le monoxyde d'azote (NO), à action vaso-dilatatrice [75]. Dans la drépanocytose, particulièrement lors des crises vaso-occlusives (CVO), le NO est abaissé et l'ET-1 est augmentée [71]. Il en résulte, comme effet global, une vasoconstriction de la microvascularisation à l'origine d'un défaut de perfusion des tissus [51].

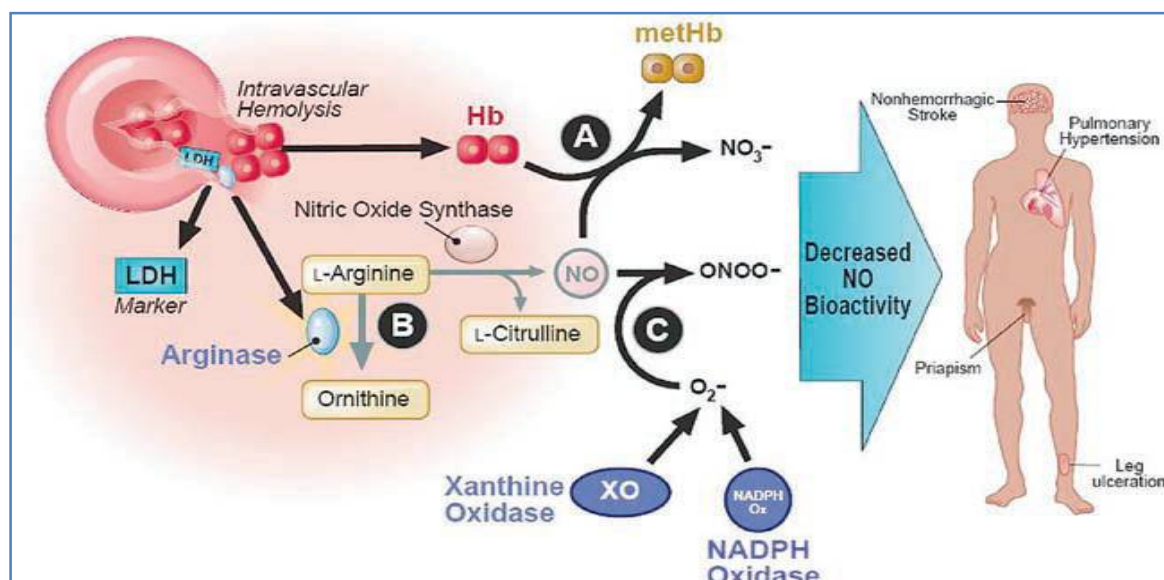
L'Hb est l'agent destructeur de NO le plus puissant connu [77]. L'Hb libre détruit le NO mille fois plus rapidement que l'Hb dans le GR en générant des radicaux libres [66]. Cette déplétion en NO est encore accrue par le fait que l'hémolyse libère également l'arginase érythrocytaire dans le plasma où celle-ci dégrade la L-arginine, substrat de l'enzyme produisant le NO (NO synthase endothéliale) [75].

De même, le taux élevé de xanthine-oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosés) dans le plasma entraîne une augmentation de la concentration des radicaux d'oxygène qui produisent avec le monoxyde d'azote du nitrite et du nitrate [66].

Ce versant hémolytique de la drépanocytose, qui agit par la diminution du NO, est un élément important de la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire, du priapisme et des ulcères cutanés. Il est aussi l'une des composantes de l'insuffisance rénale chronique [66,77] (Figure 58).

La symptomatologie de la drépanocytose est à la fois hémolytique et vasculaire [31]. En effet, les patients drépanocytaires peuvent également présenter des complications chroniques secondaires à la vaso-occlusion ou à l'hémolyse chronique telles qu'une rétinopathie, des ostéonécroses, des lithiases vésiculaires, une cardiopathie dilatée ou une insuffisance rénale [68]. La maladie drépanocytaire s'accompagne d'une sensibilité aux infections et les CVO favorisent la surinfection des zones infarciées [17].

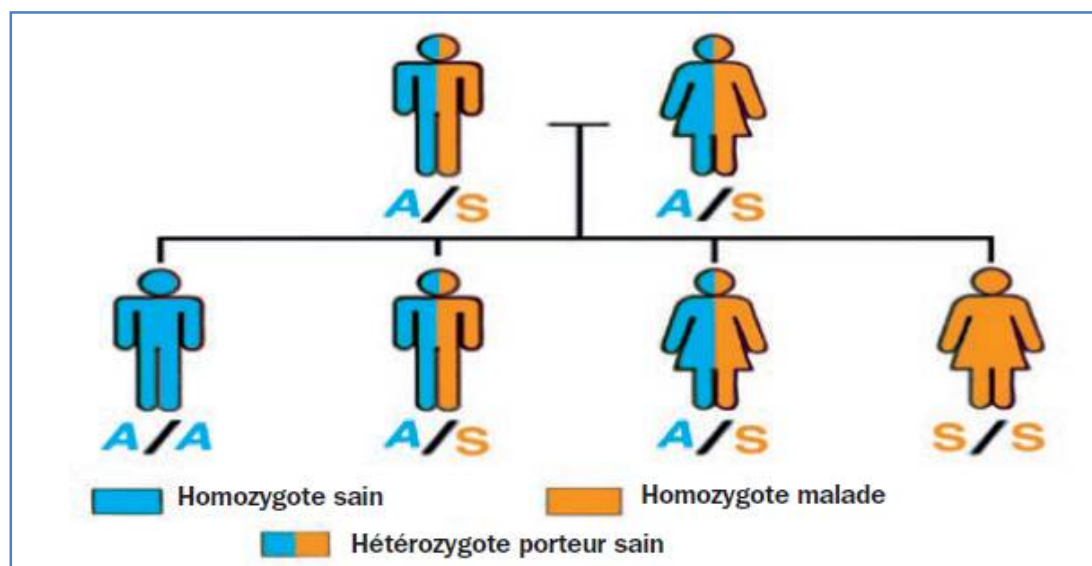
Par ailleurs, les anomalies biologiques font partie des signes révélateurs de la drépanocytose dans notre série. Ils seront discutés dans la partie relative aux aspects biologiques.



**Figure 58:**Schéma montrant l'effet de l'hémolyse sur l'activité biologique du NO [66]

#### II.1.1.4.1.3.1.1 Drépanocytose hétérozygote A/S

Les sujets présentant une drépanocytose hétérozygote sont également appelés porteurs du trait drépanocytaire, ou porteurs sains AS. Ils ont reçu le gène normal A de la  $\beta$ -globine d'un de leurs parents, et le gène drépanocytaire S de l'autre [76] (Figure 59).



**Figure 59:** Mode de transmission de la drépanocytose [78]

En règle générale, les hétérozygotes AS sont asymptomatiques [71], comme dans la présente étude. Le trait drépanocytaire ne s'associe que rarement à des manifestations cliniques. En effet, le porteur hétérozygote d'Hb S possède suffisamment d'Hb A pour contrecarrer la polymérisation dans l'état désoxygéné [31].

Néanmoins, certaines rares complications peuvent être attribuées à l'hétérozygotie AS telles que la survenue d'infarctus spléniques, dont l'apparition est favorisée par un séjour en altitude, et celle d'épisodes d'hématurie par nécrose papillaire [51]. De plus, des crises passagères peuvent se produire chez ces porteurs en cas d'hypoxie, d'efforts physiques importants ou de déshydratation [34]. La survenue exceptionnelle de rhabdomyolyses, de morts subites en cas d'exercices physiques extrêmes ont été décrites dans la littérature, dont la physiopathologie reste mal comprise [71].

L'espérance de vie et la morbidité chez les patients porteurs du trait drépanocytaire sont les mêmes que dans le reste de la population [51]. Il est nécessaire de leur expliquer le risque génétique lié au fait d'être porteur d'un gène  $\beta$ S et d'insister sur l'importance de dépistage du conjoint en cas de projet de procréation [71].

#### II.1.1.4.1.3.1.2 Drépanocytose homozygote S/S

La drépanocytose homozygote représente la forme la plus fréquente et la plus sévère des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) [71]. Elle se caractérise par une grande variabilité d'expression clinique, entre les différents individus, mais également pour un même individu, selon les périodes de sa vie [51]. Cette variabilité dans l'expression phénotypique est liée à des facteurs génétiques (concentration d'Hb F et existence d'une  $\alpha$ -thalassémie associée) et à des facteurs environnementaux [71].

La maladie drépanocytaire se révèle le plus souvent dès l'âge de trois mois, lors de la commutation de l'érythropoïèse fœtale vers une érythropoïèse de type adulte majoritaire [17,79]. Ceci est lié au taux augmenté de l'Hb F dans les érythrocytes et qui empêche la falciformation comme nous l'avons déjà souligné [68].

La vie des patients drépanocytaires est caractérisée par une alternance de phases de stabilité et de phases de complications aiguës. Lors de la période de stabilité, la symptomatologie est principalement en rapport avec l'anémie induite par l'hémolyse chronique [51].

#### L'anémie drépanocytaire

L'anémie drépanocytaire est présente dans 6,3% des cas des patients du groupe S/S dans notre série, dont le mécanisme physiopathologique a été déjà abordé, elle se traduit par un tableau clinique caractéristique (pâleur, fatigue, ictère...), plus rarement par des crises de séquestration splénique aiguë avec splénomégalie [17].

L'hyperhémolyse chronique est responsable d'un ictère à bilirubine libre. L'augmentation de la production de la bilirubine entraîne, à moyen terme, le développement d'une lithiase pigmentaire chez 40% des patients avant l'âge de 20 ans [51,79], non rapportée

dans cette étude. Les calculs biliaires doivent être systématiquement recherchés, même en l'absence de symptômes [17].

L'anémie chronique est responsable à long terme de complications cardiaques, d'un retard staturo-pondéral et d'un retard pubertaire proportionnel à son importance [79], également non mentionnés chez nos patients.

#### ✚ Les crises vaso-occlusives (CVO)

Les CVO ou crises douloureuses drépanocytaires se manifestent par des douleurs osseuses très intenses touchant les os longs [71]. Elles sont provoquées par des phénomènes d'occlusion microvasculaire [51] et constituent l'évènement aigu le plus répandu chez le drépanocytaire. Les CVO sont la première cause d'hospitalisation en urgence [71]. D'ailleurs, elles surviennent de façon inopinée et sont favorisées par la déshydratation, le froid, l'altitude, le stress, les efforts intenses ou prolongés, la consommation d'alcool, la période des règles chez certaines femme, l'apnée du sommeil, ou les infections [51,68].

Par ailleurs, la fréquence des crises douloureuses drépanocytaires est variable d'un patient à l'autre, et pour le même patient au cours du temps [51].

Les CVO représentent dans notre série 12,5% des cas dans le groupe S/S. Une étude internationale a montré que la fréquence de survenue des douleurs est maximale entre 19 et 39 ans et que la mortalité est importante chez les patients présentant des douleurs fréquentes [51]. La durée de la crise est variable allant de quelques heures à plusieurs jours (7 jours en moyenne chez l'adulte hospitalisé) [80].

Chez le petit enfant, la CVO peut se traduire par une dactylite aiguë ou syndrome pieds-mains, qui se manifeste sous forme des tuméfactions inflammatoires et douloureuses [17,71]. De même, des CVO abdominales peuvent être observées. Par contre, chez l'adulte cette manifestation est rare et doit faire rechercher une autre cause à la douleur [71,81].

#### ✚ L'ulcère de jambe

Dans le présent travail, l'ulcère de jambe est rapporté dans 6,3% des cas de drépanocytose S/S. La fréquence de l'ulcère de jambe au cours de la drépanocytose varie selon les séries, l'âge, le sexe, le génotype et l'origine géographique [82]. L'ulcère de jambe survient le plus souvent chez les hommes, entre 10 et 50 ans [76]. Il est fréquemment observé au cours de la drépanocytose homozygote SS, comme dans notre série. Cette prédominance au cours de la forme SS s'explique par l'hémolyse chronique, la sévérité de l'anémie, la vasoocclusion, l'hypoxie et l'ischémie tissulaire liée à l'occlusion vasculaire par les hématies falciformes [82].

#### ✚ Autres complications

D'autres complications de la drépanocytose, non révélées dans le présent travail, ont été rapportées dans la littérature. Il s'agit notamment des complications infectieuses particulièrement fréquentes chez les enfants, du syndrome thoracique aigu, des accidents vasculaires cérébraux, du priapisme, des atteintes ostéo-articulaires, des complications oto-rhino-laryngologiques, d'une atteinte rénale et oculaire, des lithiases biliaires et des hépatopathies [17, 51, 68, 71, 76,81].

#### II.1.1.4.1.3.1.3 Drépanocytose hétérozygote composite SC

La drépanocytose composite SC représente 20 % à 30 % des SDM. Cette affection constitue une entité autonome, très différente de la drépanocytose homozygote. Elle résulte de l'association des deux gènes de globine S et C chez un même patient [51,83].

L'espérance de vie des patients SC a été estimée supérieure de 20 ans à celle des drépanocytaires homozygotes [51].

La physiopathologie des complications de la drépanocytose composite SC fait intervenir essentiellement l'hyperviscosité. D'ailleurs, toutes les complications observées dans la drépanocytose homozygote peuvent survenir chez ce groupe avec une fréquence généralement faible, à l'exception des ulcères cutanés [51]. Les patients souffrant d'une drépanocytose SC ont souvent une discrète splénomégalie, cela représente 37,5% des cas dans la série étudiée.



L'ostéonécrose aseptique de la hanche et la rétinopathie sont des complications particulièrement fréquentes dans cette variante de SDM [83].

Par ailleurs, le diagnostic de drépanocytose SC est retardé à l'âge adulte suite à l'atténuation des symptômes cliniques et la discrétion des anomalies hématologiques [83]. Dans cette étude, les anomalies biologiques ne représentaient que 25% des cas (contre 62,5% dans la forme SS). Le retard dans la prise en charge peut entraîner une perte de chance, notamment quand surviennent des atteintes organiques symptomatiques laissant des séquelles irréversibles telle que la rétinopathie drépanocytaire [51,83].

#### II.1.1.4.1.3.1.4 Drépanocytose hétérozygote composite S/ $\beta^+$ -thalassémie

La forme S/ $\beta$ -thalassémie constitue le troisième SDM par ordre de fréquence. La drépanocytose S/ $\beta^+$  est marquée par la présence fréquente d'une splénomégalie, un risque plus élevé d'atteinte rétinienne, une moindre fréquence des CVO, des STA, des ulcères cutanés et du priapisme par rapport à la drépanocytose homozygote SS [51].

Dans la présente série, les anomalies biologiques (66,7%) et le syndrome anémique (33,3%) sont prédominantes dans la drépanocytose S/ $\beta^+$ -thalassémie.

La sévérité de l'expression clinique et biologique, en particulier la profondeur de l'anémie, de la drépanocytose composite S/ $\beta^+$ -thal est inversement proportionnelle à la quantité d'hémoglobine A présente. Ainsi, la prise en compte de l'hyperviscosité, comme dans l'hétérozygotie composite SC, est importante chez les patients S/ $\beta^+$ -thalassémie [51].

#### II.1.1.4.1.3.1.5 Alpha-talasso-drépanocytose

Dans la présente étude, un cas d' $\alpha$ -talasso-drépanocytose a été confirmé par une étude génotypique. Ce dernier se plaignait depuis deux ans d'un brouillard visuel ayant motivé une exploration ophtalmologique qui a objectivé une rétinopathie drépanocytaire pré-proliférative. Dans le cas rapporté, aucune pathologie systémique n'a été retrouvée de même aucun antécédent de stress chirurgical oculaire ou de traumatisme n'a été objectivé. L' $\alpha$ -thalassémie aurait probablement constitué chez ce dernier le facteur de stress physiologique responsable de ses manifestations rétinienne [84].

L'action de l' $\alpha$ -thalassémie sur les atteintes rétiniennes de l'hémoglobinosé S n'est pas clairement décrite dans la littérature. Certains auteurs ont révélé que, si elle entraîne la réduction de la vaso-occlusion au niveau des artérioles et vaisseaux de petit calibre et de ce fait les complications vaso-occlusives de la drépanocytose, elle aggraverait les complications rétiniennes [84,26].

La rétinopathie drépanocytaire chez les hétérozygotes A/S est rare. Sa découverte imposerait donc de rechercher une maladie sous-jacente et tout patient connu porteur hétérozygote pour le gène S et atteint d'une pathologie systémique susceptible d'agir sur le système vasculaire ou la viscosité sanguine doit faire l'objet d'un dépistage ophtalmologique [26].

#### II.1.1.4.1.3.1.6 Drépanocytose hétérozygote composite S/O-Arab

L'association S/O-Arab est responsable d'un SDM rare, semblable à la forme drépanocytaire SS [85]. Il a été constaté que l'Hb O-Arab stabilise la polymérisation intracellulaire de l'HbS et entraîne une falciformation irréversible des hématies [86], qui s'exprime par un tableau clinique plus sévère incluant une anémie hémolytique et des complications vaso-occlusives [51,86]. Dans notre série, cette association est marquée par les anomalies biologiques (à 100%).

#### *II.1.1.4.1.4 Aspects biologiques de la drépanocytose*

Les anomalies hématologiques et/ou biochimiques constituent fréquemment les circonstances de découverte qui orientent vers l'étude de la drépanocytose, comme en témoignent les résultats obtenus dans ce travail.

#### *II.1.1.4.1.4.1 Anomalies hématologiques des formes drépanocytaires*

##### II.1.1.4.1.4.1.1 Forme hétérozygote A/S :

Les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique des patients drépanocytaires hétérozygotes sont identiques à celle du sang normal. Ceci explique l'absence de symptomatologie chez ce groupe étiologique et justifie ainsi l'appellation de porteurs sains [39].

L'étude du FS ne montre pas souvent d'anomalies morphologiques de GR [51]. Les drépanocytes n'apparaissent pas souvent systématiquement dans le cas particulier du groupe A/S, mais requièrent la réalisation du test d'Emmel. En pratique courante, cet examen biologique, fait partie, avec le test de précipitation de l'Hb S en milieu réducteur (test d'Itano), des tests permettant le dépistage rapide de la forme drépanocytaire hétérozygote [39].

Dans notre série, l'hémogramme chez les patients hétérozygotes était normal, ce qui se rapproche des résultats de la littérature et des autres études [54,87]. Cependant, une microcytose et une hypochromie ont été observées chez les patients A/S dans des séries de la littérature [52, 88]. En effet, une microcytose constatée chez un drépanocytaire hétérozygote doit orienter vers une carence martiale ou une thalassémie associée. Au contraire, une macrocytose doit suggérer une carence en vitamine B<sub>12</sub> ou en acide folique [39].

Le tableau XXXIII présente une comparaison des paramètres hématologiques chez les patients hétérozygotes A/S de notre série avec ceux des autres études.

**Tableau XXXIII:** Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Mir et al [88] Arabie saoudite/2020	13,99±1,84	78,65±9,40	24,59±2,65	-
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	12± 2,2	87,9± 6,9	27,6± 1,1	Aniso-poïkilocytose
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	12,1 ± 2,4	77,3 ± 8,1	26,8 ± 3,2	Sans anomalie
Velasco-Rodríguez et al [87] Espagne/2016	13,47±1,59	82,92±7,57	27,56±2,89	-
Notre étude Rabat, HMIMV/2020	13,03±1,99	82,16±6,80	27,76±2,54	Rares hématies en faucilles

#### II.1.1.4.1.4.1.2 Forme homozygote S/S

La drépanocytose homozygote est caractérisée par une anémie hémolytique régénérative (nombre de réticulocytes >120 G/L) [39]. Cette anémie est souvent normochrome normocytaire [52]. Les homozygotes SS ont continuellement une hémolyse des GR même en dehors des crises [64]. Ceci a été également révélé chez tous les patients drépanocytaires homozygotes colligés dans notre série et dans d'autres études [54,73]. Pourtant, dans une série de la littérature [58], une anémie microcytaire hypochrome a été observée chez les patients S/S. Ceci pourrait orienter vers une carence martiale ou une thalassémie associée.

L'étude du FS chez les sujets drépanocytaires homozygotes dans notre série montre de nombreuses anomalies morphologiques des GR, comme la présence de drépanocytes et des hématies cibles.

Le tableau XXXIV montre une comparaison des paramètres hématologiques chez les patients homozygotes S/S de notre série avec ceux des autres études.

**Tableau XXXIV:** Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans la littérature

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RTC (G/L)	FS
Doupa et al [73] Sénégal / 2017	8,2 ± 1,4	83,2 ±3,5	31,1±4,1	-	-
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	9,3 ± 0,9	92,9 ±0,9	31,6±2,2	246,5±52,9	cellules cibles drépanocytes
Shabbir et al [58] Pakistan/ 2016	7,9 ± 1,4	80,5±13,8	25,1±4,9	-	-
Notre étude Rabat, HMIMV/2020	8,56±2,91	85,45±23,02	30,14±3,89	-	Drépanocytes Hématies cibles

#### II.1.1.4.1.4.1.3 Formes hétérozygotes composites

Dans la forme hétérozygote composite S/C, l'état hématologique se caractérise par un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dl [39]. L'hémogramme chez les sujets S/C dans notre série a objectivé une anémie normochrome normocytaire modérée (Hb : 11,66 g/dl ; VGM : 83,45 fl ; TCMH: 27,8pg). L'examen du FS a révélé la présence de nombreuses cellules cibles et quelques drépanocytes. Ce profil s'accorde avec les résultats de la littérature [39, 54, 83,74].

Quant aux cas hétérozygotes composites S/ $\beta^+$ -thalassémie répertoriés au sein de notre série, nous remarquons une anémie microcytaire hypochrome (Hb=10,46 g/dl; VGM=81,6fl; TCMH=25,93pg), le FS montre surtout de nombreux drépanocytes. Ce résultat rejoint celui d'autres études [31, 55].

En ce qui concerne la forme S/O-Arab, elle est caractérisée, dans le présent travail, par une anémie normocytaire normochrome (Hb=5,8g/dl ; VGM=91,2fl ; TCMH=29,1pg). Le FS montre des hématies cibles et des drépanocytes.

#### *II.1.1.4.1.5 Anomalies biochimiques dans les formes drépanocytaires*

L'Hb S présente une charge électrique différente de l'HbA en raison de la substitution d'un acide glutamique polaire par une valine apolaire [12], entraînant une mobilité de l'Hb S plus lente que celle de l'Hb A en électrophorèse [89].

##### II.1.1.4.1.5.1.1 Forme hétérozygote A/S

L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin d'un sujet drépanocytaire hétérozygote ( $\beta^A/\beta^S$ ) montre une fraction majeure de l'Hb A à un taux de 55 à 60 %, une fraction d'Hb S à un taux d'expression d'environ 35 à 45 % et l'Hb A<sub>2</sub> qui avoisine les 2 à 3% [12,17]. Nos résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature et avec les résultats d'autres études [52]. Ce profil doit être différencié de celui d'un drépanocytaire homozygote transfusé, où le taux d'Hb A du donneur peut fausser l'interprétation des résultats. Étant donné que, l'Hb A du donneur disparaît du tracé électrophorétique dans les semaines qui suivent la transfusion [39], il est vivement recommandé de réaliser l'étude de l'Hb à distance de toute transfusion sanguine (minimum 3 mois).

Un taux diminué d'Hb S doit inciter à la recherche d'une carence martiale (généralement associée à une anémie microcytaire) ou faire évoquer un trait  $\alpha$ -thalassémique (souvent associé à une microcytose) [1]. En cas d' $\alpha$ -thalassémie associée, ce taux se situe entre 30 et 35 % si un seul gène  $\alpha$  est délété ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ), et peut atteindre 25 à 30 % en cas de délétion de deux gènes  $\alpha$  ( $-\alpha/-\alpha$ ) ou ( $--/\alpha\alpha$ ) [12]. Dans la présente série, un seul cas d' $\alpha$ -thalasso-drépanocytose a été rapporté et confirmé par étude génotypique, comme cela a été sus-mentionné.

Le tableau XXXV présente une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des patients drépanocytaires hétérozygotes de la série étudiée avec ceux des autres études.

**Tableau XXXV:** Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature

Auteur	Hb A (%)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Hb S (%)
Mir SA et al [88] Arabie saoudite/2020	68,47±16,36	3,72 ± 0,49	0,49 ± 0,42	32,79 ± 3,20
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	63,2 ± 2,3	2 ,9 ± 4,9	-	33,8 ± 1,9
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	61,7 ±5,2	2,5 ±0,6	-	35,8 ±1,3
Notre étude Rabat, HMIMV/2020	57,71±4,74	3,16±0,35	1,40±2,19	38,82±5,35

#### II.1.1.4.1.5.1.2 Forme homozygote S/S

L'ELP de l'Hb montre un taux d'Hb S allant de 77 à 98%, remplaçant l'HbA, et un taux élevé de l'Hb F (2 à 20 %) [17]. Le taux de l'Hb F est important à déterminer chez les drépanocytaires SS, car dès qu'il dépasse 10 %, celui-ci inhibe partiellement la polymérisation de l'Hb S et retarde la falciformation [79]. Les résultats de la présente série s'accordent bien avec ceux d'autres travaux [52, 73,90].

Le tableau XXXVI présente une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des patients drépanocytaires homozygotes S/S de notre série avec ceux des autres études.

**Tableau XXXVI:** Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Hb S (%)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)
Thiam et al [90] Sénégal/2017	86,8	2,2	4,0
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	88,9 ±4,9	2 ±0,7	9,1 ±2,3
Doupa et al [73] Sénégal / 2017	87,79±8,2	2,7 ±1,04	9,5 ±8,3
Notre étude : Rabat, HMIMV/2020	82,43±6,44	3,01±0,60	14,55±6,66



### II.1.1.4.1.5.1.3 Formes hétérozygote composites

Dans la forme hétérozygote composite S/C, l'électrophorèse de l'Hb montre une proportion égale d'HbS et d'HbC (de 45 à 50 %), une légère augmentation de l'HbF (5 %) et une absence totale d'HbA [17,91]. Cela semble concordant avec les données de la littérature [52, 54, 83, 92].

Le tableau XXXVII présente une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des hétérozygotes composites S/C de notre série avec ceux des autres travaux.

**Tableau XXXVII:** Résultats de l'ELP de l'Hb des hétérozygotes composites S/C dans la littérature

Auteur	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Hb S (%)	Hb C (%)
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	-	-	60,3	39,7
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	2,7 ±0,8	1,2±0,4	49,4±3,5	47,7 ±5,3
Biaz et al [83] Rabat/ 2017	3,9	3,6	49,6	42,9
Dami et al [92] Rabat /2013	-	-	61,7	38,3
Notre étude : Rabat, HMIMV /2020	3,6±0,56	3,17±1,19	50,38±1,34	44,55±1,30

En ce qui concerne la forme S/β<sup>+</sup>-thalassémie, l'électrophorèse de l'Hb révèle un taux d'HbA diminué (1 à 25%), un taux d'HbS entre 55 et 90% et des taux élevés de l'HbA<sub>2</sub> (4 à 6%) et de l'Hb F (5 à 15%) [17,51].

La forme hétérozygote composite S/O-Arab présente une électrophorèse de l'Hb caractérisée par un taux d'Hb A<sub>2</sub> de 2 à 3%, Hb F de 5 à 15%, Hb S de 45 à 55% et Hb O-Arab de 45 à 50% [11].

Les résultats biochimiques obtenus chez les sujets hétérozygotes composites S/ $\beta^+$ -thalassémie et S/O-Arab dans notre série se rapprochent de ceux de la littérature [11].

#### **II.1.1.4.2 Hémoglobinoses C**

L'Hb C est le deuxième variant de l'Hb le plus fréquemment rencontré après l'HbS [12, 93]. Ceci a été également rapporté dans la présente étude (30,3% des cas répertoriés). Ce variant est dû au remplacement d'un acide glutamique par une lysine en position 6 sur la chaîne  $\beta$  ( $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$ ) [12,17].

##### *II.1.1.4.2.1 Distribution selon l'origine géographique*

L'hémoglobinoses C est principalement retrouvée en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, Ghana, Togo, Nigéria et Bénin), mais aussi chez les populations d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes.

L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) et le sud de l'Europe (Italie et Turquie) sont également touchés par l'hémoglobinoses C [93]. Elle est occasionnellement rencontrée dans la péninsule arabique, au Proche-Orient, dans les Balkans, en Sicile [94]. Les fréquences les plus élevées de cette affection génétique sont observées en zones impaludées de l'Afrique de l'Ouest [95].

La prévalence de l'hémoglobinosé C atteint 40 à 50% en Afrique Occidentale. Elle est de 20% au Bénin, 3% aux États-Unis et 1 à 10% en Afrique du Nord. Elle est inférieure à 1% en Afrique centrale et nulle en Afrique de l'Est [94].

Dans notre série, la majorité des cas proviennent de la région de Rabat-Salé-Kénitra (50%), comme l'a confirmé une étude marocaine [94].

#### *II.1.1.4.2.2 Distribution selon le sexe et l'âge*

Dans le présent travail, les cas répertoriés étaient répartis de façon presque égale entre les deux sexes avec un sexe ratio F/H de 1,04. Cela semble normal, l'hémoglobinosose C, comme toute autre HbP, est une anomalie autosmale qui affecte de façon égale les deux sexes.

Quant à la répartition de ce variant en fonction de l'âge, la moyenne d'âge dans notre série était de 49,02 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 91 ans et un pic de fréquence de 41 à 54 ans. Ceci pourrait se justifier par la prédominance des cas hétérozygotes asymptomatiques dans la présente étude (90,6%). La littérature corrobore ce constat, ce variant est souvent découvert tardivement [95].

#### *II.1.1.4.2.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb*

L'hémoglobinosose C est une HbP bénigne, les sujets atteints de cette affection ont une croissance, un développement et une espérance de vie normaux [96]. Dans la présente étude, les signes révélateurs qui ont constitué les principaux motifs de prescription de l'étude de l'Hb sont dominés par les anomalies biologiques, le syndrome anémique et la splénomégalie. Cette symptomatologie se justifie par le mécanisme physiopathologique de l'hémoglobinosose C.

##### *II.1.1.4.2.3.1 Physiopathologie de l'hémoglobinosose C*

L'Hb C entraîne la formation de cristaux intra-érythrocytaires qui sont responsables d'une augmentation de la densité du GR et de sa déshydratation [1]. Les GR de patients homozygotes présentent des propriétés physiques anormales qui suggèrent qu'ils sont plus rigides que les hématies normales. Ils traversent les filtres des membranes moins aisément que les GR normaux. L'exagération des phénomènes de cristallisation intra-érythrocytaires aboutit à une hyperviscosité du GR. Ces derniers sont plus fragiles et semblent porter beaucoup plus d'IgG à leur surface favorisant ainsi leur élimination de la circulation sanguine par la rate [28,94].

#### II.1.1.4.2.3.1.1 Forme hétérozygote

Les individus hétérozygotes pour l'Hb C ou trait C (A/C) sont asymptomatiques (62% de cas sont issus d'une découverte fortuite lors du dosage de l'HbA<sub>1</sub>C) et peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée avec une résistance osmotique accrue [94,95].

#### II.1.1.4.2.3.1.2 Forme homozygote

Les sujets homozygotes (C/C) présentent le plus souvent une hémolyse compensée avec splénomégalie [97]. Les complications potentielles de cette situation sont l'hypersplénisme, la lithiase biliaire, des douleurs articulaires et des muscles squelettiques, la carence en folates, des rétinopathies, une formation dentaire anormale et de rares complications pendant la grossesse [95]. Il est à noter que les séries des patients homozygotes sont rares dans la littérature [94].

#### II.1.1.4.2.3.1.3 Formes hétérozygotes composites

##### ✚ Hétérozygotes composites C/β-thalassémie

L'interaction entre le gène de l'hémoglobine C et celui de la β-thalassémie est responsable de l'association très rare -hémoglobine C / β-thalassémie- [97]. Elle s'exprime selon deux formes : C/β<sup>+</sup> (la plus fréquente) et C/β<sup>0</sup> [90]. La forme C/β<sup>+</sup> se manifeste par un tableau clinique comparable à l'homozygotie CC [94, 98]. La forme C/β<sup>0</sup> est plus sévère et peut s'apparenter à une β-thalassémie intermédiaire [95].

##### ✚ Hétérozygotes composites C/O-Arab

L'association Hb C et Hb O-Arab donne un phénotype comparable à l'Hb C maladie (C/C). Les patients présentent une anémie hémolytique bien compensée et une splénomégalie due à l'hémolyse chronique. Ces patients sont à risque de développer une lithiase biliaire, une carence en folates et une aggravation de l'anémie hémolytique lors d'une infection aux parvovirus B<sub>19</sub> [94,99]. Dans notre série, un seul cas a été rapporté. Il présente une splénomégalie et des anomalies biologiques.

#### *II.1.1.4.2.4 Aspect biologique de l'hémoglobinosé C*

##### *II.1.1.4.2.4.1 Anomalies hématologiques*

###### *II.1.1.4.2.4.1.1 Forme hétérozygote*

Selon les données de la littérature, les sujets A/C peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée en rapport avec le phénomène de déshydratation [94]. Dans notre série, l'hémogramme ne montre pas d'anomalie particulière (taux d'Hb, VGM et TCMH sont normaux). L'examen du FS révèle un nombre important d'hématies cibles. Ceci a été également observé dans d'autres séries [54, 74, 87,94].

###### *II.1.1.4.2.4.1.2 Forme homozygote*

L'hémogramme objective une discrète anémie microcytaire régénérative [95], comme dans notre étude. L'examen cytomorphologique du FS montre une érythroblastose occasionnelle (environ 1 à 2%) et des anomalies cytologiques des GR, notamment des hématies en cible abondantes, des microsphérocytes, des GR en bâtonnets, une anisocytose et une poïkilocytose [95]. Chez les sujets C/C de notre série, nous avons noté la présence des cellules cibles et une anisopoïkilocytose.

###### *II.1.1.4.2.4.1.3 Formes hétérozygotes composites*

L'hémogramme chez les sujets C/ $\beta^+$  montre une anémie hypochrome microcytaire. Le taux de réticulocytes est habituellement modérément élevé, ce qui explique le caractère régénératif de cette anémie [94]. Dans notre série, une anémie microcytaire a été observée chez ce groupe étiologique, mais le taux de réticulocytes n'a pas été déterminé pour statuer sur le caractère régénératif ou non de l'anémie. Le FS révèle une aniso-poïkylocytose, et de nombreuses cellules cibles.

La NFS révèle chez les sujets C/ $\beta^0$ , une discrète anémie microcytaire hypochrome et une pseudo-polyglobulie. Le FS montre une aniso-poïkylocytose, des hématies cibles et quelques érythroblastés circulants [97, 98].

L'hémogramme chez le sujet C/O-Arab est revenu normal dans notre série. Le FS révèle la présence de nombreuses cellules cibles, une anisopoikilocytose et quelques schizocytes. Ceci a également été rapporté dans la littérature [94, 99].

#### *II.1.1.4.2.4.2 Anomalies biochimiques*

##### II.1.1.4.2.4.2.1 Forme hétérozygote

L'HbC présente une charge différente de l'HbA. Le diagnostic consiste à mettre en évidence la présence d'une fraction en fenêtre C en CLHP et en ECAP. La confirmation d'une HbC peut se faire par électrophorèse acide [12]. Le taux d'expression de l'Hb C à l'état hétérozygote est de l'ordre de 35 à 45%. Tout comme pour l'HbS, cette interprétation n'est valable qu'en l'absence de transfusion sanguine récente (<3 mois) [1,12]. Le taux moyen de l'Hb C chez les patients A/C de notre série était de 35, 3%, ce qui concorde avec les données de la littérature et d'autres séries [52, 74,94].

Des taux diminués d'Hb C, comme pour l'Hb S, seront retrouvés en cas d'association avec une carence martiale et /ou une  $\alpha$ - thalassémie mineure [1,12].

##### II.1.1.4.2.4.2.2 Forme homozygote

L'électrophorèse de l'Hb chez les sujets C/C montre un taux d'HbC supérieur à 90%, l'absence de l'HbA, un taux d'Hb F entre 1 et 2% et un taux d'Hb A<sub>2</sub> entre 2 et 3% [11]. Nos résultats s'accordent avec la littérature et se rapprochent de ceux des autres séries [74, 94,95].

##### II.1.1.4.2.4.2.3 Formes hétérozygotes composites

L'électrophorèse de l'Hb montre chez les hétérozygotes composites C/ $\beta^+$  un taux d'Hb A compris entre 20 et 30% et un taux d'Hb C entre 60 et 80%. Cependant, l'Hb A est totalement absente chez les hétérozygotes C/ $\beta^0$  avec un taux d'Hb C supérieur à 90%, une valeur d' HbF comprise entre 2 et 10% et une HbA<sub>2</sub> supérieure à 3,4% [44,98]. Les résultats obtenus chez les sujets C/ $\beta^+$  (Hb A : 25,21%, Hb A<sub>2</sub> : 4,15%, Hb F : 3,12%, Hb C : 68,4%) et C/ $\beta^0$  (Hb A<sub>2</sub> :4,75 %, Hb F : 5,8%, Hb C : 89,15%) dans notre série concordent avec les seuils définis dans la littérature.

Quant à la forme C/O-Arab, l'électrophorèse de l'Hb révèle l'absence de l'Hb A, un taux d'Hb C de 53%, un taux d'Hb O-Arab de 43,2%, un taux d'HbA<sub>2</sub> de 3% et un taux d'Hb F de 0,8%. Ces résultats sont presque similaires à ceux d'autres études [99].

#### **II.1.1.4.3 $\beta$ -thalassémie**

##### *II.1.1.4.3.1 Distribution selon l'origine géographique*

La  $\beta$ -thalassémie est fréquemment rencontrée dans le pourtour méditerranéen (Afrique du nord, Grèce, Italie, Corse, Sardaigne, Sicile), en Asie (Thaïlande, Viêt-Nam, Inde, Chine) et au Moyen-Orient. En raison des migrations de populations, cette maladie est aussi présente en Europe du Nord, aux Amériques, dans les Caraïbes et en Océanie [38].

La prévalence globale de la  $\beta$ -thalassémie n'est pas précisément connue puisqu'elle varie énormément selon les régions du monde [100]. Sur les 330 000 naissances annuelles d'individus atteints d'HbP majeures dans le monde, environ 17% d'entre eux sont atteints de  $\beta$ -thalassémie [38].

En Europe, la fréquence de la thalassémie varie beaucoup. Elle est très présente en Italie et en Grèce, et très rare en Europe du Nord et en France [46]. Les prévalences de  $\beta$ -thalassémie les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec 14 % et 12 % respectivement de porteurs hétérozygotes dans la population [38]. L'incidence annuelle totale des personnes symptomatiques est estimée à 1 sur 100 000 dans le monde et 1 sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne [101].

Le Maroc est classé en 28<sup>ème</sup> position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la  $\beta$ -thalassémie (3%) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la  $\beta$ -thalassémie (12 000) [102].

Selon l'OMS, le Maroc est en 10<sup>ème</sup> place dans la région de la mer Méditerranée en ce qui concerne la  $\beta$ -thalassémie majeure [103].



Actuellement, plusieurs pays disposent d'un registre pour la thalassémie, notamment la France (612 cas répertoriés en 2016 [46]), l'Italie, la Bulgarie, Singapour et la République islamique d'Iran [104]. Le Maroc ne dispose pas encore d'un registre national pour le report des cas atteints de cette maladie.

Dans le présent travail, nous constatons que les patients  $\beta$ -thalassémiques sont originaire pour la grande majorité d'entre eux de Rabat et ses environs (65%). Ce résultat est concordant avec celui d'une autre étude marocaine [105].

Les  $\beta$ -thalassémies sont considérées comme les HbP les plus fréquentes au Maroc après la drépanocytose. Selon une étude marocaine, la prévalence globale du gène  $\beta$ -thalassémie est de 1,8 % [105]. Elle est de 3,2 à 4,7 % en Tunisie [105] et de 3% en Algérie [106].

Les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie représentent 18,30% des cas étudiés dans la présente série, avec une prédominance du trait  $\beta$ -thalassémique (97,4%). Des études marocaines [103,105] et une étude indienne [107] ont montré un résultat similaire.

#### *II.1.1.4.3.2 Distribution selon le sexe et l'âge*

Dans la présente étude, nous enregistrons une prédominance féminine des cas de  $\beta$ -thalassémie (54% contre 46%, en faveur du sexe féminin). Ce résultat s'accorde avec celui objectivé à travers une étude Italienne [109] ou encore marocaine [110]. En revanche, une prédominance masculine a été retrouvée dans une autre étude marocaine [54] et une étude tunisienne [111]. Encore une fois, nous soulignons l'impact du mode de recrutement des patients et de l'effectif sur cette distribution et sur la discordance entre les séries et par rapport au mode de transmission autosomique qui prévoit une répartition égale entre les deux sexes.

Dans notre série, la moyenne d'âge des cas  $\beta$ -thalassémiques était de 35,74 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 95 ans. La tranche d'âge comprise entre 10 et 20 ans semble être la plus touchée (19%).

Ce résultat se rapproche de celui des autres séries, notamment italienne [109], irakienne [112] et marocaine [54] dont l'âge moyen de diagnostic était respectivement de 30,21 ans, 37,8 ans et 34 ans. La  $\beta$ -thalassémie est une maladie qui peut se révéler à n'importe quel âge dans sa forme hétérozygote, avec une prédominance pédiatrique dans sa forme homozygote [105].

#### *II.1.1.4.3.3 Distribution selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb*

Dans la présente étude, les signes révélateurs de la  $\beta$ -thalassémie sont dominés par les anomalies biologiques et le syndrome anémique. Cette symptomatologie s'explique, évidemment par le mécanisme physiopathologique inhérent à cette affection.

##### *II.1.1.4.3.3.1 Mécanisme physiopathologique de la $\beta$ -thalassémie*

Comme nous l'avons déjà mentionné, la  $\beta$ -thalassémie consiste en un défaut quantitatif des chaînes de globine de type  $\beta$  par rapport aux chaînes  $\alpha$ . Ceci a deux conséquences cliniques distinctes [38]:

- 🚩 Une anémie par diminution de la quantité globale d'Hb produite au sein des GR qui sont hypochromes et microcytaires,

✚ une hémolyse extra-vasculaire au sein des organes hématopoïétiques en raison des chaînes  $\alpha$  en excès non appariées qui précipitent au niveau de la membrane des précurseurs érythroïdes. Cette hémolyse sera d'autant plus sévère que le déséquilibre  $\alpha/\beta$  sera important.

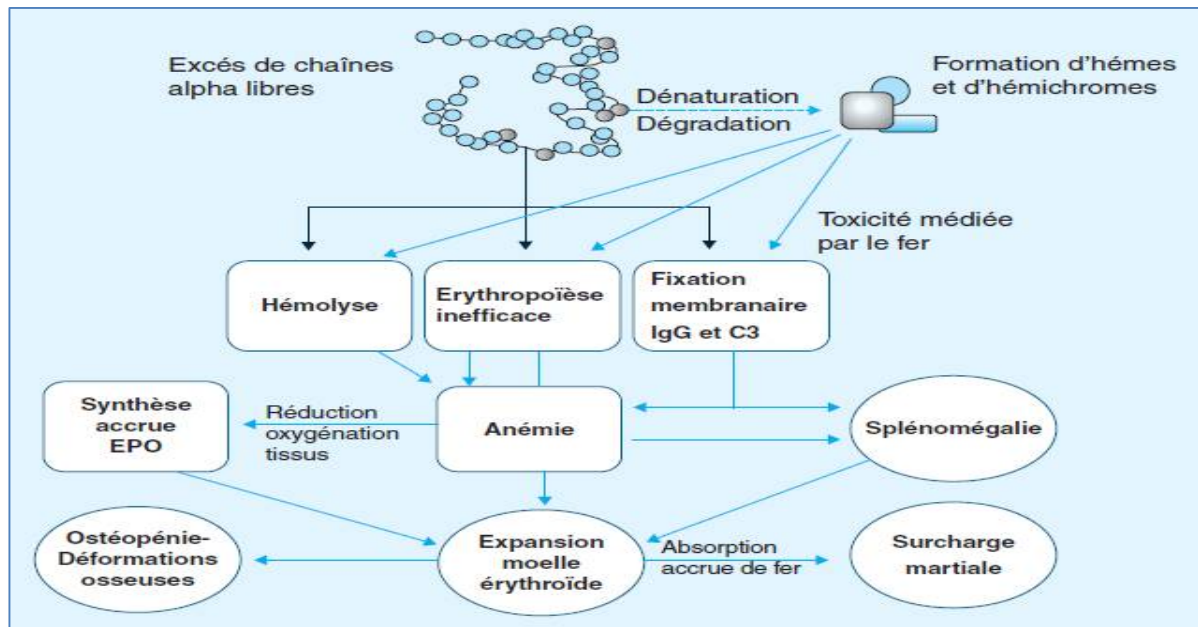
L'anémie entraîne une hyperplasie réactionnelle du tissu érythroïde pouvant aller jusqu'à l'érythropoïèse extramédullaire [38]. Par ailleurs, la splénomégalie résulte d'une activité accrue d'élimination des GR contenant les amas de chaînes  $\alpha$ , mais également d'une érythropoïèse extra-médullaire, où la rate compense elle-même l'anémie, en fabriquant également des GR [113].

La persistance de l'expression d'Hb F, couramment observée, est en grande partie liée à la survie sélective des cellules normalement riches en Hb F ou cellules F, dont la proportion est génétiquement déterminée. Dans ces cellules, les chaînes  $\gamma$  s'associent aux chaînes  $\alpha$ , ce qui réduit leur excès et allonge la durée de vie des GR [10].

D'autres mécanismes s'enchaînent, notamment une sécrétion d'érythropoïétine répondant à l'hypoxie tissulaire et une expansion de la moelle, suite à la production de nouvelles hématies [10]. En effet, l'expansion de la moelle osseuse déforme les os, le crâne, l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, les côtes, et les vertèbres. Les os s'amincissent (ostéopénie), se fragilisent, ce qui crée un risque de fractures [113].

Pourtant, l'hyperplasie érythroïde entraîne, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse d'hepcidine, principale hormone hypo-sidérémiant de l'organisme qui régule, entre autres, l'absorption de fer au niveau intestinal. Une absorption importante de fer engendre, à long terme, une surcharge en fer ou hémochromatose, notamment des glandes endocrines, du foie et du cœur [38].

Le mécanisme physiopathologique de la  $\beta$ -thalassémie est représenté dans la figure 60.



**Figure 60:** Schéma montrant la physiopathologie au cours d'une  $\beta$ -thalassémie [38]

#### II.1.1.4.3.3.1.1 $\beta$ -thalassémie hétérozygote

Les sujets porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote sont bien portants [43], étant donné que, le gène  $\beta$  non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes  $\beta$  pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale [113]. Pourtant, le tableau clinique montre, exceptionnellement une splénomégalie discrète (2% des cas dans notre série) [43]. Les anomalies biologiques sont assez fréquentes chez les sujets de ce groupe et sont rapportées dans la présente série à 77% [100, 107].

#### II.1.1.4.3.3.1.2 $\beta$ -thalassémie homozygote

La  $\beta$ -thalassémie majeure ( $\beta^0$ -thalassémie homozygote), anciennement appelée maladie de Cooley, est la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, elle conduit au décès dans 90% des cas [30]. En l'absence de transfusion, l'espérance de vie est inférieure à 20 ans [38].

Les premières manifestations apparaissent généralement entre 6 et 24 mois lors de la commutation de la chaîne  $\gamma$  en chaîne  $\beta$ , donnant une anémie sévère qui se traduit par une pâleur, une asthénie et parfois un ictère [114]. Une hépatosplénomégalie s'installe

progressivement. Elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen, du fait de l'érythropoïèse inefficace. La volumineuse splénomégalie a plusieurs conséquences néfastes, notamment une gêne abdominale, une inflation plasmatique et une destruction exagérée des GR aggravant l'anémie [43].

Les anomalies morphologiques (déformation des mâchoires, aplatissement de la racine du nez, espacement excessif des yeux) dépendent du degré de l'anémie, puisqu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique [43,100]. Un retard de croissance staturo-pondéral a été également observé [114].

Des arthralgies sont très fréquentes chez les adolescents et les adultes. Chez l'adulte, l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis [43].

Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de  $\beta$ -thalassémie sévère sont très sensibles aux infections telles que les pneumonies, les méningites, les septicémies et la grippe surtout en cas de splénectomie [100].

La forme intermédiaire ( $\beta^+/\beta^+$  ou  $\beta^0/\beta^+$ ) présente les signes de la maladie de Cooley sous une forme atténuée, ne nécessitant pas un traitement transfusionnel systématique. L'anémie est plus ou moins bien tolérée dans cette forme. La surcharge en fer est également une complication même en l'absence de transfusion. Le pronostic est généralement favorable lorsque le suivi et le traitement sont adaptés [12, 45,46].

#### *II.1.1.4.3.4 Aspect biologique*

##### *II.1.1.4.3.4.1 Anomalies hématologiques*

###### II.1.1.4.3.4.1.1 $\beta$ -thalassémie hétérozygote

La  $\beta$ -thalassémie hétérozygote est caractérisée fréquemment par une pseudopolyglobulie (augmentation du nombre des GR sans augmentation de la masse globulaire), une microcytose, une hypochromie, le taux d'Hb est normal ou discrètement diminué (entre 10 et 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou un peu élevée [38,39]. Le FS montre une anisocytose, une hypochromie et une poïkilocytose [43]. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans d'autres séries [54,55 ,58] (Tableau XXXVIII).

**Tableau XXXVIII:** Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature

Auteur	GR ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	FS
Alaoui et al [55] Larache/2020	5,59±1,05	11,16±1,56	63,91±6,64	20,4± 3,36	-
Shabbir et al [58] Pakistan/ 2016	5,0±1,15	9,8± 2,28	68,5± 11,6	20,1± 6,9	-
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	6,1± 0,9	11,5± 1,2	67,9± 9,4	22,6± 3,7	Anisopoïkilocytose ± Hématies en cibles Microcytose et hypochromie
Notre étude Rabat/2020	5,56±1,03	10,95±1,77	62,45±6,91	20,45±4,91	Anisopoïkilocytose, microcytose et hypochromie Quelques hématies en cibles

#### II.1.1.4.3.4.1.2 $\beta$ -thalassémie homozygote

L'hémogramme révèle une anémie profonde microcytaire hypochrome ( $\text{Hb} \leq 7$  g/dl) [39]. La réticulocytose est voisine de 100 G /l [43]. L'examen des hématies sur le FS montre une anisocytose, une hypochromie, une poïkilocytose, des ponctuations basophiles fréquentes et une érythroblastose majeure. Le nombre d'érythroblastes circulants est corrélé à la sévérité de l'anémie et augmente après la splénectomie [39,43]. Ceci a également été remarqué chez les sujets atteints d'une  $\beta$ -thalassémie homozygote dans la série étudiée et dans d'autres travaux [58, 55].

#### II.1.1.4.3.4.2 Anomalies biochimiques

##### II.1.1.4.3.4.2.1 $\beta$ -thalassémie hétérozygote

L'électrophorèse de l'Hb chez les sujets porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote montre une augmentation du taux de l'HbA<sub>2</sub> (entre 3,8 et 5,5 % le plus souvent) et un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %) [38]. Cela concorde avec les résultats obtenus dans notre série et dans d'autres études [54, 55,88] (Tableau XXXIX).

L'augmentation de l'HbA<sub>2</sub> peut être masquée en cas d'une carence en fer sévère. Ainsi, l'électrophorèse de l'Hb ne peut être interprétée que si les stocks martiaux sont normaux [43].

L'objectif principal du diagnostic des  $\beta$ -thalassémie hétérozygotes est d'évaluer le risque de transmission de formes sévères ou intermédiaires aux générations suivantes en vue de délivrer un conseil génétique adéquat [46].

**Tableau XXXIX:** Résultats de l'ELP de l'Hb des porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature

Auteur	Hb A (%)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)
Alaoui et al [55] Larache/2020	83,43± 1,8	5,46±0,56	1,78± 0,6
Mir et al [88] Arabie saoudite/2020	93,90 ± 0,60	4,97 ± 0,95	1,13 ± 0,98
LAANAIT. R [54] Marrakech /2018	94±1,2	5,2 ± 0,7	0,9 ± 0,3
Notre étude Rabat, HMIMV/2020	93,04±2,67	5,35±0,84	1,65±1,68

#### II.1.1.4.3.4.2.2 $\beta$ -thalassémie homozygote

L'électrophorèse de l'Hb permet le diagnostic de la  $\beta$ -thalassémie homozygote. En effet, le pourcentage d'HbF est généralement très augmenté pour l'âge (50 % à 98 %), l'Hb A persiste (5% à 45 %) en cas de  $\beta^+$ -thalassémie (100% des cas colligés) et absente en cas de  $\beta^0$ -thalassémie. Le pourcentage d'Hb A<sub>2</sub> est normal ou parfois élevé [39, 43].

#### II.1.1.4.4 Autres variants de l'hémoglobine

##### II.1.1.4.4.1 Hb O-Arab

L'Hb O-Arab est due au remplacement d'un acide glutamique en position 121 de la chaîne  $\beta$  par une lysine ( $\beta$ 121 Glu→Lys) [12].

##### II.1.1.4.4.1.1 Distribution selon l'origine géographique

Elle est retrouvée dans le Balkans, le Bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Afrique et les Antilles [17]. Selon la littérature, l'Hb O-Arab est un mutant rare de l'Hb [115].

##### II.1.1.4.4.1.2 Aspects clinico-biologiques

L'Hb O-Arab est asymptomatique à l'état hétérozygote (A/O), et bien tolérée à l'état homozygote (O/O). Pourtant, l'association S /O-Arab comme nous l'avons déjà souligné représente une forme clinique grave, puisqu'elle conduit à un SDM [1,115]. L'association Hb O-Arab /  $\beta$ -thalassémie est caractérisée par un tableau de thalassémie intermédiaire avec une anémie modérée, microcytaire et hypochrome. Des transfusions et une splénectomie sont réservées aux formes très anémiques, souvent compliquées d'hypersplénisme [17].

Ce variant migre dans la même zone que l'HbC et l'HbE en électrophorèse à pH alcalin sur gel d'agarose ou acétate de cellulose. Il se distingue de l'Hb C en CLHP et en ECAP [1,115]. Sur le système capillarys, l'Hb O-Arab est retrouvée à la fin du profil électrophorétique, superposée à la fraction HbA<sub>2</sub> avec un pourcentage significativement élevé [34]. L'électrophorèse à pH acide montre une bande migrant entre l'Hb A et l'Hb S [115]. Le diagnostic de certitude relève de la biologie moléculaire [1].



L'hémogramme et le FS chez les sujets hétérozygotes, conformément à la littérature, ne montrent pas d'anomalies particulières [115]. Toutefois, La forme homozygote est responsable d'une anémie hémolytique modérée et bien tolérée. L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin révèle à l'état homozygote une absence de l'Hb A, un taux d'Hb F inférieur à 5 %, un taux d'Hb A<sub>2</sub> entre 2 et 3% et un taux d'Hb O-Arab qui varie entre 95 et 98 % [17]. Les résultats obtenus chez les sujets O/O-Arab dans notre série (Hb A<sub>2</sub> : 3,08 %, Hb F : 3%, Hb O-Arab : 94%) sont presque similaires aux données de la littérature.

#### *II.1.1.4.4.2 Hb D-Punjab*

L'Hb D-Punjab ou Hb D-Los Angeles est un variant faisant partie des Hémoglobines D [34]. Elle résulte d'une mutation ponctuelle au niveau du codon 121 du gène  $\beta$ - globine, ce qui provoque un remplacement de l'acide glutamique par une glutamine ( $\beta$ 121Glu→Gln) [48].

##### *II.1.1.4.4.2.1 Distribution selon l'origine géographique*

L'hémoglobinose D-Punjab est rapportée avec une forte prévalence chez les Sikhs du Punjab, dans le Nord-Ouest de l'Inde, ainsi qu'en Iran. Son incidence diminue à mesure que l'on se rapproche du bassin méditerranéen. À l'échelle mondiale, il s'agit du quatrième mutant dans l'ordre de fréquence [34]. L'Hb D-Punjab est rare au Maroc et très peu documentée dans la littérature [48].

##### *II.1.1.4.4.2.2 Aspects clinico-biologiques*

Cette HbP est en général asymptomatique à l'état hétérozygote et homozygote [1]. Néanmoins, la forme homozygote peut se manifester par une anémie hémolytique légère à modérée [48].

L'hétérozygotie composite, D-Punjab/ $\beta^0$ -thalassémie, est exceptionnelle. De rares cas familiaux sont rapportés dans la littérature. Cette forme se caractérise par une anémie hémolytique légère à modérée, une splénomégalie et une tendance accrue aux infections respiratoires. Les cas d'hétérozygotie composite D-Punjab/ $\beta^+$ -thalassémie sont encore plus rares et se distinguent par une anémie hémolytique avec microcytose et hypochromie [48].

Quant à l'hétérozygotie S/D-Punjab, qui est la plus fréquente, elle constitue un SDM sévère. L'anémie hémolytique dans ce cas est plus sévère. En effet, l'Hb D-Punjab favorise les propriétés de polymérisation de l'Hb S [1,48].

L'Hb D-Punjab comigre avec l'Hb S en électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin, mais ne positive pas le test d'Emmel [17,34], mais s'en distingue en CLHP et en ECAP [1]. L'ELP acide est peu informative puisque l'Hb D-Punjab comigre avec l'Hb A, comme toutes les Hb D. De ce fait, il est nécessaire d'avoir recours à un laboratoire de référence pour le diagnostic de certitude [1,12].

Le tableau XL résume les différents signes cliniques et biologiques de l'Hb D-Punjab en fonction du diagnostic génotypique.

**Tableau XL:** Tableau synthétique des différents signes cliniques et biologiques évocateurs de l'hémoglobinose D-Punjab [48]

	Homozygotie Hb D-Punjab	Hétérozygotie Hb D-Punjab	Hétérozygotie composite Hb D-Punjab/ $\beta$ -thalassémie
Signes cliniques	Asymptomatique ou syndrome anémique et splénomégalie très discrets	Asymptomatique	Asymptomatique ou syndrome anémique, splénomégalie rare
Hémogramme	Anémie microcytaire, parfois hémolytique	Normal, rarement anisopoïkilocytose	Pseudo-polyglobulie, anémie hypochrome microcytaire avec anisocytose
Hb A (%)	Quasi absente	50-70	< 1 (D-Punjab/ $\beta^0$ -thalassémie) ou < 40 (D-Punjab/ $\beta^+$ -thalassémie)
Hb D-Punjab (%)	> 95	30-40	> 90 (D-Punjab/ $\beta^0$ -thalassémie) ou > 70 (D-Punjab/ $\beta^+$ -thalassémie)
Hb A <sub>2</sub> (%)	Normale	Normale	Augmentée
Profil hémoglobinique	D-Punjab/D-Punjab	A/D-Punjab	D-Punjab/ $\beta^0$ -thalassémie ou D-Punjab/ $\beta^+$ -thalassémie

#### *II.1.1.4.4.3 Hb Hope*

L'Hb Hope est un mutant de la chaîne  $\beta$  où la Glycine en position 136 est remplacée par un acide aspartique ( $\beta 136 \text{ Gly} \rightarrow \text{Asp}$ ). C'est un variant rare de l'Hb, décrit initialement dans une famille afro-américaine et plus tard dans divers groupes ethniques. Dans notre série, deux cas d'Hb Hope ont été répertoriés. La détection de ce variant est fortuite lors du dosage de l'HbA<sub>1</sub>C par CLHP [12,116].

Le diagnostic de ce variant repose sur la mise en évidence d'une fraction de 40 à 50 % au niveau de HbA<sub>1c</sub> en CLHP et en zone 10 devant l'HbA en ECAP. La confirmation peut se faire par une électrophorèse acide où l'Hb Hope migre près de l'Hb F [12]. Ce variant est légèrement instable et a une affinité réduite pour l'O<sub>2</sub>. Il est généralement asymptomatique. L'observation de l'Hb Hope chez un athlète de haut niveau pourrait suggérer une pression de sélection de ce variant en faveur d'une meilleure aptitude physique [116, 117].

#### *II.1.1.4.4.4 Hb J-Guantanamo*

Hb J-Guantanamo est un mutant de la chaîne  $\beta$  où l'Alanine en position 128 est remplacée par un acide aspartique ( $\beta 128 \text{ Ala} \rightarrow \text{Asp}$ ). Elle a été décrite pour la première fois dans la littérature chez une famille originaire du Bénin. L'Hb J-Guantanamo appartient au groupe des Hb instables portant une anomalie structurale au niveau de la zone de contact  $\alpha_1\beta_1$ , qui est l'un des domaines les plus importants dans la construction du tétramère de l'Hb [118].

L'Hb J-Guantanamo est légèrement instable et produit une anémie légère, un nombre élevé de cellules cibles dans le sang périphérique et une fragilité osmotique réduite [119].

Dans la présente étude, un seul cas d'Hb J-Guantanamo a été répertorié. La découverte de celui-ci a été faite par CLHP lors du dosage de l'HbA<sub>1</sub>C. L'identification de ce variant a été réalisée par une étude génotypique dans un laboratoire de référence.



---

# *Conclusion*

---



Les HbP comptent parmi les maladies monogéniques les plus fréquentes dans le monde. Elles sont maintenant cosmopolites à cause du flux migratoire. Le Maroc est touché par la plupart des désordres de l'Hb de par sa situation géographique, les origines ethniques et la fréquence élevée des mariages consanguins.

La présente étude a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas d'HbP répertoriés sur une période de 16 ans, par le laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV. Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans la coopération étroite et amicale avec les services cliniques prescripteurs, le laboratoire d'hématologie et des laboratoires spécialisés.

A travers les résultats du présent travail, nous avons noté que la drépanocytose, l'hémoglobine C et la  $\beta$ -thalassémie sont majoritaires avec près de 89,7% des cas. Ces anomalies sont diagnostiquées à tous les âges avec une localisation importante au Nord-Ouest du Maroc. Les résultats de notre étude corroborent les tableaux d'expression clinique et biologique généralement décrits dans la littérature et confirment l'existence de différents types d'HbP dans la population marocaine avec une fréquence élevée des sujets hétérozygotes.

Le laboratoire de biologie médicale doit choisir des techniques performantes et complémentaires pour le diagnostic d'une anomalie de l'Hb en tenant compte des paramètres ethniques, cliniques, hématologiques et biochimiques. L'objectif est de détecter et reconnaître les principaux variants d'intérêt clinique et les thalassémies. À la moindre incertitude diagnostique, l'avis d'un laboratoire de référence doit être sollicité.

Le diagnostic de ces anomalies est important quand elles ont une traduction clinique mais aussi pour le dépistage des hétérozygotes asymptomatiques en vue d'identifier les couples dont les deux membres sont porteurs afin de leur proposer un conseil génétique correct et adéquat.

De ce fait, la mise en place d'un programme national de prévention et de prise en charge des HbP adapté à nos conditions socio-culturelles et économiques s'avère nécessaire. Ce programme devrait inclure l'éducation sanitaire, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique et le dépistage néonatal de ces anomalies. Il semble également essentiel de disposer d'un registre national de ces maladies.



---

## ***Limites de l'étude***

---



L'absence d'un logiciel informatique d'exploitation de données au niveau de l'unité EP/IT du laboratoire de Biochimie a rendu difficile le recueil des données. D'ailleurs, le regroupement de ces dernières a nécessité un important travail pour obtenir un seul tableau Excel facilement exploitable et d'enlever par la suite les doublons.

De même, la recherche des informations manquantes pour un grand nombre de patients, ainsi que la perte de certains dossiers anciens, nous a amené à les soustraire de cette série. De ce fait, le nombre de cas répertoriés durant la période d'étude nous paraît sous estimé.

Par ailleurs, la non-disponibilité des données épidémiologiques et des renseignements clinico-biologiques chez certains patients a rendu difficile l'interprétation de certains résultats. En effet, les patients ne possédaient pas tous un dossier médical complet.

La non disponibilité de certains dosages (ferritine, CRP, bilirubine totale et conjuguée, LDH haptoglobine, ASAT), n'a pas permis une meilleure discussion autour du mécanisme de l'anémie enregistrée dans les différents groupes étiologiques.

Enfin, l'impossibilité d'obtenir le consentement éclairé de certains patients en vue d'effectuer une analyse génotypique ou encore la non réponse de certains membres de leur famille pour la réalisation d'une enquête familiale a également limité les cas colligés.



---

## *Resumés*

---





# RESUME

**Titre :** Exploration d'une cohorte de 640 cas d'hémoglobinopathies colligés au Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques.

**Auteur :** Bellouch Soumaya

**Rapporteur :** Pr. Zohra OUZZIF

**Mots clés :** Hémoglobinopathies, drépanocytose, thalassémies, électrophorèse de l'Hb, génotypage.

**Introduction :** Les hémoglobinopathies sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine comprenant des anomalies qualitatives et quantitatives. Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde.

**Type et objectif de l'étude :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 640 cas d'hémoglobinopathies répertoriés au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV sur une période de 16 ans. Ce travail a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, clinique et biologique des cas diagnostiqués et de discuter les résultats obtenus par rapport aux données de la littérature.

## **Résultats :**

- ~ La population étudiée comporte 325 hommes et 315 femmes. Au moment du diagnostic, l'âge varie entre 2ans et 95ans avec une moyenne de  $43,53 \pm 20,37$  ans. La région de Rabat-Salé-Kénitra semble la plus touchée. La drépanocytose (41,10%), l'hémoglobinoase C (30,30%) et la  $\beta$ -thalassémie (18,30%) sont prédominantes. La forme hétérozygote est la plus rapportée.
- ~ Les anomalies biologiques et le syndrome anémique sont fréquents (80%).
- ~ L'anémie hémolytique est la plus objectivée, le frottis sanguin montre très souvent des anomalies morphologiques des hématies. Les examens biochimiques occupent une place incontournable dans la démarche diagnostique et révèlent divers groupes étiologiques.

**Conclusion :** Les résultats de cette étude s'accordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature. Le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique et la mise en place d'un programme national de dépistage néonatal systématique sont vivement attendus.

## ABSTRACT

**Title:** Exploration of a cohort of 640 cases of hemoglobinopathies collected at the Biochemistry-Toxicology Laboratory of Military Instruction Hospital in Rabat: Epidemiological, clinical, and biological aspects.

**Author:** Bellouch Soumaya

**Rapporteur:** Pr. Zohra OUZZIF

**Keywords:** Hemoglobinopathies, sickle cell disease, thalassemia, Hb electrophoresis, genotyping.

**Introduction:** Hemoglobinopathies are inherited hemoglobin diseases with qualitative and quantitative abnormalities. They are among the most common genetic diseases in the world.

**Type and objective of the study:** This is a descriptive retrospective study of 640 cases of hemoglobinopathies listed in the Biochemistry-Toxicology laboratory of the HMIMV over 16 years. This work aims to study the epidemiological, clinical, and biological profile of diagnosed cases and to discuss them with the data in the literature.

### Results:

- ~ The studied population comprises 325 men and 315 women, average age of  $43.53 \pm 20.37$  years. At the time of diagnosis, the age ranged from 2 years to 95 years. The region of Rabat-Salé-Kénitra seems to be the most affected. Sickle cell disease (41.10%), hemoglobin C (30.30%), and  $\beta$ -thalassemia (18.30%) are predominant. The heterozygous form is the most reported.
- ~ The biological abnormalities and anemic syndrome are frequent (80%).
- ~ Hemolytic anemia is the most objectified; the blood smear very often shows morphological abnormalities of the red blood cells. Biochemical tests occupy an essential place in the diagnostic process and reveal various etiological groups.

**Conclusion:** The results of this study agree, in the majority of cases, with the data in the literature. The screening for heterozygotes, genetic counseling, and the establishment of a national systematic newborn screening program is eagerly awaited.

## ملخص

**العنوان:** اكتشاف مجموعة من 640 حالة من أمراض الخضاب الدموي التي تم رصدها في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط: الجوانب الوبائية، السريرية والبيولوجية.

**المؤلف:** بلوش سمية

**المقرر:** ذ. زهرة أوزيف

**الكلمات الأساسية:** أمراض الخضاب الدموي ، فقر الدم المنجلي، الثلاسيميا، الفصل الكهربائي للهيموغلوبين، التنميط الجيني.

**مقدمة:** أمراض الخضاب الدموي هي أمراض الهيموغلوبين الموروثة التي تشتمل على تشوهات نوعية وكمية، و هي من بين الأمراض الوراثية الأكثر شيوعاً في العالم.

**نوع الدراسة وهدفها:** هذه الدراسة وصفية بأثر رجعي على 640 حالة من أمراض الخضاب الدموي المسجلة في مختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط على مدى 16 عاماً، و يهدف هذا العمل إلى دراسة الملامح الوبائية والسريرية والبيولوجية للحالات المشخصة ومناقشتها فيما يتعلق بالبيانات الواردة في الأدبيات.

## **النتائج:**

- ~ من الناحية الوبائية: يتألف مجتمع الدراسة من 325 رجلاً و 315 امرأة بمتوسط العمر  $43,53 \pm 20,37$  سنة، و في وقت التشخيص كان العمر يتراوح من سنتان إلى 95 عاماً، و يبدو أن منطقة الرباط سلا القنيطرة هي الأكثر تضرراً حيث يسود مرض الخلايا المنجلية (41,10%)، والهيموجلوبين c (30,30%) والثلاسيميا بيتا (18,30%)، ويعتبر الشكل المتغاير الزيغوت هو الأكثر شيوعاً.
- ~ وجود كبير للتشوهات البيولوجية، ومتلازمة فقر الدم (80%).
- ~ فقر الدم الانحلالي هو الأكثر شيوعاً ، وغالباً ما تظهر في مسحة الدم تشوهات مورفولوجية في خلايا الدم الحمراء، و تحتل الفحوصات البيوكيميائية مكاناً أساسياً في عملية التشخيص وتكشف عن مجموعات مسببات مختلفة.

**الخلاصة:** تتفق نتائج هذه الدراسة، في معظم الحالات، مع البيانات الموجودة في الأدبيات، و يجب فحص الزيغوت المتغايرة، والاستشارة الوراثية، وإنشاء برنامج وطني منهجي لفحص حديثي الولادة.



---

# ***Annexes***

---



# Hémoglobinopathies

## Fiche d'exploitation des données

### I. Identité du patient

- Nom.....	- Prénom.....
- Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	- Age.....
- Origine géographique/éthnique.....	-IPP.....

### II. Renseignements cliniques

-Service prescripteur.....
- Motif d'hospitalisation ou de consultation.....
.....
-Antécédents pathologiques et familiaux.....
.....
-Notion de transfusion récente (< 3mois) : <input type="checkbox"/> Oui Date :(...../...../.....)
<input type="checkbox"/> Non
-Notion de consanguinité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

### III. Données biologiques

#### 1. Bilan hématologique :

-Hémogramme :		
-Nbr de GR.....	-Taux d'Hb.....	
-Hte.....	-VGM.....	-TCMH.....
- IDR.....	-Taux de réticulocytes.....	
-Frottis sanguin.....		
-Test de falciformation /d'Emmel.....		

## Annexe1 –Suite-

### 2. Bilan biochimique :

- Ferritinémie.....	
- CRP.....	- Haptoglobine.....
Bili.T.....	- Bili.D.....
- LDH.....	

### IV. Circonstances de l'étude de l'Hb

1. Découverte fortuite d'une fraction d'Hb anormale lors du dosage de « HbA<sub>1c</sub> » par CLHP:

Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
- HbA <sub>1c</sub> (%).....			
-HbF (%).....			
-HbX (%).....			

2. Electrophorèse de l'Hb à pH alcalin:

- Hb A.....			
- Hb A <sub>2</sub> .....			
- Hb F.....			
-Variant :			
-Hb S.....	-Hb C.....	-Hb E.....	
-Hb X.....			

3. Electrophorèse de l'Hb à pH acide:

Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Résultat : .....			
.....			
.....			

## Annexe1 –Suite-

### V. Enquête familiale

.....
.....
.....
.....

### VI. Diagnostic étiologique

- Hémoglobinoses :	<input type="checkbox"/>
Type.....	
Pathologies associées.....	
-Thalassémies :	<input type="checkbox"/>
Type.....	
Pathologies associées.....	

### VII. Diagnostic génotypique

Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Commentaire :.....			
.....			
.....			
.....			

## Annexe2

### CONSENTEMENT POUR LA REALISATION D'EXAMENS DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE

Je soussigné(e) M.....né (e) le.....

Demeurant à:.....

Reconnais avoir reçu par .....les informations sur les examens  
des caractéristiques génétiques qui seront réalisés afin :

- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie génétique en relation avec mes symptômes ;
- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic pré-symptomatique d'une maladie génétique ;
- d'identifier un statut de porteur sain (recherche d'hétérozygote ou d'un remaniement chromosomique)
- d'évaluer ma susceptibilité génétique à une maladie ou à un traitement médicamenteux.

**Pour cela, je consens :**

- au prélèvement qui sera effectué chez moi
- au prélèvement qui sera effectué chez mon enfant mineur ou une personne majeure sous tutelle
- au prélèvement qui sera effectué chez mon fœtus mort

**Si une partie du prélèvement reste inutilisée après analyse,**

- je consens à ce qu'elle puisse être intégrée, le cas échéant, à des fins de recherche scientifique. Dans ce cas, l'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une anonymisation totale. En conséquence, je suis conscient(e) que ces études scientifiques effectuées **seront sans aucun bénéfice ni préjudice pour moi.**

Fait à, le .....

Signature du patient adulte

Ou du représentant légal de l'enfant mineur



## Annexe3

Tableau XLI: Les techniques de biologie moléculaire utilisées pour l'identification des HbP [25]

Hémoglobinopathies	Type de mutation	Techniques disponibles
β-thalassémie	Mutation ponctuelle	ARMS-PCR ASO Séquençage direct
	Délétion	Gap-PCR
α- thalassémie	Délétion	Gap-PCR Southern blot
	Non-délétionelle	Amplification α1 ou α2 ARMS-PCR ASO Séquençage direct
variant Hb S	Mutation ponctuelle	ARMS-PCR Séquençage direct
variant Hb C	Mutation ponctuelle	ARMS-PCR Séquençage direct
variant Hb E	Mutation ponctuelle	ARMS-PCR Séquençage direct
variant Hb D-Punjab	Mutation ponctuelle	ARMS-PCR Séquençage direct
variant Hb Lepore	Délétion	Gap-PCR
PHHF et δβ-thalassémie	Délétion	Gap-PCR
δβ-thalassémie	Délétion	Southern blot
εγδβ-thalassémie	Délétion	Southern blot

**Tableau XLI:Caractéristiques des techniques de biologie moléculaire utilisées pour l'identification des HbP [9, 24, 25, 28,44]**

Techniques de biologie moléculaire	Principe	Intérêt et limites	Remarques
<b>Reverse dot-blot</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN.</li> <li>→ hybridation sur un support portant des sondes spécifiques des principales mutations recherchées.</li> <li>-Les sondes d'oligonucléotides utilisées sont immobilisées sur une membrane de nylon. C'est une méthode non-radioactive.</li> </ul>	<p>Permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation.</p>	<p>Diagnostic anténatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trousse commerciale destinée à l'identification des mutations <math>\beta</math>-thalassémiques les plus fréquentes dans les principales régions du monde.</li> <li>-Trousse commerciale destinée à la caractérisation des délétions <math>\alpha</math>-thalassémiques les plus fréquentes.</li> </ul>
<b>Séquençage des gènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Amplification sélective des gènes <math>\beta</math>, <math>\alpha 1</math> ou <math>\alpha 2</math> puis séquençage.</li> <li>-Le séquençage de l'ADN consiste en la détermination de la succession des nucléotides le composant.</li> <li>-Plusieurs méthodes existent dont la technique de Sanger.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Permet l'identification des variants rares.</li> <li>-Pas adaptée à la détection des délétions importantes</li> </ul>	<p>Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.</p>
<b>GAP-PCR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Amplification d'un fragment spécifique à la délétion et qui la recouvre. Les sondes utilisées sont construites de façon à être complémentaires aux frontières de la délétion. Dans le cas de délétions étendues, la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mise en évidence des délétions plus ou moins étendues des gènes <math>\alpha</math> et <math>\beta</math>.</li> <li>-Plusieurs délétions peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR.</li> <li>-Disposition d'une batterie d'amorces spécifiques des délétions que l'on cherche à caractériser.</li> <li>-L'analyse est simple et la technique peu coûteuse mais elle est limitée aux seuls réarrangements recherchés et connus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trousse commerciale pour le diagnostic anténatal des <math>\alpha</math>-thalassémies ;</li> <li>- Permet le diagnostic de certaines <math>\beta</math>-thalassémies, des Hb Lepore, anti-Lepore et des PHHF délétionnelles.</li> </ul>

## Annexe 4 –Suite-

<p><b>MLPA</b> (multiplex ligation- dependent probe amplification)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Technique semi-quantitative, basée sur l'utilisation d'une paire d'amorces très proches qui après une étape d'hybridation et de ligation va devenir un fragment de taille connu destiné à être amplifié.</li> <li>-Plusieurs paires d'amorces sont disposées sur toute l'étendue du cluster et vont pouvoir être amplifiées simultanément.</li> <li>-Une quantification relative des fragments obtenus pour chaque couple d'amorces permet la mise en évidence de réarrangements aussi bien des délétions que des duplications, des triplications.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-L'amplification n'aura lieu que si les étapes préalables d'hybridation et de ligation ont pu être faites.</li> <li>-La présence d'une délétion ne permet pas la ligation et donc ne permet pas l'amplification.</li> <li>-La MLPA peut amplifier jusqu'à 40 sondes différentes simultanément, ce qui en fait une méthode rapide, peu coûteuse et facile à réaliser.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Plusieurs kits commerciaux de MLPA ciblant sélectivement les familles de gènes <math>\alpha</math> et <math>\beta</math>-globine existent sur le marché.</li> </ul>
<p><b>Méthodes d'amorçage allèle-spécifique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reposent sur le principe qu'une sonde pour PCR est d'autant plus efficace qu'elle est plus spécifique de la séquence à amplifier et qu'une sonde présentant une erreur d'appariement l'est moins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Plusieurs mutations peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR (PCR multiplex)</li> <li>- Disposer d'une batterie d'amorces spécifiques de chacune des mutations que l'on cherche à caractériser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Appliqués au diagnostic anténatal de drépanocytose</li> </ul>



---

## ***References bibliographiques***

---



- [1] **Couque N, De Montalembert M.** Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *Feuillets de Biologie*. 2013;(311):5–18.
- [2] **Mulunda-a-Mulunda V, Minga TM, Ingwen TO, Kouam P.** Pérennisation des investissements en équipements biomédicaux dans les projets scientifiques. Cas du projet de dépistage des hémoglobinopathies chez les femmes enceintes, centre de génétique humaine, faculté de médecine UNIKIN. *IRBM News*. 2018;39(475):80–89.
- [3] **Williams TN, Weatherall DJ.** World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(9):a011692. doi:10.1101/cshperspect.a011692.
- [4] **Piel FB.** The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(2):327–41.
- [5] **Feroze KB, Azevedo AM.** Retinopathy Hemoglobinopathies. In: *StatPearls* [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 10 janvier 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441850/>.
- [6] **Demirci S, Leonard A, Tisdale JF.** Genome editing strategies for fetal hemoglobin induction in beta-hemoglobinopathies. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(R1):R100–6.
- [7] **Giardine BM, Joly P, Pissard S, Wajcman H, K. Chui DH, Hardison RC, et al.** Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D1192.
- [8] **Laghmich A, Alaoui Ismaili FZ, Barakat A, Ghailani Nourouti N, Khattab M, Bennani Mechita M.** Alpha-Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum. *BioMed Research International*. 2019;2019:1–7.
- [9] **Couque N, Trawinski E, Elion J.** Génétique des maladies de l'hémoglobine. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;2016(481):49–60.

- [10] **Labie D, Elion J.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC - Hématologie. 2005;2(4):220-239.
- [11] **Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic J.** Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. Médecine Trop. 2011;71:217-222.
- [12] **Mario N, Sala N.** Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. Rev Francoph Lab. 2016; 2016(481):35-47.
- [13] **Aguilar-Martinez P, Badens C, Bonello-Palot N, Cadet E, Couque N, Ducrocq D, et al.** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Ann Biol Clin .2010; 68(4):455-464.
- [14] **Bain BJ.** Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. Blood Rev. 2011;25(5):205-213.
- [15] **Cavazzana M, Stanislas A, Rémus C, Duwez P, Renoult J, Cretet J, et al.** Dépistage néonatal de la drépanocytose: Des données en faveur de sa généralisation. médecine/sciences. 2018;34(4):309-311.
- [16] **Berthélémy S.** L'héogramme ou numération-formule sanguine. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(538):53-55.
- [17] **Aubry P, Gaüzère B.** Hémoglobinoses Actualités 2019. Médecine tropicale. 2019.
- [18] **Diallo DA, Guindo A, Touré BA, Sarro YS, Sima M, Tessougué O, et al.** Dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose : limites du test de falciformation (test d'Emmel) dans le bilan prénatal en zone ouest africaine. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2018;66(3):181-185.
- [19] **CAPILLARYS HEMOGLOBINE** Réf. 2007. Notice d'utilisation Sébia 2012.
- [20] **HYDRAGEL 7 HEMOGLOBINE** Réf. 4106 & **HYDRAGEL 15 HEMOGLOBINE** Réf.4126. Notice d'utilisation Sébia 2006; 10.
- [21] **HYDRAGEL 7 ACID(E) HEMOGLOBIN(E)** Réf. 4108 & **HYDRAGEL 15 ACID(E) HEMOGLOBIN(E)** Réf.4128. Notice d'utilisation Sebia 2009;9.

- [22] **Baudin B.** Les hémoglobines normales et pathologiques. Rev Francoph Lab. 2016;2016(481):27-34.
- [23] Association des praticiens de génétique moléculaire. Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge [En ligne]. 2019 [cité 2 janvier 2021]. Disponible sur [https://filiere-mcgre.fr/wp-content/uploads/2019/06/ANPGM\\_137-Pathologies\\_du\\_globule\\_rouge.pdf](https://filiere-mcgre.fr/wp-content/uploads/2019/06/ANPGM_137-Pathologies_du_globule_rouge.pdf).
- [24] **Greene DN, Vaughn CP, Crews BO, Agarwal AM.** Advances in detection of hemoglobinopathies. Clin Chim Acta.2015;439:50-7.
- [25] **Clark BE, Thein SL.** Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. Clin Lab Haematol. 2004;26(3):159-76.
- [26] **Ouzzif Z, El Maataoui A, Traore Z, Biaz A, El Machtani S, Dami A, et al.** A retinopathy in young patient with co-inheritance of heterozygous alpha + -thalassemia and sickle trait: a case report. BMC Ophthalmology.2017;17(1):6.
- [27] **Wajcman H.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie.2005;2(3):145-57.
- [28] **CHABI ILOUGBADE OTT.** Hémoglobinose C : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) - Rabat [Doctorat en Pharmacie]. RABAT: FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITÉ MOHAMMED V ; 2014. [Encadré par Pr Z.OUZZIF].
- [29] **Marengo-Rowe AJ.** Structure-Function Relations of Human Hemoglobins. Bayl Univ Med Cent Proc. 2006;19(3):239-45.

- [30] **Ramatou YI.** La Bêta-thalassémie: Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)- Rabat [Doctorat en Pharmacie]. RABAT: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE MOHAMMED V; 2015. [Encadré par Pr Z.OUZZIF].
- [31] **MOUSSODJI CF.** L'hémoglobinosose S: Épidémiologie et Exploration biologique Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV [Doctorat en Pharmacie].RABAT: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE MOHAMMED V; 2015. [Encadré par Pr Z.OUZZIF].
- [32] **Gulbis B, Cotton F, Vertongen F.** Hémoglobines anormales rares. EMC-Hématologie. 2004;1(4): 106-114.
- [33] **Herold S.** Interaction of nitrogen monoxide with hemoglobin and the artefactual production of S-nitroso-hemoglobin. Comptes Rendus Biologies. 2003;326(6):533-541.
- [34] **Giordano PC.** Dépistage des porteurs et prévention des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire: guide du médecin généraliste, du médecin biologiste et du conseiller en génétique. Évry (Parc technologique Léonard de Vinci, CP 8010 Lisses, 91008 Cedex): Sebia; 2007.
- [35] **Higgs DR, Wood WG.** Long-range regulation of alpha globin gene expression during erythropoiesis. Curr Opin Hematol. 2008;15(3):176-183.
- [36] **Li Q, Peterson KR, Fang X, Stamatoyannopoulos G.** Locus control regions. Blood. 2002;100(9):3077-3086.
- [37] **Steinberg M H, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ.** Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed .New York : Cambridge University Press ; 2009.



- [38] **Joly P, Pondarre C, Badens C.** Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de biologie Clinique.* 2014;72(6):639-68.
- [39] **Giroit R, Maier-Redelsperger M, Neonato MG.** Le diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. *Revue Française des Laboratoires.* 2001;(329):11-5.
- [40] **Giordano PC.** Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *International journal of laboratory hematology.* 2013;35(5):465-79.
- [41] **SIF I.** Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire: expérience d'un laboratoire d'analyses médicales privé. [Doctorat en Pharmacie]. RABAT: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE MOHAMMED V; 2013.
- [42] **SCHMIDT M.** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies [MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE]. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Université de Lille 2; 2012.
- [43] **De Montalembert M.** Syndromes thalassémiques. EMC - Hématologie. 2008;3(2):1-9.
- [44] **Vinatier I.** Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Laboratoire CERBA; 2010.
- [45] **Aubry P, Gaüzère B.** Thalassémies Actualités 2019. *Médecine tropicale.* 2019.
- [46] **Bonello-Palot N, Cerino M, Joly P, Badens C.** Les thalassémies en 2016. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2016;2016(481):67-75.
- [47] **Joly P, Lacan P, Francina A.** Stratégies diagnostiques des alpha-thalassémies. *Journal de Biologie Médicale.* 2013;2(6):103-7.

- [48] **Saoud MZ, Biaz A, Rachid A, El Amin G, Dami A, Ouzzif Z.** Association d'hémoglobinoïse D-Punjab et de  $\beta$ -thalassémie dans une famille marocaine. *Annales de Biologie Clinique*.2020;78(1):61-69.
- [49] **Kohne E.** Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(31-32):532-540.
- [50] **Fattoum S.** EVOLUTION OF HEMOGLOBINOPATHY PREVENTION IN AFRICA: RESULTS, PROBLEMS AND PROSPECT. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2009;1(1):e2009005.doi :10.4084/MJHID.2009.005.
- [51] Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte. *EMC - Hématologie*. 2009;4(2):1-19.
- [52] **Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A.** Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index. *Pan Afr Med J*.2017;27(1).
- [53] **Agouzal M, Quayou A, Khattab M.** Etude de la prévalence de l'enfant atteint de thalassémie au nord ouest du Maroc; revue de médecine pratique. 2013.
- [54] **LAANAÏT R.** Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital Avicenne [Doctorat en médecine].MARRAKECH: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE CADI AYYAD; 2018.
- [55] **Alaoui FZ, LAGHMICH A, NOUROUTI NG, BARAKAT A, MECHITA MB.** Pattern of Hemoglobinopathies: A Cross-sectional Study in North of Morocco. 2020.
- [56] **DJEDDI Z, BENAMEUR ZK.** Dépistage des hémoglobinopathies au CHU Tlemcen [Doctorat en Pharmacie]. TLEMCEN: FACULTE DE MÉDECINE UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD; 2017.

- [57] **Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A, Jariwala P, Rathod H.** Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): A pilot study. *J Med Soc.* 2016;30:111-5.
- [58] **Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T, et al.** Type and frequency of hemoglobinopathies, diagnosed in the area of Karachi, in Pakistan. *Cogent Med.* 2016; 3(1): 1188875.doi:10.1080/2331205X.2016.1188875.
- [59] **Yuzbasioglu Ariyurek S, Yildiz SM, Yalin AE, Guzelgul F, Aksoy K.** Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces. *Int J Hemoglobin Res.* 2016;40(3):168-72.
- [60] **Belhadi K.** Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna [Mémoire de Magister en Biologie, Biologie cellulaire et physiologie animale]. Algérie: FACULTE DES SCIENCES UNIVERSITE EL HADJ LAKHDER BATNA; 2011.
- [61] **Malam-Abdou B, Brah S, Mahamadou S, Maïga DA, Djibrilla A, Daou M, et al.** Les Hémoglobinopathies au Niger: Analyse de 6532 Électrophorèses Réalisées au Laboratoire de Biochimie de la Faculté des Sciences de la Santé de Niamey. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE.* 2016;17(3).
- [62] **Traore MS, Zohoncon TM, Ouedraogo P, Ouattara AK, Obiri-Yeboah D, Tao I, et al.** Hemoglobin AE, AO-Arab and SO-Arab Genotypes in Burkina Faso: Hematological Parameters, Genotypic and Allelic Frequencies of Hemoglobinopathies. *Journal of Human and Clinical Genetics.* 2020;2(1).
- [63] **HAFIANI K, BAZOUI H, EL MADHI Y, EL GUAMRI Y, AMAHMID O, HAFID MM, et al.** Etude de la drépanocytose chez l'enfant au Centre Hospitalier Régional de Kenitra (Maroc): Impact sur le profil de la santé. *Innovative Journal of Medical and Health Science.* 2018;8(10):186-193.

- [64] **Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A.** Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote: à propos de 87 patients. *The Pan African Medical Journal.*2016;25.
- [65] **Kéclard L, Romana M, Saint-Martin C.** Épidémiologie des gènes globines dans le bassin caribéen. La drépanocytose: regards croisés sur une maladie orpheline.2004;75-94.
- [66] **Schmugge M, Speer O, Hulya Ozsahin A, Martin G.** La drépanocytose en Suisse. 1re partie: Physiopathologie, Clinique. *Forum Médical Suisse.* 2008;8(33):582-6.
- [67] **Biblio.sickle cell anemia | Symptoms, Sickle Cell Trait, & Treatment [En ligne].** Encyclopedia Britannica. [Cité 5 janvier 2021]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/sickle-cell-anemia>.
- [68] **Encyclopédie Orphanet du Handicap [En ligne].** Drépanocytose – Focus Handicap [Cité 14 décembre 2020]. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Drepanocytose\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA232.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Drepanocytose_FR_fr_HAN_ORPHA232.pdf).
- [69] **Piel FB, Steinberg MH, Rees DC.** Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(16):1561-73.
- [70] **NEDBOR FA.** La drépanocytose à l'HMIMV: Analyse épidémiologique, biologique et clinique [Doctorat en Pharmacie]. RABAT: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE MOHAMMED V; 2011. [Encadré par Pr Z.OUZZIF].
- [71] **Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F.** La drépanocytose en France. *Revue Francophone des Laboratoires.*2016;2016(481):61-6.
- [72] **Hafiani K, Bazoui H, El Madhi Y, Hafid MM, El Guamri Y, Amahmid O, et al.** Major sickle cell syndromes in children in Kenitra, Morocco. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2017;7(11):688–690.

- [73] **Doupa D, Djite M, Gueye PM, Seck M, Faye BF, Seck SM, et al.** Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2017;11(4):1706–1715.
- [74] **OUAATOU Z.** Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech [DOCTORAT EN MEDECINE]. Marrakech: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE CADI AYYAD; 2018.
- [75] **Elion J, Laurance S, Lapoumériou C.** Physiopathologie de la drépanocytose: SPECIAL DREPANOCYTOSE. *Médecine tropicale*. 2010;70(526):454–8.
- [76] Encyclopédie Orphanet Grand Public [En ligne]. La Drépanocytose [Cité 19 décembre 2020]. Disponible sur:<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf>.
- [77] **Renaudier P.** Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2014;21(425):178–81.
- [78] Drépanocytose. Tout praticien aura à assumer des soins de proximité [En ligne]. *Le Concours médical*. 2016 [cité 20 décembre 2020]. Disponible sur: <https://sosglobi.fr/wp-content/uploads/2019/10/CM4-Dossier-BD.pdf>.
- [79] **Girot R.** La drépanocytose. Montrouge (Hauts-de-Seine): John Libbey Eurotext; 2003.
- [80] **Gellen-Dautremer J, Brousse V, Arlet J-B.** Management of acute complications in sickle cell disease. *La Revue du praticien*. 2014;64(8):1114–9.
- [81] **Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al.** Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(5):5S3–84.

- [82] **Ndiaye M, Niang SO, Diop A, Diallo M, Diaz K, Ly F, et al.** Ulcères de jambe au cours de la drépanocytose : étude rétrospective de 40 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016;143(2):103-7.
- [83] **Biaz A, Neji M, Ajhoun Y, Idrissi SEM, Dami A, Reda K, et al.** Découverte fortuite d'une drépanocytose hétérozygote composite S/C. *The Pan African Medical Journal*. 2017;27.
- [84] **Traoré Z F.D.** Rétinopathie drépanocytaire: influence de l'alpha thalassémie (à propos d'un cas) [Doctorat en Médecine]. RABAT: FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITÉ MOHAMMED V ; 2015. [Encadré par Pr Z.OUZZIF].
- [85] **Schaefer BA, Kiyaga C, Howard TA, Ndeezi G, Hernandez AG, Ssewanyana I, et al.** Hemoglobin variants identified in the uganda sickle surveillance study. *Blood advances*. 2016;1(1):93-100.
- [86] **Sanders R, Ly V, Ahmad K, Swift J, Sallam A, Uwaydat S.** Hemoglobin S/OArab: Retinal Manifestations of a Rare Hemoglobinopathy. *Case Rep Ophthalmol*.2020;11(2):189-95.
- [87] **Velasco-Rodríguez D, Alonso-Domínguez J-M, González-Fernández F-A, Muriel A, Abalo L, Sopena M, et al.** Laboratory parameters provided by Advia 2120 analyser identify structural haemoglobinopathy carriers and discriminate between Hb S trait and Hb C trait. *Journal of Clinical Pathology*. 2016;69(10):912-20.
- [88] **Mir SA, Alshehri BM, Alaidarous M, Banawas SS, Dukhyil AAAB, Alturki MK.** Prevalence of Hemoglobinopathies ( $\beta$ -Thalassemia and Sickle Cell Trait) in the Adult Population of Al Majma'ah, Saudi Arabia. *Hemoglobin*. 2020;44(1):47-50.
- [89] **Bachir D.** La drépanocytose. *Revue Française des Laboratoires*. 2000;2000(324):29-35.

- [90] **Thiam L, Dramé A, Coly IZ, Diouf FN, Seck N, Boiro D, et al.** Profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques de la drépanocytose homozygote SS en phase inter critique chez l'enfant à Ziguinchor, Sénégal. *Pan African Medical Journal.* 2017;28(1).
- [91] **Jeanne L.** Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *Option/Bio.* 2010;21(434):17–20.
- [92] **Dami A, Biaze A, Nazih M, Nouijai A, Bouhsain S, Ouzzif Z.** DREPANOCYTOSE SC REVELEE PAR UNE OSTEONECROSE DE LA TETE HUMERALE EN POST PARTUM. *Journal Marocain des Sciences Médicales.* 2013;18(3).
- [93] **Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S, et al.** The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. *Sci Rep.* 2013;3(1):1671.
- [94] **Ouzzif Z, El Maataou A, Oukhedda N, Messaoudi N, Mikdam M, Abdellatifi M, et al.** Hémoglobinose C au Maroc : A propos de 111 cas. *La tunisie Medicale.* 2017;95(12):229–33.
- [95] **Nagara M, Alba-Sauviat C, Simeon D, Gaudeau-Toussaint M-F, Fontvielle F, Faucher G.** L'hémoglobinose C homozygote: à propos d'un cas de découverte fortuite. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2009;24(4):210–216.
- [96] **Karna B, Jha SK, Al Zaabi E.** Hemoglobin C Disease. In: *StatPearls* [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 3 janvier 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559043/>.
- [97] **BAHRI L.** Hémoglobinose C et  $\beta$ -thalassémie: A propos d'un cas. *Journal de Biologie Médicale.* 2016;5(18):144–8.
- [98] **Bouyarmane W, Uwingabiye J, Biaz A, Rachid A, Mechal Y, Dami A, et al.** Unexpected discovery of hemoglobinopathy C/ $\beta^0$  thalassemia. *Clin Case Rep.* 2018;6(11):2117–20.

- [99] **El Maataoui A, Ouzzif Z.** L'hémoglobine C/OArabe: histoire d'une famille. *Pathologie Biologie*. 2012;60(5):320-31.
- [100] Encyclopédie Orphanet Grand Public [En ligne]. La bêta-thalassémie [Cité 14 décembre 2020]. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemieFRfrPub51v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemieFRfrPub51v01.pdf).
- [101] **Galanello R, Origa R.** Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):11.
- [102] **Agouzal M, Quayou A, Benchekroune K, Khattab M.** Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. *Revue médicale de Bruxelles*. 2010;31(2):79-87.
- [103] **Zahir H, Chakour M, Mouhib H, Yahyaoui H, Ameer MA.** Aspect épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la  $\beta$ -thalassémie au Maroc. *Annales de Biologie Clinique*. 2019;77(2):169-73.
- [104] **Noori T, Ghazisaeedi M, Aliabad GM, Mehdipour Y, Mehraeen E, Conte R, et al.** International comparison of thalassemia registries: challenges and opportunities. *Acta Informatica Medica*. 2019;27(1):58.
- [105] **Benkirane S, Aghrouch M, Masrar A, Agoumi NB.** Les  $\beta$ -thalassémies: Etude de cas. *Journal de Biologie Médicale*. 2013;1(4):273-8.
- [106] Recueil Congrès SAHTS 2017.pdf [En ligne]. [Cité 20 décembre 2020]. Disponible sur: <https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/2017/11/Recueil%20Congr%C3%AAs%20SAHTS%202017.pdf>.
- [107] **Warghade S, Britto J, Haryan R, Dalvi T, Bendre R, Chheda P, et al.** Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(1):73.



- [108] **Weatherall DJ.** The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Reviews.* 2012;26:S376.
- [109] **Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, et al.** The Italian multiregional thalassemia registry: centers characteristics, services, and patients' population. *Hematology.* 2016;21(7):415–424.
- [110] **LAGHMAMI R.** Les thalassémies en région de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc [DOCTORAT EN MEDECINE]. Marrakech: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE CADI AYYAD; 2018.
- [111] **Maaloul I, Laaroussi O, Jedidi I, Sfaihi L, Kmiha S, Kamoun T, et al.** Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2018;25(1):1478.
- [112] **Eissa AA, Kashmoola MA, Atroshi SD, Al-Allawi NA.** Molecular Characterization of  $\beta$ -Thalassemia in Nineveh Province Illustrates the Relative Heterogeneity of Mutation Distributions in Northern Iraq. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2015;31(2):213–217.
- [113] **Eleftheriou A.** A propos de la thalassémie. *Fédération Internationale de la thalassémie.* 2007;170.
- [114] **Chevet E.** Nouvelles pistes thérapeutiques dans la  $\beta$ -Thalassémie [UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé]. Université Angers; 2015.
- [115] **Elmachtani Idrissi SE, El Omri N, El Jaoudi R, Dami A, Bouhsain S, Ouzzif Z, et al.** Hémoglobinopathie O Arab homozygote dans une famille marocaine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2012;27(5):268–271.
- [116] **Chakraborty S, Chanda D, Gain M, Krishnan P.** Interference of the hope hemoglobin with hemoglobin A1c results. *Laboratory medicine.* 2015;46(3):221–225.

- [117] **Bibi A, Touhemi I, Sahli C, Siala H, Bartagi Z, Koubaa D, et al.** Fortuitous description of hemoglobin Hope in a high-level Tunisian athlete: molecular diagnosis and origin. *Annales de biologie clinique*. 2012;70(3):295-8.
- [118] **Wajcman H, Baudin-Chich V, Kister J, Feo C, Gombaud-Saintonge G, Bohn B, et al.** Hemoglobin J Guantanamo [ $\alpha 2\beta 2$  128 (H6) Ala→Asp] in association with hemoglobin C and  $\alpha$ -thalassemia in a family from Benin. *Am J Hematol*. 1988;28(3):170-5.
- [119] **Yamagishi Y, Ikeda K, Takahara J, Irino S, Hasui H, Fujiwara T, et al.** HB J-Guantanamo [ $\alpha 2 \beta 2$  128(H6) ALA→ASP] Found in a Japanese Family. *Hemoglobin*. 1993;17(4):379-85.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 49

سنة : 2021

**اكتشاف مجموعة من 640 حالة من أمراض الخضاب الدموي  
التي تم رصدها في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم  
بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط:  
الجوانب الوبائية، السريرية والبيولوجية**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

**السيدة سمية بلوش**

المزادة في 11 أكتوبر 1994 بأكادير

لنيل شهادة

**دكتور في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية :** أمراض الخضاب الدموي؛ فقر الدم المنجلي؛ الثلاسيميا؛ الفصل الكهربائي للهيموغلوبين؛ التنميط الجيني

**أعضاء لجنة التحكيم:**

رئيس

السيد كمال دغمي

مشرف

أستاذ في علم الدم السريري

السيدة زهرة أوزيف

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

عضو

السيدة منية أبو عبد الله

أستاذة في الكيمياء الحيوية