



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



Année : 2022

Thèse N° : 87

ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINE J-GUANTANAMO: À PROPOS D'UN CAS DE DÉCOUVERTE FORTUITE RAPPORTÉ À L'HMIMV

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

Par

Madame Ghita EL MOUSSADEQ

Née le 04 Septembre 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Hémoglobinopathies ; Hémoglobine J-Guantanamo ; CLHP ; Électrophorèse de l'hémoglobine.

Membres du Jury :

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Madame Zohra OUZZIF

Professeur de Biochimie

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Madame Laila BENCHEKROUN

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.
Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National
PV Rabat

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. SOULAYMANI Rachida

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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. BOULANOUAR 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 Noureddine
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
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

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 *Dir. HMI Mohammed V*
Rabat

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Rabat
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

*Enseignant militaire

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
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

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D.Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

*Enseignant militaire

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l'ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L

*Enseignant militaire

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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. TLIGUI Houssain

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Cardio Vasculaire. Dir. Hôp.Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
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

*Enseignant militaire

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

*Enseignant militaire

Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités

Rabat

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
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

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

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 Chirurgie
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*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAoudI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid

*Enseignant militaire

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie

Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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*

Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L

*Enseignant militaire

Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim

Anatomie
Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. TAHRI Rajae

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

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*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
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*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr. BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*

Pr. BENNIS Azzelarab*

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
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

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie
Médecine des Urgences et des Catastrophes
Traumatologie-Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.*
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak

Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie végétales
Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR*

*Enseignant militaire

DÉDICACES

Je dédie ce travail :
À ma très chère maman,
Houria Benjelloun

À mon adorable mère, qui m'a toujours soutenue, qui a été toujours présente pour moi et continue de l'être pour faire ma joie et mon succès. Aucun mot ne saura exprimer mes sentiments d'amour et de respect que je te porte. Je t'aime maman et je remercie Dieu de m'avoir donné une mère si adorable et joyeuse.

Merci ma très chère mère pour ton amour, ton dévouement, tes sacrifices qui m'ont toujours soutenue.

Puisse Dieu tout-puissant te protéger et t'accorder longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

*À mon très cher papa,
Rachid El Moussadeq*

Tu m'as toujours soutenue et orientée par tes précieux conseils. Tes qualités de patience et de courage me servent d'exemple. Je t'aime papa et je t'aimerai toute ma vie.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de la confiance en soi et de l'optimisme dans la vie.

Jamais je n'arriverai ou je suis sans ton soutien. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

Que Dieu le tout-puissant t'accorde santé, bonheur et quiétude de l'esprit et te procure une longue vie.

*À mon futur mari,
Mon très cher Youssef Libiad*

*Je T'AIME mon âme sœur, ma moitié. Tu as toujours été là
pour moi, dans les bons et les mauvais moments.*

*Aucun mot ne suffirait pour exprimer la profondeur de mes
sentiments. Je respire de bonheur depuis que nos destins se
sont unis et ma vie a désormais un sens, un parfum d'espoir.*

Je remercie Dieu de t'avoir mis sur mon chemin.

*Que Dieu le tout-puissant te protège et t'accorde une longue
vie joyeuse et paisible, pleine d'amour, de prospérité et de
succès.*

Puisse l'amour nous unissent à jamais.

*À ma chère sœur aînée,
Meryem El Moussadeq*

Tu es ma sœur, ma mère et mon amie. Tu as toujours été là pour moi, malgré les distances. Je t'aime beaucoup ma chérie. Tous ces mots ne sauraient exprimer mes sentiments d'amour et de respect que je te porte. Que Dieu le tout-puissant te préserve et t'accorde un avenir plein de bonheur et de sérénité.

*À ma chère sœur,
Houda El Moussadeq*

Tu es une sœur drôle et formidable. Tu as été toujours à mes côtés, depuis ma naissance jusqu'à aujourd'hui. Que les liens fraternels qui nous unissent perdurent à jamais. Puisse Dieu le tout-puissant t'accorde une vie heureuse pleine de succès et de prospérité.

À mon cher beau-frère, Mohammed

Je te remercie beaucoup, cher frère, pour ta générosité et ta bonté.

*Tu es un homme de foi, qui aide et aime tout le monde.
Que Dieu te comble de toutes ses grâces et bénédictions et
protège ta petite famille de tous les maux*

À ma nièce Rabiaa et mon neveu Mohammed

*Je vous aime beaucoup mes chers. Vous nous avez apportés
beaucoup de bonheur depuis votre naissance.
Puisse Dieu vous protéger de tous les maux et vous accorder
un avenir brillant, plein de succès et de joie.*

À ma chère amie, Mouna Oukassou

*Tu es une amie et une sœur pour moi. Tu as toujours été là
pour moi, aussi bien dans les moments de joie que dans les
moments pénibles où l'on a besoin d'un petit mot, d'un petit
geste, de soutien moral. Je te dis merci.*

Que ce travail soit un gage de notre relation d'amitié.

À la mémoire de mon grand-père,

Driss Benjelloun

*Tu étais et tu resteras toujours le symbole de la patience, du
sacrifice et du patriotisme.*

Ta perte récente m'a infligée une douleur atroce.

Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis

Que Dieu le miséricordieux t'accueille dans son paradis.

*À la mémoire de mes grand-parents,
Lalla Meftaha et Mohammed El Moussadeq*

*Vous étiez le symbole de l'attachement, du respect et de
l'amour.*

*Grâce à vous, on a appris le sens de la responsabilité et de la
patience.*

*Vous resterez toujours dans mon cœur et mon esprit.
Que Dieu le tout-puissant vous avoir en sa sainte miséricorde.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

REMERCIEMENTS

À notre maître et président de jury de thèse

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie clinique

HMIMV - RABAT

Permettez-nous de vous remercier pour la bienveillance et l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de présider ma soutenance de thèse.

Vous nous faites un grand honneur de vous avoir parmi mon jury de thèse.

Veillez accepter, Monsieur, mes sincères sentiments de respect et de haute estime que nous vous portons.

À notre maître et rapporteur de thèse

Madame Zohra OUZZIF

Professeur de Biochimie

HMIMV - RABAT

Vous nous avez accordé un immense honneur d'avoir accepté de nous diriger dans ce travail de thèse. Nous vous remercions infiniment pour le temps que vous avez consacré malgré vos obligations professionnelles.

Nous sommes très reconnaissants de votre bienveillante générosité et de vos précieux conseils qui nous ont énormément orienté et facilité la réalisation de ce travail de recherche, malgré les difficultés adjacentes à la nature de ce sujet.

Votre professionnalisme, humanisme, gentillesse et rigueur nous servent d'exemple. Qu'Allah tout puissant puisse vous octroyer santé et longue vie, à vous et à votre honorable famille.

À notre maître et juge de thèse,

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

CHUIS - RABAT

Nous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous sommes très touchés par votre gentillesse et votre accueil bien aimable.

Nous vous prions, Monsieur, d'accepter l'expression de nos sentiments les meilleurs.

À notre maître et juge de thèse,
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie
HMIMV - RABAT

*Nous sommes très touchés par la bienveillance et la bonté avec lesquelles
vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous avez montré à l'égard
de notre travail.*

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

À notre maître et juge de thèse,
Madame Laila BENCHEKROUN
Professeur de Biochimie-Chimie
CHUIS - RABAT

*Nous sommes très touchés madame pour l'amabilité et la gentillesse avec
lesquelles vous nous avez accueillies.*

*Nous vous remercions pour le temps que vous avez consacré pour juger ma
soutenance de thèse malgré vos obligations.*

Veillez accepter, madame, mes sentiments les plus respectueux.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2,3-DPG	2, 3-diphosphoglycérate
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFSC	Hémoglobines A, F, S et C
Ala	Alanine
ALAT	Alanine Aminotransférase
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
ASAT	Aspartate Amino-Aransférase
Asp	Aspartate
BCL11a	B-Cell Lymphoma/Leukemia 11A
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CO	Monoxyde de carbone
CRP	Protéine C-Réactive
EDTA	Ethylène-Diamine-Tétra-Acétate
EP/IT	Électrophorèse/Immunotypage
Fe²⁺	Fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique
FEO	Flux électro-osmotique
FS	Frottis Sanguin

Gln	Glutamine
Glu	Glutamate
GR	Globule Rouge
HbA1c	Hémoglobine Glyquée A1c
HMIMV	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed 5
HO	Hème Oxygénase
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
Ig-G	Immunoglobuline G
IPP	Identifiant Permanent du Patient
LCR	Locus Control Region
LDH	Lactate DésHydrogénase
Lys	Lysine
MCS	Multispecies Conserved Sequences
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCO2	Pression partielle de gaz carbonique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHHF	Persistence Héritaire d'Hémoglobine Fœtale

TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
UTR	Untranslated Regions
Val	Valine
VGM	Volume Globulaire Moyen

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Automate Capillarys 2 Flex-Piercing de Sebia®, laboratoire de biochimie de l'HMIMV	11
Figure 2 : Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire	12
Figure 3 : Principe de l'électrophorèse capillaire.....	12
Figure 4 : Automate Hydrasys 2 Scan de Sebia ®, laboratoire de biochimie de l'HMIMV ...	14
Figure 5 : Réalisation d'une étude de l'hémoglobine et interprétation des cas simples	17
Figure 6 : Démarche diagnostic des variants combinés et rares de l'hémoglobine	18
Figure 7 : Mise en évidence des anomalies quantitatives de l'hémoglobine A2 (avec absence de carence martiale)	18
Figure 8 : Identification des anomalies quantitatives de l'hémoglobine F (> 2 ans)	19
Figure 9 : Profil de l'électrophorèse capillaire en présence de l'Hémoglobine J-Guantanamo (Laboratoire de biochimie, HMIMV).....	25
Figure 10 : Profil de l'électrophorèse à pH acide sur gel d'agarose en présence de l'Hémoglobine J-Guantanamo (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	26
Figure 11 : Structure quaternaire de la molécule d'hémoglobine A	30
Figure 12 : Familles des gènes de globines et leurs gènes régulateurs	32
Figure 13 : Expression des différentes hémoglobines au cours du développement	34
Figure 14 : Métabolisme de la molécule de l'hème	35
Figure 15 : Conséquences physiopathologiques selon la localisation de la mutation	37
Figure 16 : Principales mutations ponctuelles responsables de β^+ thalassémie (en haut) et de β^0 thalassémie (en bas)	41
Figure 17 : Les formes délétionnelles des α -thalassémies	43
Figure 18 : Carte de la répartition géographique mondiale de l'hémoglobine J-Guantanamo	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résultats de l'hémogramme de la patiente.....	22
Tableau 2 : Résultats des paramètres biochimiques réalisés au profit du propositus.	23
Tableau 3 : la classification des α -thalassémies	45
Tableau 4 : Comparaison des résultats des études sur l'hémoglobine J-Guantanamo.....	52
Tableau 5 : Exemples de variants instables qui touchent la zone de contact $\alpha 1\beta 1$	53

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
OBSERVATION ET MÉTHODES	4
I. Observation	5
II. Méthodes utilisées au laboratoire	5
II.1. Circonstances de découverte d'une hémoglobinopathie	6
II.2. Démarche diagnostique au laboratoire de biologie de l'HMIMV	7
II.2.1. Phase pré-analytique.....	7
II.2.1.1. Fiche d'exploitation	7
II.2.1.2. Prélèvement.....	8
II.2.2. Phase analytique	8
II.2.2.1. Techniques de diagnostic phénotypique d'une hémoglobinopathie	9
II.2.2.2. Techniques de diagnostic génotypique	15
II.2.3. Phase post-analytique	17
III. Bases de données scientifiques :	19
RÉSULTATS	21
I. Bilan hématologique	22
II. Bilans biochimiques	23
II.1. Technique chromatographique (CLHP).....	24

II.2.	Techniques électrophorétiques	25
II.2.1.	Électrophorèse capillaire	25
II.2.2.	Électrophorèse à pH acide sur gel d'agarose	26
II.3.	Autres examens biochimiques complémentaires	26
III.	Analyse génotypique	27
DISCUSSION	28
I.	Discussion générale.....	29
I.1.	Rappel sur les hémoglobines normales	29
I.1.1.	Structure.....	29
I.1.2.	Fonctions	30
I.1.3.	Gènes des globines	31
I.1.3.1.	Famille α -globine	31
I.1.3.2.	Famille β -globine	31
I.1.4.	Les différentes hémoglobines exprimées au cours du développement ontogénique	32
I.1.5.	Biosynthèse et dégradation.....	34
I.2.	Les hémoglobinopathies.....	36
I.2.1.	Anomalies qualitatives de l'hémoglobine ou hémoglobinoses	36
I.2.2.	Anomalies quantitatives de l'hémoglobine ou thalassémies	39

I.2.2.1. Syndrome β -thalassémique	39
I.2.2.2. Syndrome α -thalassémique	42
I.2.2.3. Hétérozygoties composites hémoglobine E/ β -thalassémie	45
I.2.2.4. $\delta\beta$ -thalassémie et Persistances Héritaires de l'Hémoglobine Fœtale (PHHF)	46
I.3. Recommandations pour une étude correcte des hémoglobinopathies dans un laboratoire de biologie médicale	46
II. Discussion des résultats.....	49
II.1. Hémoglobine J-Guantanamo.....	49
II.2. Épidémiologie	49
II.3. Aspects cliniques et biologiques	51
II.4. Rôle de la CLHP dans la détection des variants de l'hémoglobine	53
CONCLUSION	56
RÉSUMÉS	59
ANNEXES	63
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des anomalies héréditaires de l'hémoglobine. Elles sont transmises selon un mode autosomique récessif et sont causées par des mutations qui touchent les gènes des globines [1]. Il existe deux types d'hémoglobinopathies :

- Les hémoglobinoses, qui sont des anomalies qualitatives de l'hémoglobine. Elles sont responsables d'une production en quantité normale d'une globine anormale, dont la plus fréquente est la drépanocytose [2] ;
- Les thalassémies, qui sont des défauts quantitatifs de l'hémoglobine, dans lesquels les globines de structure normale sont produites en quantité anormale.

Les hémoglobinopathies comptent parmi les maladies monogéniques les plus fréquentes au niveau mondial. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de 7 % de la population mondiale est porteuse d'une anomalie de l'hémoglobine [3], et entre 300.000 à 500.000 enfants naissent chaque année avec des formes sévères [4]. Les hémoglobinopathies sont décrites initialement dans des zones anciennement impaludées (la région Méditerranéenne, l'Asie et l'Afrique subsaharienne) [5]. Cependant, avec les flux migratoires importants des populations, ces maladies se sont répandues dans des zones non endémiques, notamment l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Australie [5]. Elles sont donc devenues un problème majeur de santé publique au niveau mondial [6]. Il n'existe pas de données chiffrées au Maroc faute de registre. De ce fait, l'épidémiologie de ces maladies n'est pas connue de manière exacte. L'OMS estime que le taux des hémoglobinopathies au Maroc est de 6,5 %, ce qui laisserait supposer l'existence de plus de 30.000 cas de formes majeures [7].

Le diagnostic biologique d'une hémoglobinopathie peut être réalisé devant des signes clinico-biologiques évocateurs, notamment une anémie chronique, une hémolyse ou devant des symptômes douloureux [3]. Le laboratoire de biologie médicale joue un rôle crucial dans le diagnostic de ces maladies, en utilisant des techniques électrophorétiques et/ou chromatographiques, ainsi que des techniques de biologie moléculaire [6]. Pour une interprétation correcte des résultats et une prise en charge appropriée des patients, une grande expertise et une qualification du biologiste sont requises.

Dans le présent travail, nous nous proposons de présenter l'observation du premier cas de l'hémoglobine J-Guantanamo retrouvé en 16 ans sur 640 cas d'hémoglobinopathies répertoriés au sein du laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat. Ce variant a été détecté fortuitement lors du dosage de l'HbA1c par la technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP), dans le cadre d'un suivi du diabète sucré. Le diagnostic a été porté sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques. Une analyse génotypique a été réalisée en extra-muros pour la confirmation de la nature du variant détecté. Nous présenterons la particularité de ce variant en exploitant l'ensemble des données épidémiologiques, biologiques et cliniques du cas étudié à la lumière des données de la littérature. Nous montrerons par la suite l'importance et le rôle de la CLHP dans la détection des variants de l'hémoglobine, notamment les variants plus rares.

OBSERVATION ET MÉTHODES

I. Observation

Le travail porte sur l'exploration du premier cas d'hémoglobine J-Guantanamo au Maroc, diagnostiqué de manière fortuite au niveau du service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV de Rabat. La fiche d'exploitation élaborée au laboratoire regroupe toutes les données requises à l'étude, notamment les données sociodémographiques (identité, âge, sexe, ethnie), cliniques (antécédents personnels et familiaux, notion de consanguinité) et biologiques (bilan hématologique, bilan biochimique, étude de l'hémoglobine).

Il s'agit de madame K.O., de nationalité marocaine, âgée de 57 ans, mariée et mère d'un enfant, originaire de la ville d'El Kelâa des Sraghna'. Elle est diabétique et a comme antécédent une hystérectomie avec notion de métrorragie, compliquée d'une hernie. Son père est également diabétique, et ne présente aucun lien de consanguinité avec sa mère. La patiente a été adressée au pôle des laboratoires de l'HMIMV dans le cadre du suivi de son diabète sucré. Un hémogramme et des examens biochimiques ont été réalisés. Le dosage de l'HbA1c, fait par CLHP sur colonne échangeuse de cations, a objectivé la présence d'un pic surnuméraire sur le chromatogramme, ne permettant pas de chiffrer le taux d'HbA1c et faisant suspecter la présence d'un variant de l'hémoglobine.

Une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, réalisée sur le Capillarys Flex-Piercing et une électrophorèse sur gel d'agarose à pH acide ont été réalisées pour compléter l'exploration phénotypique de ce cas d'hémoglobinopathie. De même, une étude génotypique a été demandée et réalisée en France.

À l'issue de ces investigations, le diagnostic de l'hémoglobine J-Guantanamo a été porté et représente le 1^{er} cas enregistré parmi plus de 640 cas d'hémoglobinopathies répertoriés à l'HMIMV.

II. Méthodes utilisées au laboratoire

Le diagnostic biologique des hémoglobinopathies dans la pratique courante implique la réalisation d'un ensemble d'examens phénotypiques, permettant la détection et la quantification

des différentes fractions de l'hémoglobine. Dans certaines situations difficiles, le recours à des tests génotypiques semble nécessaire.

Dans cette partie de notre travail, nous allons présenter les différentes étapes d'investigation suivant la démarche adoptée à l'HMIMV, conformément aux recommandations de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM).

II.1. Circonstances de découverte d'une hémoglobinopathie

La recherche d'une hémoglobinopathie peut se faire devant divers signes évocateurs d'une anomalie de l'hémoglobine [3, 9].

- Des anomalies biologiques, notamment des anomalies de l'héogramme (une anémie, une microcytose...), des anomalies morphologiques des érythrocytes au niveau du frottis sanguin (anisopoïkilocytose, hématies en faucille, cellules cibles...), ou encore devant des signes d'hémolyse (haptoglobine effondrée, LDH élevée...);
- Des signes clinico-biologiques, notamment devant des signes cliniques d'hémolyse (splénomégalie...), ou des signes d'anémie chronique (souvent une asthénie, une pâleur, une hépatosplénomégalie, un essoufflement...); plus rarement devant des signes de cyanose ou de polyglobulie (tels que des vertiges, des acouphènes), ou encore devant des symptômes douloureux dans le cas des syndromes drépanocytaires majeurs;
- Un dépistage systématique chez des personnes appartenant à une ethnie à risque (tous les pays d'Afrique Sub-saharienne et le Cap vert, Afrique du Nord, notamment l'Algérie, la Tunisie, le Maroc), le Bassin méditerranéen, les Antilles, l'Asie, le Moyen-Orient...;
- Un dépistage néonatal chez des sujets ayant une origine géographique dite à risque, permettant ainsi aux parents de prendre les mesures préventives nécessaires à l'égard des complications de la maladie dès les premières semaines de la vie [10];
- Un dépistage anténatal chez les femmes appartenant à une région à risque en début de grossesse pour l'évaluation du risque chez l'enfant à naître;
- Une détection fortuite lors du dosage de l'HbA_{1c} par la technique CLHP dans le cadre de suivi du diabète sucré.

II.2. Démarche diagnostique au laboratoire de biologie de l'HMIMV

II.2.1. Phase pré-analytique

Le processus pré-analytique, particulièrement critique, représente une phase cruciale dans la maîtrise de la qualité des examens biologiques. Ainsi, le bon déroulement et le respect des différentes étapes de ce processus sont primordiaux pour l'obtention de résultats fiables et interprétables.

II.2.1.1. Fiche d'exploitation

Pour une interprétation pertinente et correcte des résultats, la demande d'étude de l'hémoglobine doit toujours être accompagnée des renseignements démographiques, cliniques et biologiques du patient. Pour cela, une fiche d'exploitation (**annexe 1**) a été élaborée, par la direction du laboratoire depuis 2012. Elle doit être renseignée par les services prescripteurs pour chaque patient. Elle intègre les points cités ci-dessous :

- Des Renseignements démographiques : l'âge, le genre, l'origine géographique, qui représentent des éléments nécessaires à prendre en compte, en vue d'une interprétation correcte des résultats ;
- Des Renseignements cliniques, comprenant les antécédents pathologiques et familiaux, la notion de consanguinité, ainsi que la notion de transfusion récente (datant de moins de 3 mois) ;
- Des Renseignements thérapeutiques, particulièrement pour les inducteurs de l'hémoglobine (hydroxyurée, érythropoïétine), et les traitements par le fer.
- Des Résultats des bilans biologiques réalisés, principalement :
 - L'héogramme, qui permet, grâce aux renseignements cruciaux fournis (notamment la formule des trois lignées sanguines et les indices érythrocytaires (VGM, CCMH, TCMH...)), d'explorer toute anémie et de se renseigner sur sa nature (hypochrome, microcytaire, régénérative ou non). Les résultats du frottis sanguins (FS) peuvent aider à la mise en évidence des anomalies

morphologiques des globules rouges (drépanocytes, hématies en cibles, anisopoïkilocytose...).

- Les examens biochimiques complémentaires, principalement le bilan martial (dosage de la ferritine associé à la CRP) permettent d'éliminer toute carence martiale, et le bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, LDH...).
- Des Renseignements sur les circonstances de l'étude de l'hémoglobine :
 - L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin et/ou acide ;
 - La CLHP de l'hémoglobine.

II.2.1.2. Prélèvement

Pour la réalisation de l'étude de l'hémoglobine, trois tubes EDTA (Ethylène-Diamine-Tétra-Acétate, tube avec bouchon violet) et un tube sec (bouchon rouge) ont été prélevés, bien identifiés et mentionnant les informations nécessaires concernant la patiente (son identité, son IPP, sa date de naissance), ainsi que le service prescripteur :

- Un tube EDTA pour la réalisation de l'hémogramme, au niveau du laboratoire d'hématologie ;
- Un 2^{ème} tube EDTA pour l'étude phénotypique de l'hémoglobine par techniques électrophorétiques (électrophorèse à pH alcalin et acide).
- Un troisième tube EDTA pour la réalisation d'un examen génotypique.
- Un tube sec pour la réalisation des examens biochimiques complémentaires, notamment le bilan martial (ferritine associée à la CRP) et le bilan d'hémolyse (bilirubine, haptoglobine, LDH).

Toute transfusion récente, datant de moins de 3 mois, ou tout traitement par les inducteurs de l'hémoglobine F, l'érythropoïétine ou l'hydroxyurée, doit être signalé au biologiste, pour éviter d'éventuelles erreurs lors de l'interprétation des résultats [3,6]

II.2.2. Phase analytique

D'après la NABM, la recherche d'une hémoglobinopathie doit être réalisée par trois tests phénotypiques différents, dont au moins une technique électrophorétique [3]. Parmi les techniques utilisées, l'une d'entre elles doit être quantitative, pour permettre une quantification

fiable et précise des fractions mineures de l'hémoglobine, notamment l'hémoglobine F et A₂ [3]. Seule l'électrophorèse capillaire et la CLHP sont indiquées pour cette quantification [3, 11].

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

II.2.2.1. Techniques de diagnostic phénotypique d'une hémoglobinopathie

L'exploration biologique de l'hémoglobinopathie, dans la présente étude, a nécessité la réalisation de nombreux examens. Ces derniers incluent un hémogramme, une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin par technique capillaire sur le Capillarys 2 Flex Piercing Sebia® ; une électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide sur Hydrasys 2 Scan Sebia®, un dosage sanguin de la ferritine et de la CRP et un bilan d'hémolyse, tous réalisés sur l'automate Architect Ci8200 de chez Abbott.

○ Examens hématologiques :

L'hémogramme est une analyse multiparamétrique de grande importance dans la pratique clinique, peu coûteuse et très fréquemment prescrite. Il fournit des informations précieuses qui peuvent aider dans le dépistage, l'exploration et le suivi de la plupart des affections hématologiques [12, 13], dont les hémoglobinopathies. Cet examen hématologique a été réalisé, à l'aide d'un compteur automatique de type Beckman® de la société Coulter, à distance de toute transfusion sanguine (< 3 mois), pour éliminer le risque d'erreur, lié à la transfusion érythrocytaire, lors de l'interprétation des résultats. Il permet une évaluation qualitative et quantitative des lignées rouge (les érythrocytes), blanche (les leucocytes) et plaquettaire. Il fournit également des données complémentaires sur les constantes érythrocytaires, notamment l'hématocrite, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) [12].

○ Exploration biochimique d'une anomalie de l'hémoglobine :

Au fil des années, le Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV a connu un développement tant sur le côté technologique qu'organisationnel. Dans ce cadre, un certain

nombre de tâches ont été exécutées. La rédaction de procédures des différentes techniques réalisées au niveau du poste « EP/IT » ; la formation continue de l'ensemble du personnel du service ; l'instauration et le respect des plannings des différentes maintenances préventives des automates ; la réalisation systématique des contrôles de qualité interne (contrôle hémoglobine A₂ normale et pathologique, contrôle AFSC). L'objectif étant de garantir une identification et une quantification fiable et précise des différentes fractions normales et pathologiques de l'hémoglobine.

Concernant les techniques électrophorétiques de l'hémoglobine, le laboratoire est passé de l'utilisation de la technique d'électrophorèse sur acétate de cellulose en manuelle, à l'électrophorèse sur gel d'agarose sur automate, puis à l'électrophorèse capillaire sur le Capillarys.

- **Techniques électrophorétiques :**

- Électrophorèse capillaire :

Le système Capillarys utilise le principe de l'électrophorèse capillaire de zone en solution libre. C'est une méthode de séparation électrocinétique, automatisée, rapide et reproductible, connue comme la méthode la plus simple à mettre en œuvre pour une séparation avec résolution élevée et une quantification fiable des différentes fractions de l'hémoglobine [14]. Ainsi, depuis l'introduction du système Capillarys 2 Flex Piercing Sebia® au Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV (figure 1), l'électrophorèse capillaire est devenue la méthode de première intention pour l'étude des hémoglobines.

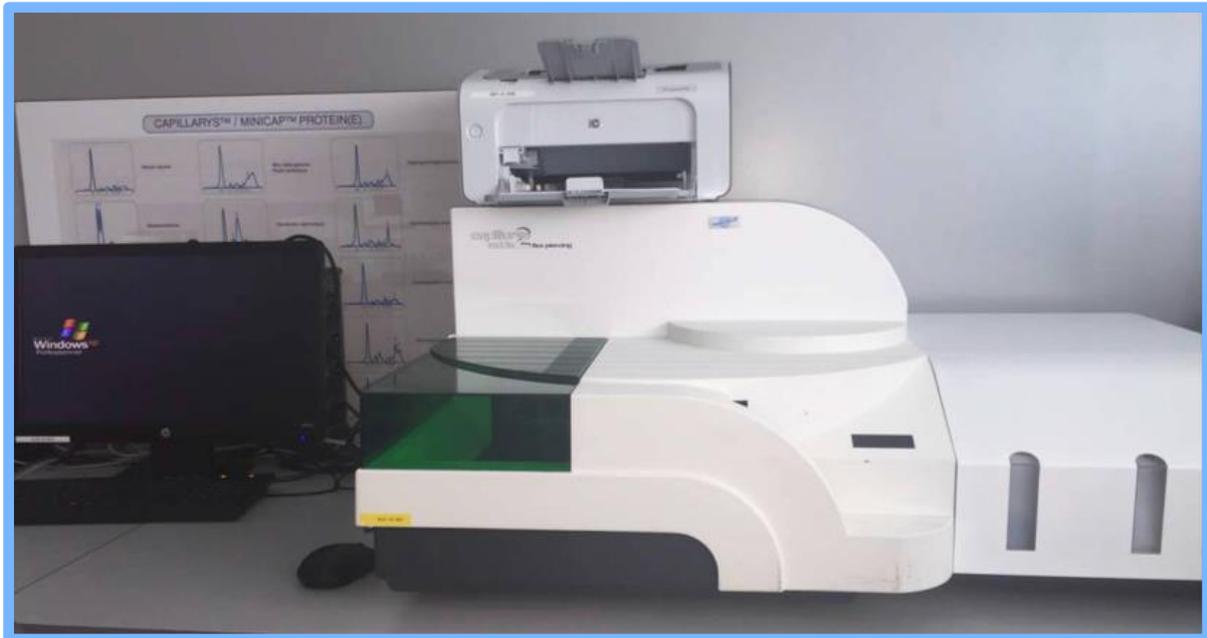


Figure 1 : Automate Capillarys 2 Flex-Piercing de Sebia®, laboratoire de biochimie de l'HMIMV

Le système Capillarys comprend 8 tubes capillaires en silice de 25 μm de diamètre, remplis d'un tampon alcalin [15]. Les extrémités des tubes plongent dans deux réservoirs contenant cette même solution tampon. Chaque réservoir est connecté à une électrode, elle-même reliée à un générateur de courant (figure 2) [16]. En fonction du pH de la solution tampon, les groupements silanols de silice de la paroi des capillaires s'ionisent, ce qui génère des charges négatives, à l'origine d'un flux électro-osmotique (FEO) dirigé vers le côté cathodique des capillaires [16]. La température du système est contrôlée par effet Peltier à 35,5 °C, pour éviter tout risque lié à la précipitation de certaines cryoglobulines à température ambiante [15].

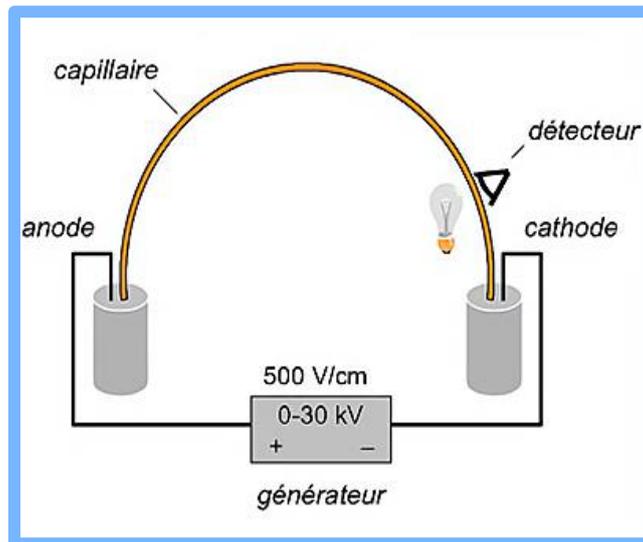


Figure 2 : Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire [16]

Après l'injection de l'hémolysat dans les capillaires et l'application d'une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts à la borne de chaque capillaire, les différentes fractions de l'hémoglobine se séparent en fonction de leur mobilité électrophorétique (charge), mais aussi en fonction du courant d'électro-endosmose (rapport charge/masse). Les hémoglobines migrent de l'anode où elles ont été déposées vers la cathode (figure 3) [17, 18].

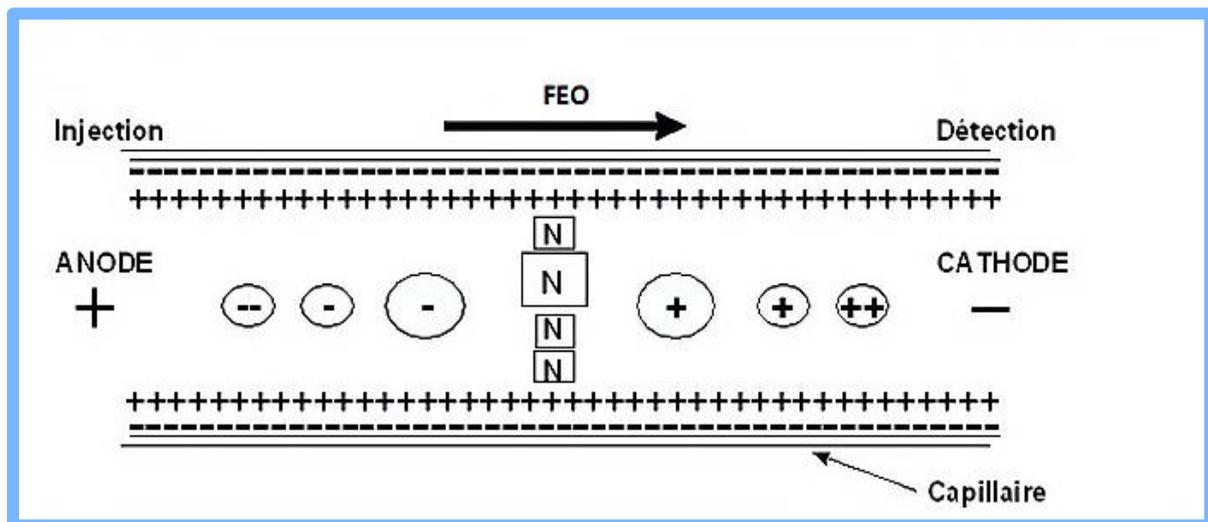


Figure 3 : Principe de l'électrophorèse capillaire [19]

Une détection des différentes fractions séparées de l'hémoglobine peut être réalisée par spectrophotométrie à 415 nm (maximum d'absorption de l'oxyhémoglobine) [18]. Aucune coloration n'est nécessaire, ce qui constitue un gain de temps et de réactifs par rapport aux autres techniques électrophorétiques.

L'électrophorégramme généré permet de révéler les différentes fractions normales (l'hémoglobine A, A2 et F) et pathologiques (l'hémoglobine S, C, E, O-Arab...) de l'hémoglobine, en fonction de leurs positions caractéristiques dans des zones spécifiques (Z1 à Z15). Ainsi, une quantification automatique et relative de ces fractions hémoglobiques peut être réalisée [17]. L'électrophorèse capillaire présente l'avantage de permettre une quantification correcte et fiable des fractions mineures de l'hémoglobine, l'hémoglobine A2 et F, principalement utile pour le diagnostic des β -thalassémies hétérozygotes [11].

Les valeurs normales pour les différentes fractions d'hémoglobine ont été établies à partir d'une population d'adultes sains (hommes et femmes), présentant des valeurs normales en CLHP [20].

■ Électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide sur gel d'agarose

Le système Hydrasys est un système semi-automatique, qui permet la séparation des différentes fractions de l'hémoglobine selon leurs charges dans un tampon de pH acide ($\text{pH} \approx 6,2$) (figure 4) [21]. La séparation se fait sur un support solide, le plus souvent sur gel d'agarose (HYDRAGEL 7 ACIDE et HYDRAGEL 15 ACIDE).

L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide est une technique de seconde intention, qui permet d'apporter un diagnostic de certitude et présente un complément indispensable de l'électrophorèse à pH alcalin [17, 21], en permettant la séparation de certaines hémoglobines ayant la même migration à pH alcalin. Elle permet, en effet, de séparer l'hémoglobine C des hémoglobines E et O-Arab, et l'hémoglobine S des mutants "S-like" comme l'hémoglobine D [14, 22]. La migration des hémoglobines se fait du côté anodique vers le côté cathodique. L'hémoglobine C migre vers l'anode emportée par le flux d'électroendosmose ; l'hémoglobine S migre très peu ; l'hémoglobine A migre un peu plus rapidement vers la cathode avec d'autres

hémoglobines (hémoglobine A2, D, E) ; l'hémoglobine F qui est la plus rapide, migre encore plus loin vers la cathode [21].



Figure 4 : Automate Hydrasys 2 Scan de Sebia ®, laboratoire de biochimie de l'HMIMV

- **Technique chromatographique : CLHP**

La CLHP échangeuse de cations est une technique chromatographique simple et reproductible, connue pour sa haute résolution, son automatisation, ainsi que sa rapidité (~3 min/échantillon) [23]. Elle permet une quantification fiable et précise des hémoglobines A2 et F [24, 25], ce qui en fait la méthode de première intention pour le diagnostic des hémoglobinopathies [24, 26, 27].

La CLHP utilise un système de colonne échangeuse de cations, dans lequel l'échantillon de sang hémolysé est injecté avec une phase mobile liquide de tampons phosphate, de force ionique croissante [27]. Les différentes fractions d'hémoglobines chargées positivement dans le mélange tampons vont interagir avec la colonne chargée négativement. Cela permet l'élution des différentes fractions d'hémoglobines au fur et à mesure que la force ionique du tampon dépasse la force de l'interaction de l'hémoglobine avec la colonne [27, 28]. L'élution de chaque

fraction de l'hémoglobine se fait dans une plage caractéristique de temps de rétention, ce qui permet l'identification des principales formes de l'hémoglobine [27, 29]. La quantification en % de chaque fraction de l'hémoglobine se fait par comparaison de l'aire sous le pic de chaque hémoglobine par rapport à l'aire totale sous tous les pics [27]. La détection des hémoglobines séparées se fait par spectrophotométrie à 415 nm. Un filtre secondaire à 690 nm peut être utilisé pour corriger les effets provoqués par le mélange de tampons [24].

○ **Examens biochimiques complémentaires :**

D'autres examens biochimiques ont été réalisés, notamment le dosage sérique de la ferritine, complété par le dosage de la Protéine C Réactive (CRP), qui permet d'évaluer l'état de la réserve en fer et d'éliminer toute carence martiale. En effet, le diagnostic d'une carence martiale peut être difficile en cas d'un syndrome inflammatoire associé qui augmente la ferritinémie, d'où l'intérêt du dosage complémentaire de la CRP, un très bon marqueur de l'inflammation [30].

Un bilan d'hémolyse a également été réalisé, et comprend le dosage de la bilirubine totale, de l'haptoglobine et de la LDH, des marqueurs qui permettent d'objectiver la présence d'une hémolyse.

II.2.2.2. Techniques de diagnostic génotypique

Après un diagnostic présumé d'une hémoglobinopathie par des techniques phénotypiques, certains cas nécessitent le recours à des méthodes de caractérisation moléculaire, dans le but de confirmer le phénotype clinique et/ou guider le conseil génétique [31]. Il s'agit principalement des syndromes β -thalassémiques (β -thalassémie, $\delta\beta$ -thalassémies, hémoglobine E...), des syndromes drépanocytaires majeurs, incluant les formes homozygotes SS et les hétérozygotes composites (S/ β^0 thalassémie, S/ β^+ thalassémie, S/C...), du syndrome hémoglobine Bart's hydrops foetalis (α^0 -thalassémie) et de l'hémoglobine H [1]. Chez les sujets hétérozygotes, une caractérisation moléculaire peut être demandée dans le cadre d'un conseil génétique, ou devant des profils ambigus ou complexes, dont l'étude phénotypique n'a pas donné de résultats concluants [1].

La réalisation des analyses génotypiques dans un laboratoire de référence nécessite l'obtention préalable d'un consentement écrit éclairé du patient (ou des parents pour un mineur) (annexe 2), ou un certificat de conseil génétique rédigé par le médecin prescripteur [6].

Les études génotypiques utilisent de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) extrait à partir du sang total prélevé sur tube EDTA. Pour le diagnostic prénatal, l'ADN fœtal peut être extrait à partir des cellules des villosités choriales ou des cellules du liquide amniotique [32].

Pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'hémoglobine, diverses techniques ont été développées, dont la plupart sont basées sur la PCR (Réaction en chaîne par polymérase), pour l'amplification sélective des gènes des globines [31, 33, 34]. Le choix de la méthode par le laboratoire de référence dépend non seulement de l'expertise technique disponible, mais aussi du type de la mutation étudiée [34]

La majorité des hémoglobinoses ainsi que les β -thalassémies sont causées par des mutations ponctuelles, dont les plus fréquentes sont des substitutions nucléotidiques [1]. Ce type de mutation peut être recherché par le séquençage des gènes α et β globine. Lorsque la mutation est définie, la détection peut être faite, en alternative au séquençage, par PCR-RFLP (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism), RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction), ou par le reverse dot blot [6]. Pour les α -thalassémie, les délétions larges sont majoritaires et sont liées à l'existence de grandes régions homologues autour des deux gènes α -globine constituant des régions potentielles de mésappariement [35], dont les plus fréquentes (-3,7 kb ; -4,2 kb ; -SEA ; -Med ; -FIL) ont des points de cassures bien connues et peuvent être détectées par reverse dot-blot ou Gap PCR [6].

Dans le présent travail, l'exploration génotypique a été demandée pour confirmer le diagnostic du variant rare mis en évidence par les études phénotypiques. Cette caractérisation moléculaire a été réalisée après avoir obtenu le consentement écrit de la patiente. L'étude a été faite en extra-muros, par technique de séquençage Sanger du gène de la β -globine (HBB) sur Applied 3130XL, au laboratoire de biologie médicale multi-sites du CHU de Lyon (service de biochimie et de biologie moléculaire).

II.2.3. Phase post-analytique

Pour une interprétation correcte et fiable des résultats, le laboratoire s'est toujours basé sur un faisceau d'arguments socio-démographiques (âge, sexe, origine ethnique) ; cliniques (antécédents personnels et familiaux, signes cliniques, notion de consanguinité...) ; biochimiques (électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin et acide, CLHP, bilan martial...); hématologique (hémogramme). Cela rend le diagnostic aisé dans la majorité des cas.

Dans certaines situations complexes et ambiguës, et dont les cas où les analyses phénotypiques n'étaient pas concluantes, une étude génotypique peut être réalisée pour diagnostiquer l'anomalie en cause. Les figures (5, 6, 7, 8) présentent les différents arbres décisionnels adoptés au laboratoire pour l'interprétation des résultats de l'étude phénotypique et génotypique d'une anomalie de l'hémoglobine [6].

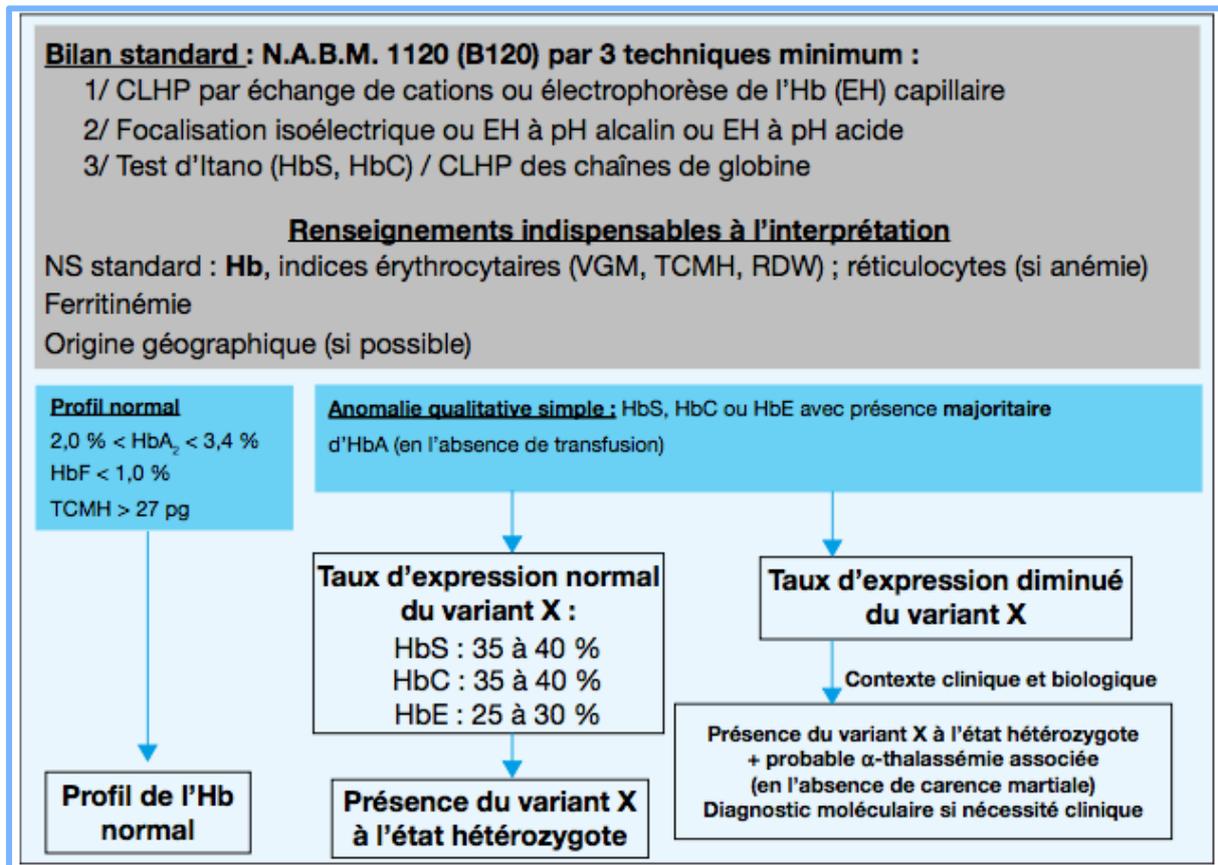


Figure 5 : Réalisation d'une étude de l'hémoglobine et interprétation des cas simples [6]

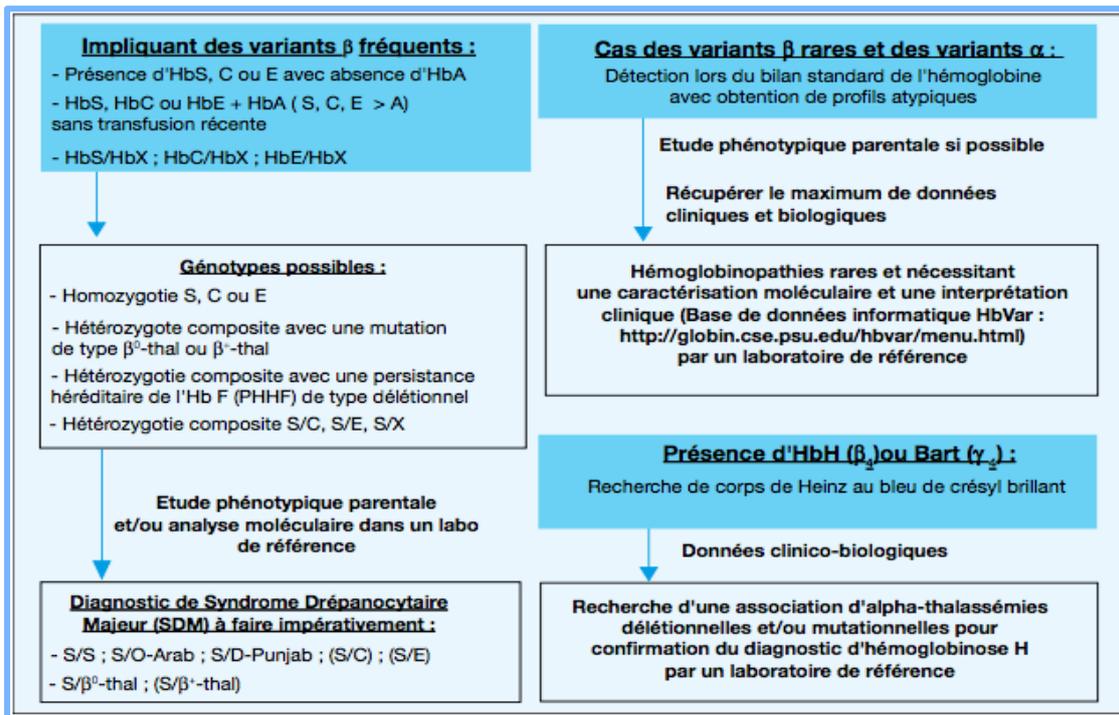


Figure 6 : Démarche diagnostic des variants combinés et rares de l'hémoglobine [6]

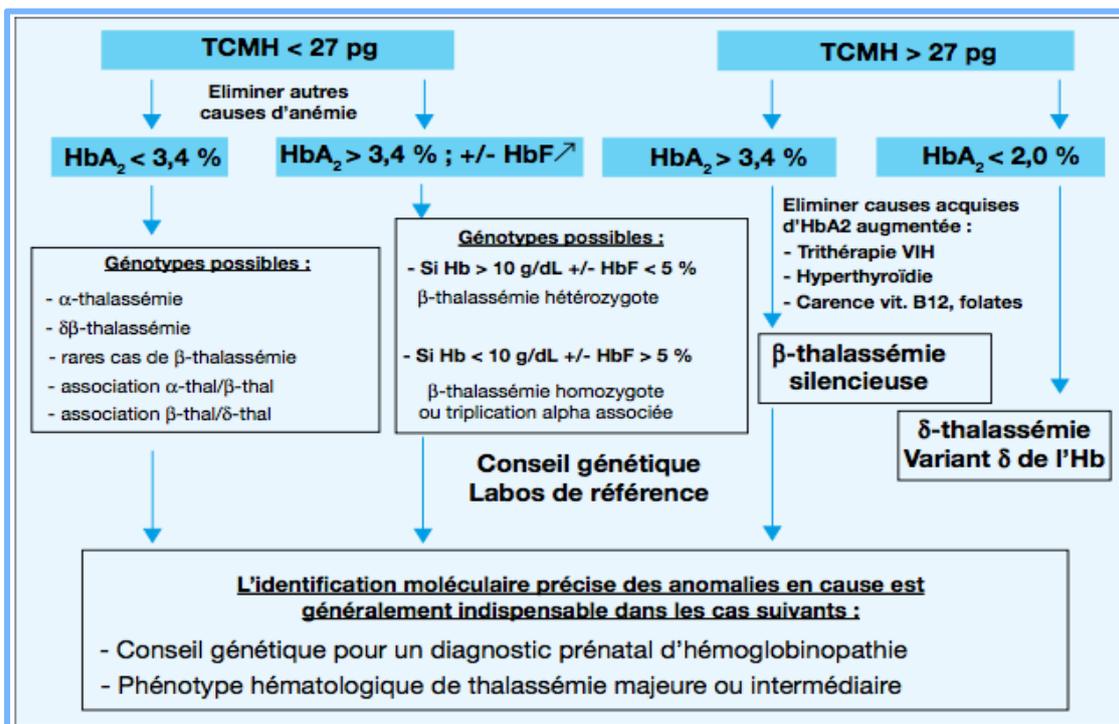


Figure 7 : Mise en évidence des anomalies quantitatives de l'hémoglobine A2 (avec absence de carence martiale) [6]

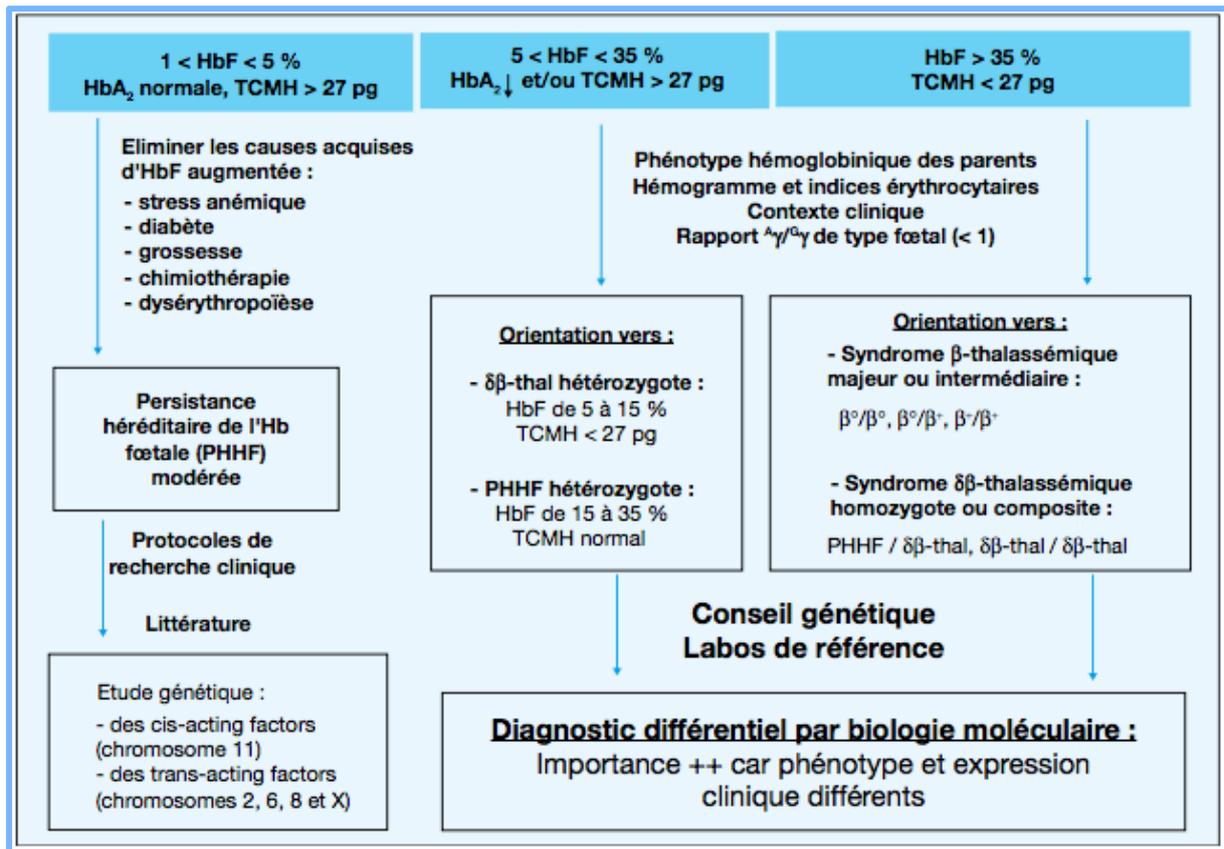


Figure 8 : Identification des anomalies quantitatives de l'hémoglobine F (> 2 ans)[6]

III. Bases de données scientifiques :

Nous avons examiné la littérature scientifique existante sur les cas de l'hémoglobine J-Guantanamo. Nous avons effectué une recherche dans les bases de données scientifiques *PubMed*, *Sciencedirect* et *Google Scholar* pour les cas cliniques publiés en anglais et en français. Les résultats de la recherche ont identifié cinq cas cliniques portant sur l'hémoglobine J-Guantanamo, rapportés respectivement à Cuba en 1977 [36], en Chine en 1985 [37], au Bénin en 1988 [38], au Chili en 1990 [39] et au Japon en 1993 [40]. Le nôtre compte pour le 6^{ème} cas répertorié dans le monde et le 1^{er} cas au Maroc.

Une deuxième recherche a été faite dans les bases de données scientifiques en utilisant les mots suivants en anglais et en français : « Hémoglobinopathies » ; « Maladies de l'hémoglobine » ; « Hemoglobinopathy » ; « Thalassemia » ; « Hémoglobinoses » ; « Diagnostic

biologique » ; « CLHP » ; « Électrophorèse ». Cette recherche nous a permis d'obtenir une vision globale sur les hémoglobines normales et pathologiques, et de définir les principales techniques de diagnostic phénotypiques et génotypiques utilisées dans les laboratoires de biologie médicale pour la détection et l'identification des variants de l'hémoglobine. Les articles les plus pertinents sont retenus.

RÉSULTATS

Dans cette section, nous rapportons les résultats des bilans hématologiques et biochimiques dont a bénéficié la patiente K.O dans le cadre de suivi de son diabète sucré. Nous présentons, également, les résultats des examens phénotypiques et génotypiques qui ont été faits à l'occasion de l'étude de son hémoglobinopathie.

I. Bilan hématologique

Les résultats de l'hémogramme n'ont montré aucune anomalie hématologique notable. Le tableau 1 présente ces résultats.

Tableau 1 : Résultats de l'hémogramme de la patiente

Paramètres	Résultats	Unité	Valeurs de référence
Globules blancs	8,1	(10 ³ /μL)	(4,0 - 10,0)
Polynucléaires Neutrophiles	4,3	(10 ³ /μL)	(1,5 - 7,5)
	53,4	%	
Lymphocytes	2,8	(10 ³ /μL)	(1,5 - 4,0)
	34,7	%	
Monocytes	0,7	(10 ³ /μL)	(0,1 - 0,8)
	8,5	%	
Polynucléaires Éosinophiles	0,2	(10 ³ /μL)	(0,0 - 0,5)
	2,8	%	
Polynucléaires Basophiles	0	(10 ³ /μL)	(0,0 - 0,1)
	0,6	%	
Globules rouges	4,69	10 ⁶ /μL	(3,90 - 5,50)
Hémoglobine	13,4	g/dl	(13,0 - 17)
Hématocrite	40,8	%	(41,0 - 53,0)
VGM	86,9	fL	(82,0 - 98,0)
TCMH	28,5	pg	(27,0 - 33,0)
CCMH	32,8	g/dL	(32,0 - 36,0)
Plaquettes	301	10 ³ /μL	(150 - 450)
VPM	9,6	fL	

Abréviations : CCMH, Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; TCMH, Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; VGM, Volume Globulaire Moyen ; VPM, Volume Plaquettaire Moyen.

II. Bilans biochimiques

Dans le cadre du suivi de son diabète sucré, un dosage de l'HbA_{1c} a été réalisé par la technique chromatographique CLHP sur le Variant II, de chez Bio-Rad®. Cependant, le résultat de l'HbA_{1c} n'était pas chiffré et de nombreux pics non identifiés ont été révélés sur le chromatogramme, ce qui a fait suspecter la présence d'un variant de l'hémoglobine et a justifié la réalisation des techniques électrophorétiques. Le bilan martial était normal, alors que le dosage des marqueurs de l'hémolyse révèle une légère augmentation de l'activité des LDH, seules. Le tableau 2 présente les résultats du bilan biochimique.

Tableau 2 : Résultats des paramètres biochimiques réalisés au profit du propositus.

Paramètres	Résultats	Unité	Valeurs de référence
BIOCHIMIE SANGUINE			
Sodium	142	mmol/l	(135 - 145)
Potassium	4,5	mmol/l	(3,70 - 5,30)
Chlorures	107	mmol/l	(95 - 110)
Réserve alcaline	26	mmol/l	(21 - 28)
Glucose	1,34	g/l	(0,70 - 1,10)
HbA _{1c}	Non chiffrée	%	(4 - 6)
Urée	0,26	g/l	(0,15 - 0,38)
	4,3	mmol/l	(2,5 - 6,4)

Tableau 2 : Résultats des paramètres biochimiques de la patiente (suite)

Paramètres	Résultats	Unité	Valeurs de référence
Créatinine	8	mg/l	(6 - 13)
	70,8	μmol/l	(53 - 115)
CRP	7,5	mg/l	(< 5,0)
Bilirubine totale	6	mg/l	(3 - 12)
	10,2	μmol/l	(5,1 - 20,4)
LDH	261	UI/l	(120 - 246)
Osmolarité calculée	305	mOsmol/l	280 - 305
ASAT	20	UI/l	(< 35)
ALAT	18	UI/l	(< 40)
PROTÉINES SPÉCIFIQUES			
Ferritine	146	ng/ml	(18 - 160)
Haptoglobine	1,84	g/l	(0,3 - 2)

Abréviations : ALAT, Alanine aminotransférase ; ASAT, Aspartate aminotransférase ; CRP, Protéine C-Réactive ; HbA_{1c}, Hémoglobine glyquée ; LDH, Lactate déshydrogénase.

II.1. Technique chromatographique (CLHP)

Le dosage de l'HbA_{1c} par la technique CLHP échangeuse de cations a donné un tracé chromatographique qui a révélé de nombreux pics non identifiés, avec absence de résultats chiffrés de l'HbA_{1c}. Ces résultats ambigus ont ouvert la voie vers une exploration plus approfondie du profil hémoglobinique de la patiente, permettant la confirmation de l'identité du variant qui a été détecté fortuitement par la CLHP.

II.2. Techniques électrophorétiques

II.2.1. Électrophorèse capillaire

Pour compléter les résultats obtenus par CLHP, une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur le Capillarys (Sebia®) a été réalisée. L'électrophorégramme généré a révélé la présence d'un **variant de l'hémoglobine, à 40.1 %**, migrant au niveau de la **zone 11**. Le taux de l'hémoglobine A était chiffré à 56,7 % (N : 96,8 à 97,8 %), et celui de l'hémoglobine A₂ à 3,2 % (N : 2,2 à 3,2 %). Ce profil semble en faveur d'une hémoglobinopathie à l'état hétérozygote, dont une caractérisation moléculaire paraît indispensable pour l'identification et le typage du mutant détecté (figure 9).

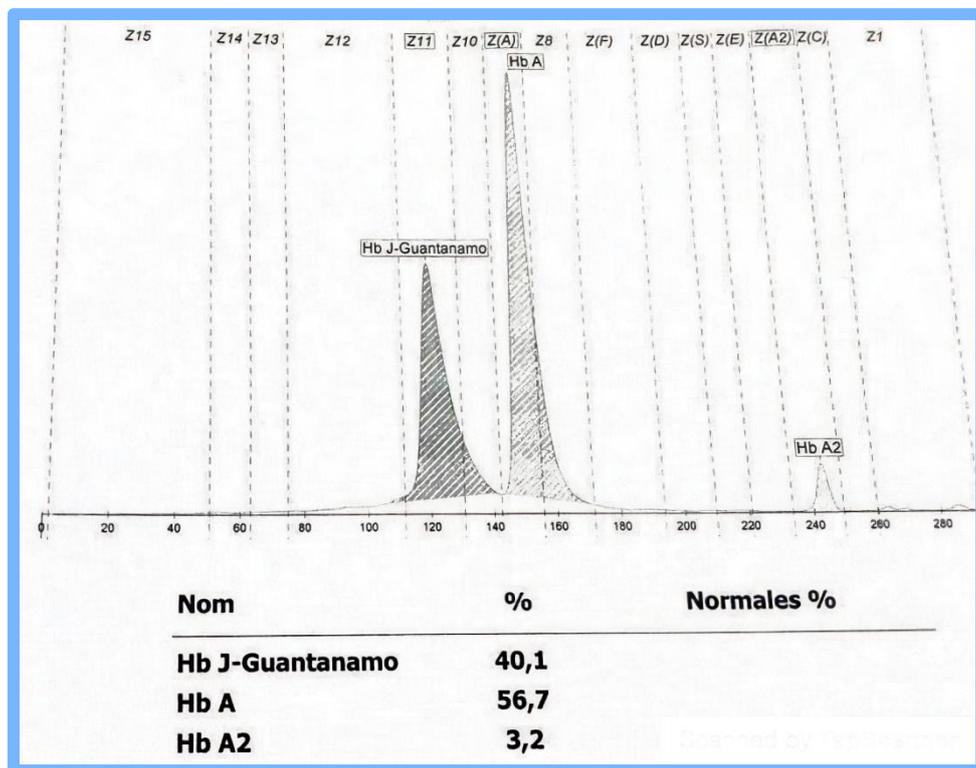


Figure 9 : Profil de l'électrophorèse capillaire en présence de l'Hémoglobine J-Guantanamo (Laboratoire de biochimie, HMIMV)

II.2.2. Électrophorèse à pH acide sur gel d'agarose

Une électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide sur gel d'agarose a été pratiquée sur Hydrasys 2 Scan Sebia® comme technique complémentaire, pour l'identification du variant détecté. Elle a révélé la présence d'une bande migrante entre l'hémoglobine A et l'hémoglobine F, comme la montre la figure 10.

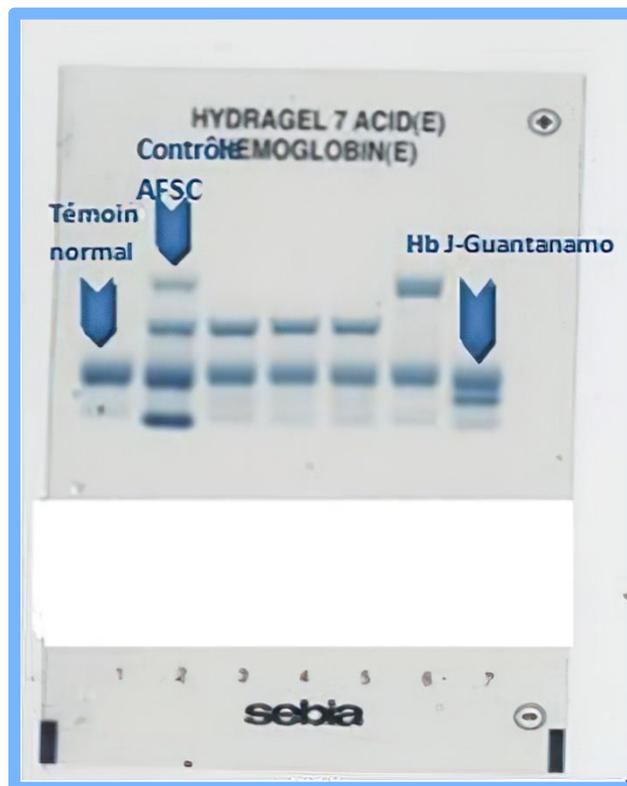


Figure 10 : Profil de l'électrophorèse à pH acide sur gel d'agarose en présence de l'Hémoglobine J-Guantanamo (Laboratoire de biochimie, HMIMV)

II.3. Autres examens biochimiques complémentaires

Les résultats du bilan martial et inflammatoire sont sans anomalies notables, permettant d'exclure toute carence martiale. Le bilan d'hémolyse montrait une légère élévation de l'activité des LDH.

III. Analyse génotypique

Les résultats de l'analyse génotypique ont confirmé la présence d'un variant hémoglobinique rare, l'Hémoglobine J-Guantanamo (HBB:c.386C>A) à l'état hétérozygote.

DISCUSSION

I. Discussion générale

I.1. Rappel sur les hémoglobines normales

I.1.1. Structure

Les hémoglobines sont des hémoprotéines formées de 4 chaînes polypeptidiques, dites des chaînes de globines, identiques deux à deux ; il s'agit de deux chaînes de type α « ζ ou α » et deux autres de type β « ε , γ , δ ou β » [17]. Chacune des globines comporte une poche hydrophobe où se loge la molécule d'hème, qui est définie comme une ferro-protoporphyrine IX, et représente le groupement prosthétique de l'hémoglobine. L'atome de fer situé au centre de la molécule d'hème est sous forme réduite (Fe^{2+}) et est capable de fixer une molécule d'oxygène ; ainsi, chaque hémoglobine fixe quatre molécules d'oxygène et forme l'oxyhémoglobine [41].

Structure primaire : chaque sous-unité de l'hémoglobine est formée d'une succession de plusieurs résidus d'acides aminés; ainsi, les globines α comportent 141 acides aminés dans leur structure primaire et les globines β 146 acides aminés [21].

Structure secondaire : le repliement de la chaîne polypeptidique de globine permet la formation d'hélice alpha ; 75 % de la molécule est sous cette forme[41]. Les globines α et β portent plusieurs hélices alpha dans leur structure secondaire, 7 hélices notées de A à G et 8 hélices notées de A à H respectivement pour les globines α et β [21].

Structure tertiaire : chaque chaîne de globine s'enroule sur elle-même, ce qui permet de délimiter une poche hydrophobe où se loge la molécule d'hème [17]. Cette poche se trouve entre les hélices E et F pour les 2 types de globines α et β [21].

Structure quaternaire (figure 11) : il existe différents types d'interactions entre les chaînes de globines, ce qui définit une structure oligomérique à 4 chaînes caractéristiques de l'hémoglobine (figure 11) [21]. Entre les globines α_1 et β_1 , α_2 et β_2 , il existe des liaisons fortes et étroites, jouant ainsi un rôle essentiel dans la stabilité de l'hémoglobine [17]. Cependant, entre les globines α_1 et β_2 , α_2 et β_1 , les liaisons sont faibles et il y a moins de contact direct entre les

globines. Ce type de liaison joue à son tour un rôle dans le processus de transition allostérique lors de la fixation d'oxygène [1]. Il existe également des liaisons entre les chaînes de globines homologues α_1 et α_2 , β_1 et β_2 . Ces liaisons sont très faibles et permettent à l'hémoglobine de réaliser des modifications conformationnelles [21].

Au niveau de la cavité centrale du tétramère d'hémoglobine, les deux chaînes β établissent entre elles des liaisons indirectes par l'intermédiaire de la molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG). Cette molécule joue un rôle dans la stabilisation de la forme désoxygénée de l'hémoglobine [17].

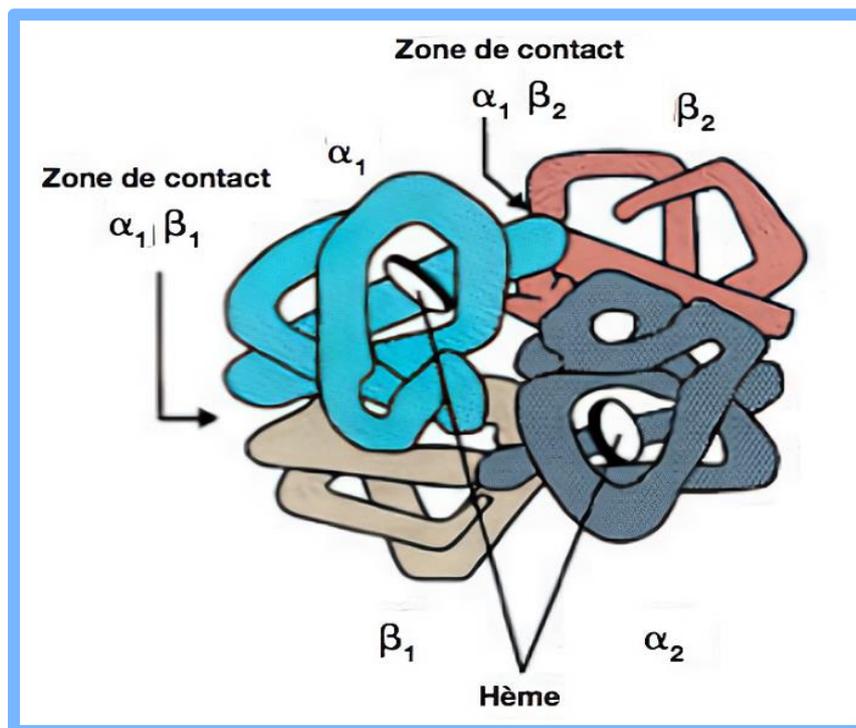


Figure 11 : Structure quaternaire de la molécule d'hémoglobine A [21]

I.1.2. Fonctions

L'hémoglobine a pour fonction principale d'assurer le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Pour cela, chaque molécule d'hémoglobine fixe quatre molécules d'oxygène. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène représente un paramètre essentiel pour la description de la fonction oxyphorique de l'hémoglobine et peut être mesurée à partir des

courbes de dissociation de l'oxygène. Elle correspond à la pression de demi-saturation (P_{50}), qui représente la pression partielle de l'oxygène en mmHg nécessaire pour une saturation de 50 % de l'hémoglobine [42].

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut être affectée par plusieurs facteurs environnementaux [42], notamment le pH, la concentration en 2,3-DPG, la température et la pCO_2 . L'effet Bohr est défini par le changement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lié à un changement de pH. Lorsque le pH est faible, tel qu'au niveau des tissus, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est plus faible, ce qui favorise la libération de l'oxygène. Le 2,3-DPG, un produit de la glycolyse, est présent au niveau des érythrocytes à des concentrations élevées, où il se trouve lier dans une poche centrale à des résidus spécifiques (1, 2, 82, 143) des deux globines β . Cette liaison permet la stabilité de la forme désoxygénée de l'hémoglobine, ce qui abaisse l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. La température et la pCO_2 sont également des facteurs qui, lorsqu'elles diminuent, elles favorisent l'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

I.1.3. Gènes des globines

I.1.3.1. Famille α -globine

Les gènes de la famille α -globine sont localisés au niveau du bras court du chromosome 16, et sont organisés selon l'ordre d'expression des différentes chaînes de globines codées par ces gènes au cours du développement ontogénique. Du côté 5', on trouve le gène qui code pour la globine ζ embryonnaire, puis succèdent les autres gènes des globines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ fœtaux/adultes.

De 40 Kb en amont du gène ζ embryonnaire, se trouvent quatre régions non codantes, MCS-R1 à R4, jouant le rôle d'une zone régulatrice majeure du cluster des gènes α [43, 44]. Jusqu'à aujourd'hui, seul MCS-R2 (autrement nommé HS40) qui a été confirmé comme essentiel à ce rôle de régulation (figure 12) [1].

I.1.3.2. Famille β -globine

Les gènes de la famille β -globine se trouvent au niveau du bras court du chromosome 11. En allant de l'extrémité 5' à l'extrémité 3', l'ordre des gènes dépend de l'ordre d'expression des

différentes globines au cours du développement ontogénique. On trouve tout d’abord, du côté 5’, le gène qui code pour la globine ϵ embryonnaire, puis les gènes $G\gamma$ et $A\gamma$ fœtaux, ensuite les gènes δ et β adultes.

En amont du cluster β -globines se trouve une zone régulatrice majeure de l’ensemble des gènes β , composée de cinq sites hypersensibles à l’ADNase 1 (HS5 \rightarrow 1), appelée LCR (Locus Control Region). En amont du gène δ , se trouve une autre zone régulatrice appelée BCL11a binding site, impliquée dans la répression de l’expression des gènes γ (figure 12) [43, 44].

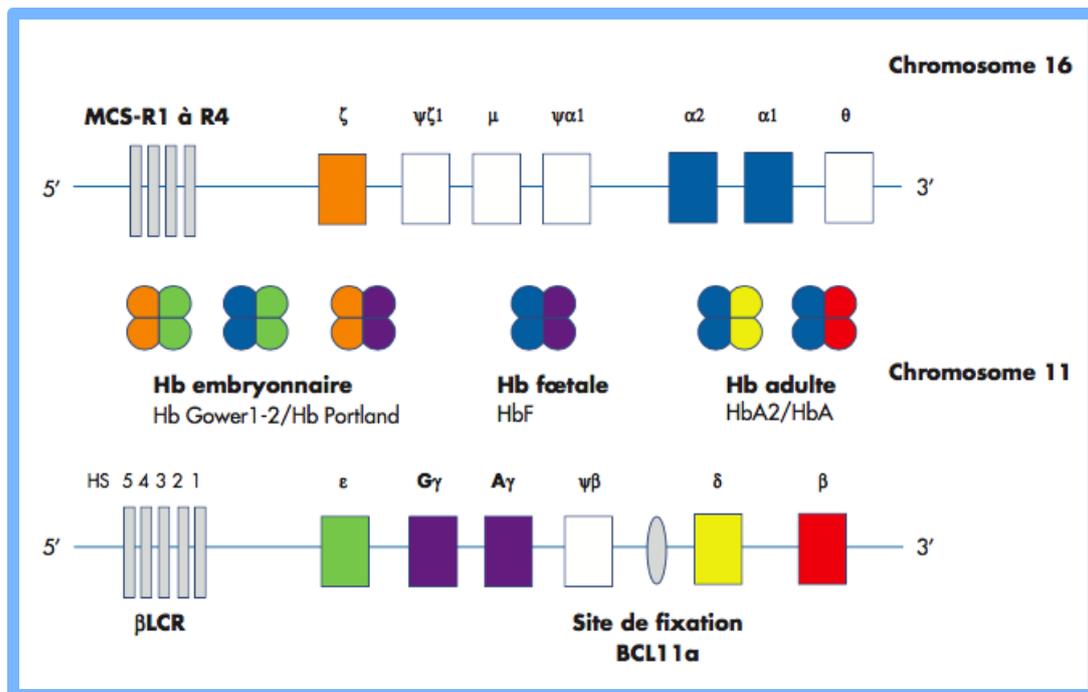


Figure 12 : Familles des gènes de globines et leurs gènes régulateurs [43]

I.1.4. Les différentes hémoglobines exprimées au cours du développement ontogénique

Au cours du développement ontogénique, le profil des hémoglobines passe par deux commutations ou “switch”. La première commutation concerne le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale et la deuxième coïncide avec le passage de la vie fœtale à la vie adulte [41].

Durant la vie embryonnaire, les premières hémoglobines à être exprimées dans les progéniteurs des globules rouges sont les hémoglobines embryonnaires, dont la synthèse se déroule au niveau du sac vitellin (figure 13) [45]. Il existe quatre types d'hémoglobines embryonnaires. L'hémoglobine Gower-1 de formule $\zeta_2\varepsilon_2$, existe en quantité élevée et présente une structure relativement instable. Les trois autres types d'hémoglobines embryonnaires sont présentes en quantité moindre pendant la vie embryonnaire et le début de la période fœtale, et sont : l'hémoglobine Gower-2 de formule $\alpha_2\varepsilon_2$, l'hémoglobine Portland-1 de formule $\zeta_2\gamma_2$ et l'hémoglobine Portland-2 de formule $\zeta_2\beta_2$ [46].

Après 12 semaines de conception, les hémoglobines embryonnaires sont remplacées progressivement par l'hémoglobine F de formule $\alpha_2\gamma_2$. Cette première commutation de l'hémoglobine se produit lorsque l'érythropoïèse passe du sac vitellin au foie et à la rate du fœtus (figure 13) [45]. Pendant cette période fœtale, il existe également une petite fraction de l'hémoglobine adulte (hémoglobine A) de formule $\alpha_2\beta_2$, dont l'expression accroît au fur et à mesure du développement gestationnel [17]. Après 17 semaines post-conception, seulement 1 % des cellules qui continuent à exprimer les globines ζ embryonnaires [45].

Après 6 semaines depuis la naissance, l'hémoglobine fœtale va diminuer et sera remplacée par l'hémoglobine adulte (hémoglobine A), dont la synthèse se déroule au niveau de la moelle osseuse (figure 13) [45]. Chez l'adulte sain, l'hémoglobine A de formule $\alpha_2\beta_2$ représente la forme majoritaire de l'hémoglobine (80 à 97 % dès l'âge de 1 an). D'autres hémoglobines dites minoritaires sont également présentes, mais en quantité plus faible, qui sont l'hémoglobine A2 de formule $\alpha_2\delta_2$ (2 à 3,4 %) et l'hémoglobine F (<1 %) [17].

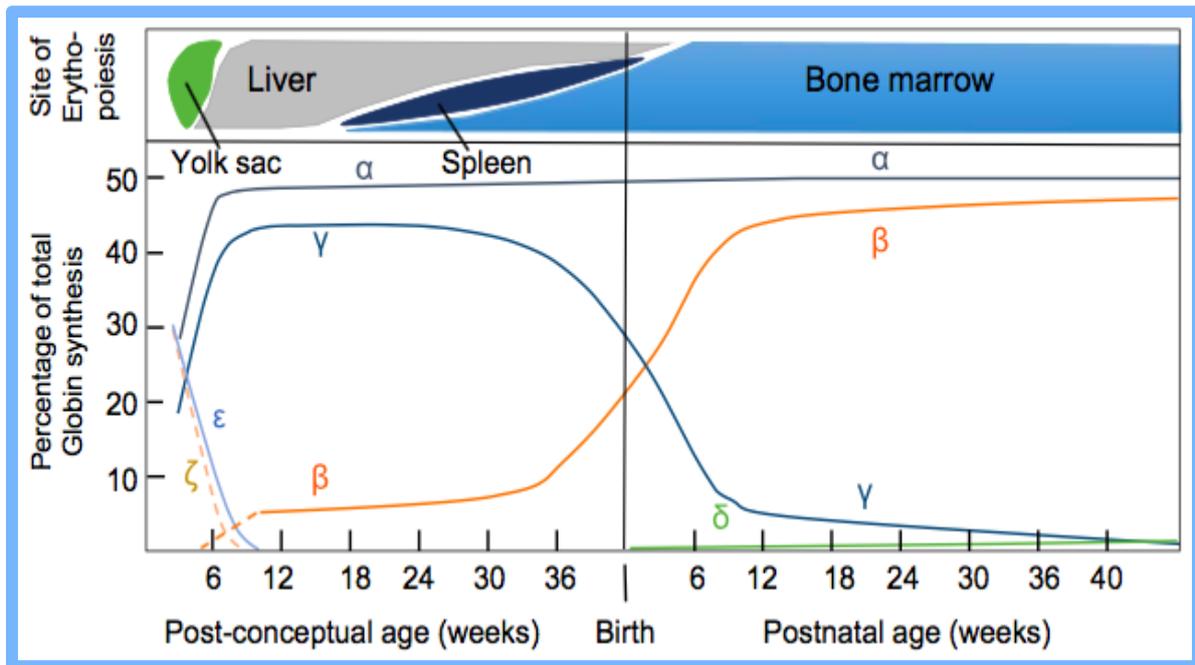


Figure 13 : Expression des différentes hémoglobines au cours du développement [47]

I.1.5. Biosynthèse et dégradation

La synthèse de l'hémoglobine débute dès les premières étapes de l'érythropoïèse, depuis le stade proérythroblaste jusqu'au stade réticulocyte, principalement au niveau de la moelle osseuse chez l'adulte.

La molécule d'hème est synthétisée au niveau des crêtes mitochondriales internes des érythroblastes, avec une étape intermédiaire se déroulant au niveau du cytosol. Dans la dernière étape, un atome de fer divalent (Fe^{2+}) vient se lier par quatre de ses six sites de coordination à une molécule de protoporphyrine IX pour former une molécule d'hème. L'un des deux autres sites de coordination métallique du Fe^{2+} est occupé par l'histidine proximale de la globine environnante et l'autre par le dioxygène via une liaison réversible [48].

Les chaînes polypeptidiques de globines, qui représentent l'apoprotéine de l'hémoglobine, sont synthétisées au niveau des ribosomes dans le cytosol des érythroblastes. Après leur synthèse, les 4 chaînes de globines viennent s'associer au niveau du cytosol, formant

ainsi un tétramère qui, après liaison de chacune des globines avec une molécule d'hème, est capable d'assurer sa fonction oxyphorique [21].

Durant les 120 jours de leur circulation dans le sang, les globules rouges se trouvent face à des stress chimiques et mécaniques, ce qui va provoquer leur altération. L'élimination des érythrocytes sénescents ou altérés de la circulation sanguine se fait par phagocytose par les macrophages, ces derniers reconnaissent les cellules sénescents de manière dépendante des Ig-G. Ainsi, les globules rouges les plus vieilles présentent plus de 10 fois le nombre des Ig-G à leur surface que les GR les plus jeunes, ce qui va faciliter leur phagocytose par les macrophages et donc leur élimination [49]. Après une hémolyse, les hémoglobines sont dégradées ainsi que les molécules d'hèmes. La dégradation de l'hème est assurée par une enzyme clé : l'hème oxygénase (HO), en présence de NADPH - cytochrome P450 réductase. L'HO transforme l'hème en biliverdine IX qui, à son tour, est transformée en bilirubine IX par la biliverdine réductase, ce processus est associé à la formation de monoxyde de carbone (CO) et du fer (Fe^{2+}) qui sera recyclé (figure 14) [50, 51].

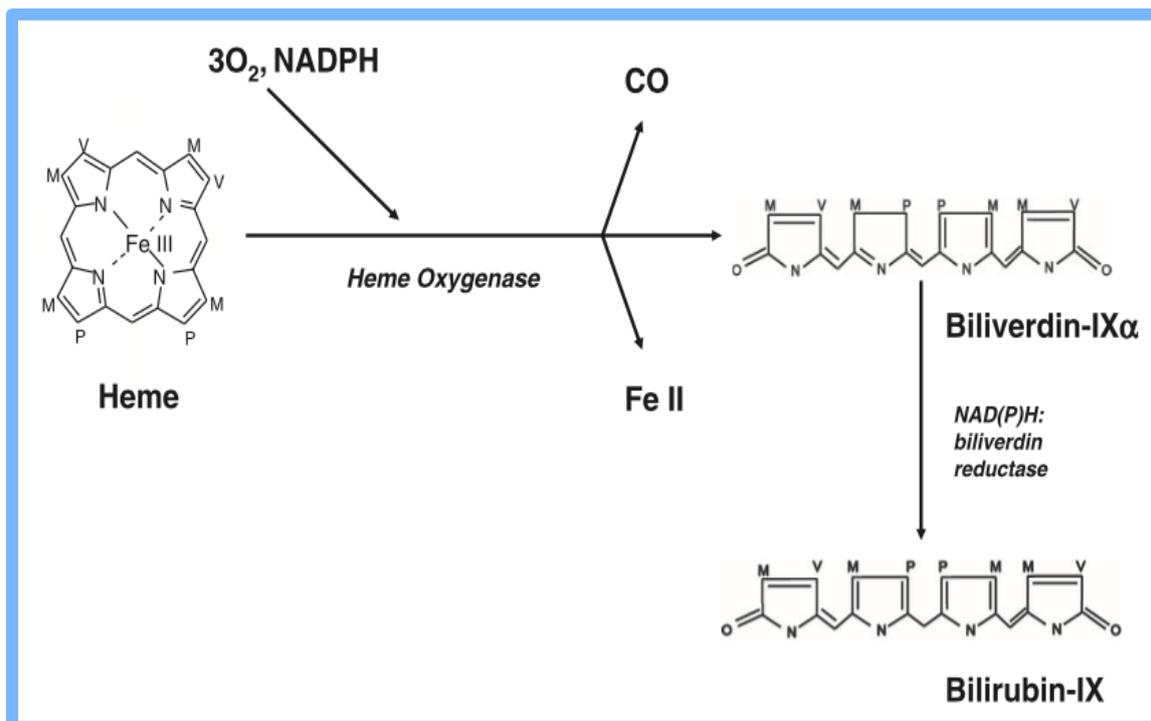


Figure 14 : Métabolisme de la molécule de l'hème [50]

I.2. Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies représentent un groupe de maladies héréditaires, transmises selon un mode autosomique récessif, causées par des mutations qui touchent des régions codantes, non codantes ou régulatrices des gènes des globines. Les hémoglobinopathies constituent un problème de santé publique dans le monde entier. Elles touchent, selon l'OMS, plus de 7 % de la population mondiale, avec chaque année, entre 300.000 et 500.000 nouveau-nés présentant des signes cliniques sévères [52].

Les hémoglobinopathies peuvent être classées en deux principaux groupes :

- **Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine** : liées à une production en quantité normale d'une globine anormale, ce sont les hémoglobinoses.
- **Les anomalies quantitatives de l'hémoglobine** : définies par un défaut partiel ou total de la production d'une globine normale, ce sont les thalassémies.

I.2.1. Anomalies qualitatives de l'hémoglobine ou hémoglobinoses

Les hémoglobinoses sont caractérisées par l'existence en quantité normale d'une hémoglobine pathologique (appelé aussi variant), qui se distingue des autres hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Ces variants structuraux sont les plus étudiés depuis la mise en évidence de l'hémoglobine S ($\beta_6 \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) en 1949, responsable de la drépanocytose [1, 53].

Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine sont essentiellement dues à des mutations ponctuelles au niveau des exons codants. Les conséquences physiopathologiques qui en résultent sont en fonction de la localisation de la mutation au sein de la structure de la molécule d'hémoglobine (figure 15) [1]. Ces mutations peuvent en général altérer la stabilité de l'hémoglobine (hémoglobines instables), sa solubilité (hémoglobine S) ou son affinité pour l'oxygène (hémoglobine M ou méthémoglobine).

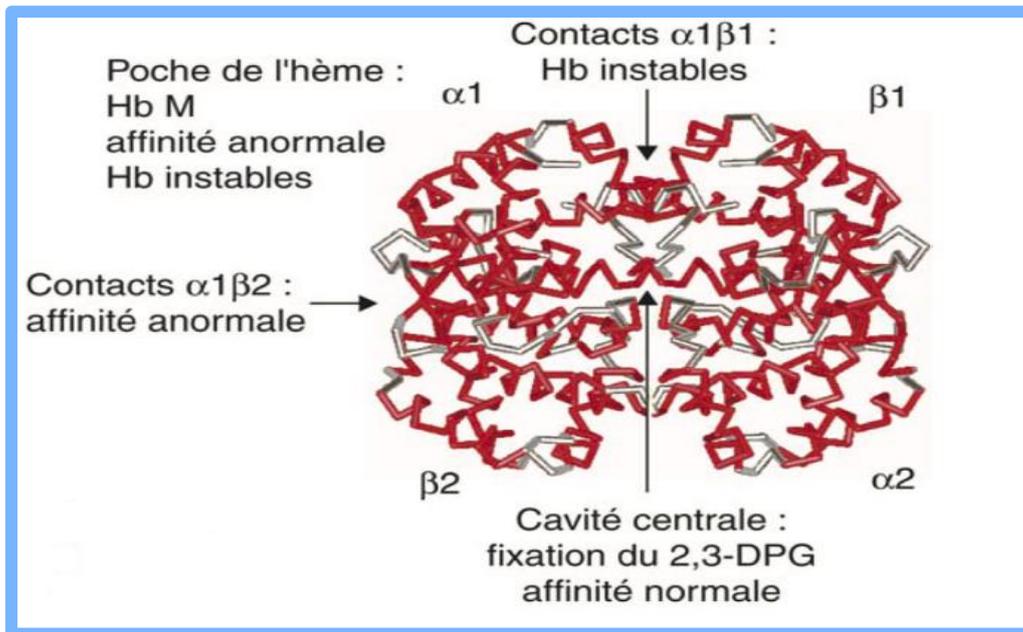


Figure 15 : Conséquences physiopathologiques selon la localisation de la mutation [44]

Les variants les plus fréquemment diagnostiqués sont presque toujours des variants de surface. Ils sont facilement identifiés et séparés de l'hémoglobine normale (hémoglobine A) par technique électrophorétique ou chromatographique [1]. La mutation ne touche que des résidus polaires impliqués dans le maintien de la solubilité de la molécule d'hémoglobine et n'ont aucun rôle physiologique majeur [1, 44]. Par conséquent, ces variants sont dans la majorité des cas asymptomatiques [44]. En dehors de ces variants silencieux, d'autres sont connus pour avoir des conséquences cliniques et épidémiologiques sévères, dont les plus fréquents sont l'hémoglobine S, C et E [54, 55].

- L'hémoglobine S ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$) : l'hémoglobinose S ou la drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde [56], et représente un problème mondial de santé publique [57, 58]. Son mécanisme physiopathologique est basé principalement sur la polymérisation des hémoglobines S désoxygénées et les déformations cellulaires conséquentes [59, 60].

- L'hémoglobine C ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$) : est le variant le plus fréquent après l'hémoglobine S [61]. La déshydratation intracellulaire et la cristallisation des hémoglobines au sein des érythrocytes sont à la base de la physiopathologie de la maladie [62, 63].
- L'hémoglobine E ($\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$) : est un variant moins fréquent, dont la mutation n'affecte pas la fonction de l'hémoglobine, mais active un site cryptique d'épissage, causant une réduction du niveau de l'ARNm βE épissé, ce qui génère un léger déficit en hémoglobine E. Il en résulte un phénotype clinique d'une forme bénigne d'une β -thalassémie [64, 65].

Ces trois variants sont facilement identifiés par les techniques de diagnostic phénotypiques, notamment les techniques d'électrophorèse capillaire ou de CLHP, en association avec une autre technique électrophorétique. Néanmoins, d'autres variants plus rares, tels que l'hémoglobine D-Punjab ($\beta 121 \text{ Glu} \rightarrow \text{Gln}$) et l'hémoglobine O-Arab ($\beta 121 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$) [1], ainsi que d'autres variants extrêmement rares non identifiés par les techniques phénotypiques usuelles, tels que l'hémoglobine J-Guantanamo ($\beta 128 \text{ Ala} \rightarrow \text{Asp}$), peuvent en outre bénéficier d'une caractérisation moléculaire pour leur identification.

Cependant, la situation change lorsque la mutation touche des zones à l'intérieur de la molécule d'hémoglobine [44]. Ces variants sont difficilement détectés par les techniques chromatographiques et électrophorétiques, puisque la mutation ne modifie pas la charge de surface de la molécule d'hémoglobine [1]. Parmi ces mutations, on distingue [1]:

- Les mutations de la poche de l'hème, qui provoquent : une modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en cas de substitution au niveau de la poche de l'hème ; une hémoglobine instable en cas de perte de la molécule de l'hème ; une cyanose dans le cas des méthémoglobines (hémoglobine M), dans lesquelles le fer oxydé passe de l'état ferreux (Fe^{2+}) à l'état ferrique (Fe^{3+}).
- Les mutations au niveau des zones de contact : elles sont responsables d'une instabilité de la molécule d'hémoglobine lorsque la mutation touche la zone de contact $\alpha 1\beta 1$, ou d'une modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lorsque la mutation touche la zone $\alpha 1\beta 2$ ou $\alpha 2\beta 1$.

- Les mutations au niveau de la cavité centrale : elles touchent les sites de fixation du 2,3-DPG et sont responsables d'une affinité modifiée pour l'oxygène.

I.2.2. Anomalies quantitatives de l'hémoglobine ou thalassémies

Les thalassémies sont définies comme un groupe de troubles héréditaires, caractérisés par un défaut de production, partiel ou total, d'une des deux chaînes de globines α ou β formant la molécule d'hémoglobine [44]. Dans les conditions normales, les deux chaînes sont synthétisées en proportion égale. Le déséquilibre du ratio α/β est le mécanisme sous-jacent de la physiopathologie des thalassémies [66]. Les chaînes de globines α ou β non appariées et en excès vont se précipiter sur la membrane avec les protéines du squelette dès le stade des précurseurs érythroïétiques. Elles vont former des agrégats insolubles, qui peuvent endommager la membrane des érythrocytes et provoquer leur destruction, ce qui a pour conséquence une érythropoïèse inefficace et une hémolyse périphérique [44, 67, 68]

On parle de β -thalassémie lorsque les chaînes β -globines qui sont altérées et de α -thalassémie si ce sont les chaînes α -globines. La sévérité de la maladie dépend du nombre résiduel de globines α ou β fonctionnelles. Une absence totale de l'une des chaînes de globines constitue la forme majeure des thalassémies, responsable d'une anémie létale. Un défaut partiel constitue les formes intermédiaires et entraîne une anémie modérée, bien tolérée dans la majorité des cas [44, 69].

I.2.2.1. Syndrome β -thalassémique

La β -thalassémie est caractérisée par un défaut de production des chaînes de globines β . Ce défaut peut être partiel " β^+ -thalassémie", ou les globines β sont synthétisées avec une quantité inférieure à la normale, ou total " β^0 -thalassémie", ou il y a absence totale de production des chaînes de globines β [70]. Le syndrome β -thalassémique représente un grand problème de santé publique du fait de sa fréquence élevée et de la gravité de l'anémie qui apparaît dans ses formes les plus graves, homozygotes ou hétérozygotes composites [64].

Sur le plan moléculaire, le syndrome β -thalassémique résulte d'un ensemble très hétérogène de lésions qui touchent le gène de la β -globine au niveau du chromosome 11. Ces

lésions peuvent aller de simples mutations ponctuelles à de larges délétions [71]. Les lésions causales sont le plus fréquemment des mutations ponctuelles qui touchent des régions fonctionnelles importantes du gène de la β -globine [33, 35, 72] ; plus de 200 mutations ont été reportées [29, 69]. Selon la nature de la mutation, l'expression des gènes de la β -globine peut être diminuée (β^+ -thalassémie). C'est le cas par exemple des mutations transcriptionnelles qui peuvent toucher les séquences promotrices du gène HBB (les boîtes CACCC, TATA, CAAT), diminuant ainsi la fixation des facteurs de transcription au niveau de ces régions ; des mutations au niveau des régions UTR 5' ou 3' non traduites ; des mutations introniques qui peuvent créer ou activer un site alternatif d'épissage, ce qui a pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'épissage normale (figure 16) [35, 73]. D'autres mutations ponctuelles peuvent provoquer une abolition totale ou presque totale de l'expression des gènes de la β -globine (β^0 -thalassémie), telles que les mutations non-sens ; les mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation ; l'insertion ou la délétion de quelques bases nucléotidiques, provoquant le décalage du cadre de lecture (figure 16) [35, 73].

Quant aux délétions larges, bien qu'elles soient plus rares dans les β thalassémies, elles ne sont cependant pas exceptionnelles [44]. Elles peuvent toucher le gène β -globine de manière isolée et aboutissent le plus souvent à une abolition presque totale ou totale de la production des chaînes de la β -globine (β^0 thalassémie). Comme elles peuvent emporter, en outre, d'autres gènes du locus- β , et produire des syndromes $\delta\beta$ thalassémie, $\gamma\delta\beta$ thalassémie, $\epsilon\gamma\delta\beta$ thalassémie, ou bien le syndrome de Persistance Héritaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) [35, 74].

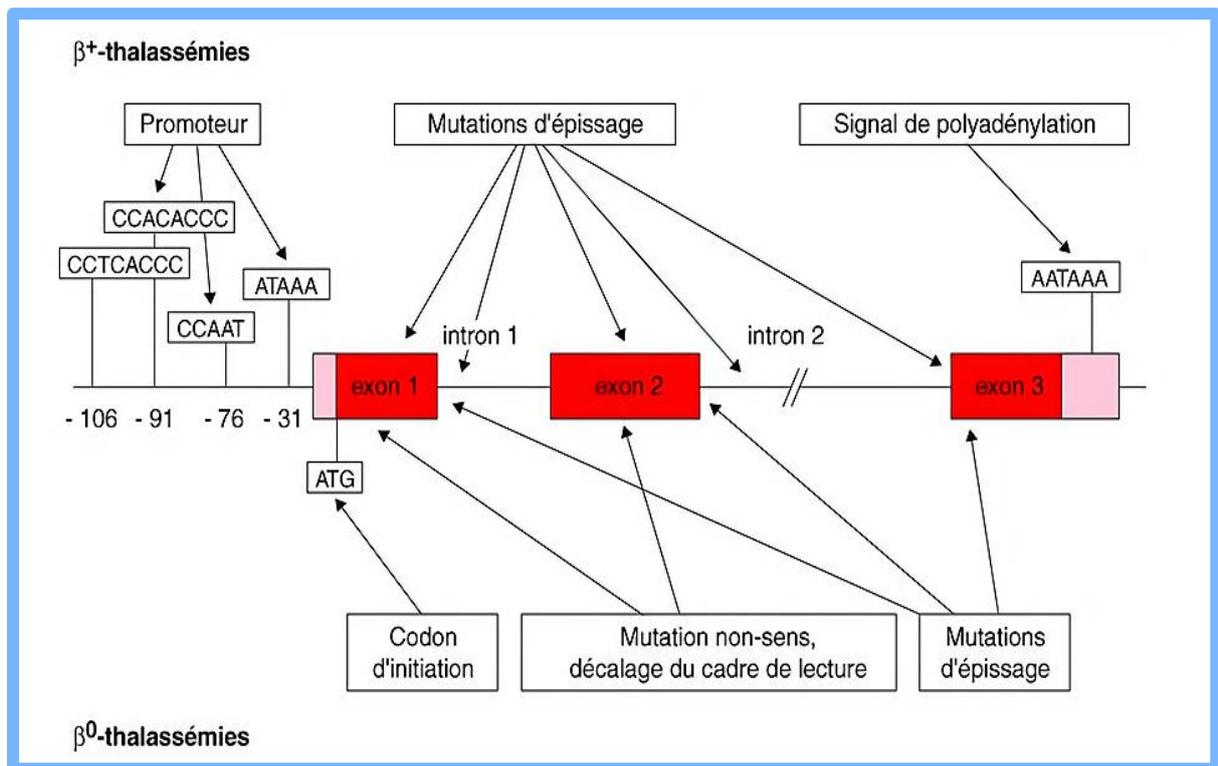


Figure 16 : Principales mutations ponctuelles responsables de β^+ thalassémie (en haut) et de β^0 thalassémie (en bas) [44]

Sur le plan clinique et biologique, la β -thalassémie a un large spectre de gravité clinique, allant de cas bénins qui sont quasiment asymptomatiques, à des cas graves qui nécessitent des transfusions sanguines à vie et une prise en charge spéciale. La β -thalassémie peut être classée en :

- Trait β -thalassémique (β^+/β): C'est le cas où la mutation ne touche qu'un seul gène β globine. Les porteurs de cette forme de la maladie sont presque asymptomatiques, mais peuvent présenter une légère anémie hypochrome [29, 69], et un taux d'hémoglobine A_2 élevé qui peut dépasser 3,5 % [29]. Les porteurs du trait β -thalassémique ne nécessitent pas de transfusions sanguines. Cependant, un conseil génétique est recommandé [75].

- β -thalassémie intermédiaire (β^0/β ou β^+/β^+) : Dans cette forme de la maladie, les deux gènes de la β -globine sont mutés. Pourtant, les chaînes de globines β sont toujours produites, mais en quantité plus faible que la normale [29, 69]. La β -thalassémie intermédiaire présente une grande diversité clinique, allant d'une anémie légère à une anémie modérément sévère, des cas ne nécessitant pas de transfusions sanguines à des cas qui en nécessitent de manière fréquente [75].
- β -thalassémie majeure (β^0/β^0 ou β^+/β^0) ou anémie de Cooley : c'est la forme la plus grave de la maladie ou les deux gènes β sont mutés. La β -thalassémie majeure est caractérisée par une absence totale ou presque totale de la production des chaînes de globines β . Les porteurs de la maladie présentent une anémie hémolytique sévère (hémoglobine <7 g/dl) et nécessitent des transfusions sanguines à vie avec un traitement chélateur de fer [29, 69, 75]. Les premiers symptômes cliniques de la maladie apparaissent dès l'âge de 6 mois dès lors que le taux de l'hémoglobine F commence à diminuer [28, 75].

I.2.2.2. Syndrome α -thalassémique

Sur le plan moléculaire, chez une personne normale, la synthèse des chaînes α -globines est régulée par quatre gènes α , deux gènes ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) sur chaque chromosome 16 [76]. Les gènes α -globines sont localisés dans des zones homologues conservées dupliquées d'à peu près 4 kb, divisées en trois segments identiques X, Y et Z [44].

L' α -thalassémie, maladie monogénique très fréquente et complexe, est caractérisée par un défaut de production partiel ou total des chaînes α -globines. Plus de 100 formes génétiques de la maladie ont été identifiées, avec des phénotypes allant de formes asymptomatiques à des formes létales [77]. La maladie est due principalement à des délétions qui peuvent toucher un gène ($-\alpha$) ou deux gènes α ($--$), bien que d'autres défauts non délétionnels plus rares, notamment les mutations ponctuelles, peuvent en être la cause [76, 78].

Certaines délétions peuvent toucher les deux gènes α en cis, entraînant ainsi une absence totale de production des chaînes α -globines, et donc une α^0 thalassémie [79]. Les plus fréquentes d'entre elles sont ($--$ SEA) dans le sud-est de l'Asie, et ($--$ MED) dans la région Méditerranéenne (figure 17) [44]. D'autres délétions ne touchent qu'un seul gène α et aboutissent à des α^+ -

thalassémie. Ces délétions sont le plus souvent dues à des recombinaisons au niveau des segments X et Z. Les deux délétions α^+ -thalassémiques les plus fréquentes sont la délétion ($-\alpha^{4,2}$), qui est une recombinaison dite gauche dans la séquence X, et la délétion ($-\alpha^{3,7}$), qui est une recombinaison dite droite dans la séquence Z, répandue principalement dans le sud-est de l'Asie (figure 17) [44, 80]. Quant aux mutations ponctuelles, bien qu'elles soient plus rares, elles peuvent également aboutir à une inactivation des gènes α . Certaines d'entre elles peuvent toucher les sites d'épissage, entraînant une absence totale de production des chaînes α -globines. D'autres peuvent toucher le codon stop du gène $\alpha 2$, ce qui a pour conséquence une élévation de la chaîne α -globine de quelques acides aminés, dont l'exemple le plus fréquent est l'hémoglobine Constant Spring fréquente en Asie du Sud-Est [44].

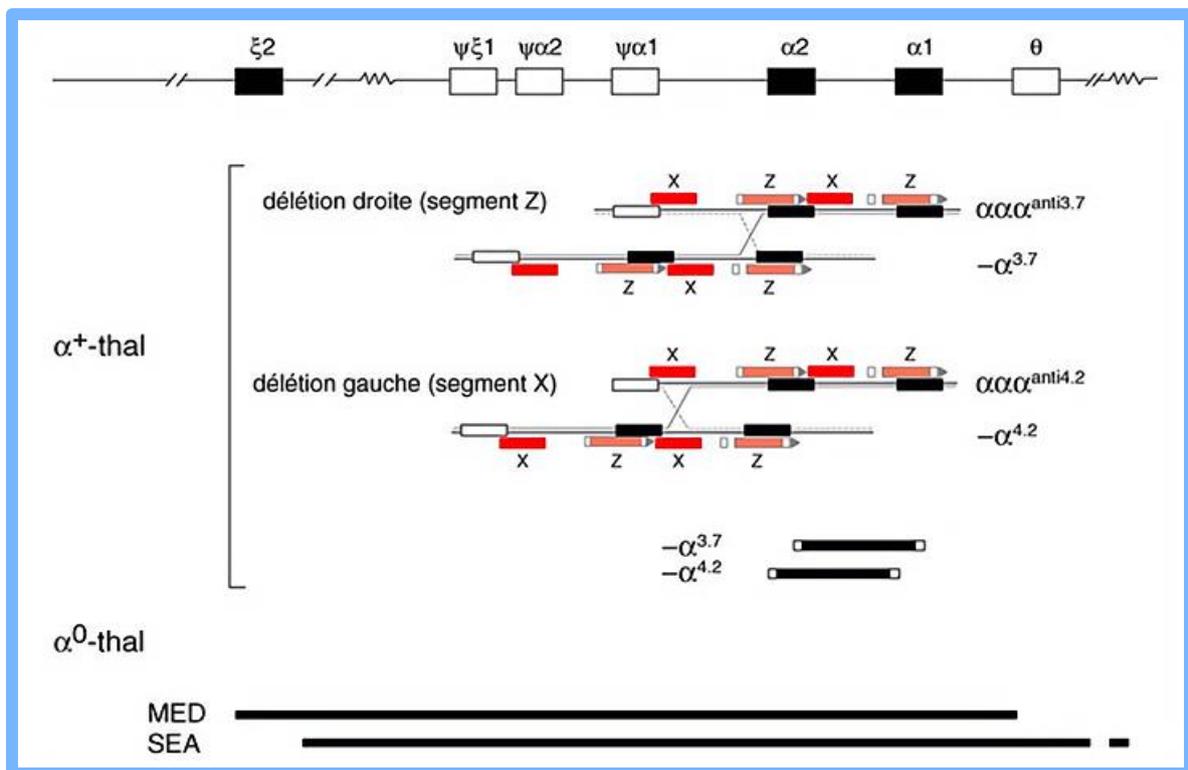


Figure 17 : Les formes délétionnelles des α -thalassémies [44]

Sur le plan clinique et biologique, l' α -thalassémie est une maladie dont la gravité est bien corrélée avec le nombre de gènes α défectueux [77]. Selon le nombre de gènes α -globine non fonctionnels, il existe quatre formes de l' α -thalassémie (tableau 3) :

- L' α -thalassémie silencieuse : c'est la forme asymptomatique de la maladie, dans laquelle un seul gène α qui est altéré et trois gènes sont fonctionnels ($-\alpha/\alpha\alpha$). Les porteurs de l' α -thalassémie silencieuse ne présentent aucune complication clinique, ni biologique [29, 76].
- L' α -thalassémie mineure : dans cette forme, deux gènes α sont défectueux et deux autres sont fonctionnels. La délétion peut être en cis où les deux gènes α altérés se trouvent sur le même chromosome ($--/\alpha\alpha$), ce type de délétion donne une α^0 -thalassémie hétérozygote (type 1). Lorsque la délétion touche deux gènes α chacun sur un chromosome, elle est dite en trans ($-\alpha/-\alpha$) et donne une α^+ -thalassémie homozygote (type 2) ; les porteurs sont généralement asymptomatiques, mais peuvent présenter une légère anémie microcytaire hypochrome [29, 76]. Néanmoins, un conseil génétique semble nécessaire lorsque les deux conjoints présentent le risque d'avoir une α -thalassémie mineure [76].
- L'hémoglobine H : cette forme de la maladie est caractérisée par la présence de trois gènes α altérés et un seul gène fonctionnel ($--/-\alpha$), le plus souvent d'origine délétionnelle [76]. L'hémoglobine H est produite à des taux variables (0,8 - 40 %), et peut parfois être accompagnée par l'hémoglobine Bart dans le sang périphérique [79]. Les porteurs de l'hémoglobine H présentent une anémie hémolytique chronique microcytaire hypochrome [76], et nécessitent souvent des transfusions sanguines [29]. En raison de l'augmentation de l'érythropoïèse, une hyperplasie érythroïde peut en résulter, et provoquer une hyperplasie médullaire avec des déformations osseuses et des fractures pathologiques [29].
- Syndrome Hydrops fœtal de Bart : dans cette forme de la maladie, les quatre gènes α -globines sont altérés ($--/--$), ce qui aboutit à la formation d'un tétramère γ_4 instable non fonctionnel. Une anémie sévère et une hypoxie tissulaire s'installent depuis la période

foetale et aboutissent le plus souvent au décès in utero (23-38 semaines d'aménorrhée) ou juste après la naissance [76, 79].

Le tableau 3 montre la classification des α -thalassémies.

Tableau 3 : la classification des α -thalassémies [43]

Génotype	Phénotype	Clinique et biologie
 $-\alpha/\alpha$ $(\alpha^+$ hétérozygote)	α -thalassémie silencieuse	Asymptomatique Microcytose inconstante
 $-\alpha/-\alpha$ $(\alpha^+$ homozygote)	α -thalassémie mineure (ou trait thalassémique)	Asymptomatique Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé, microcytose et hypochromie HbA2 normale ou basse
 $--/\alpha$ $(\alpha 0$ hétérozygote) → risque d' <i>hydrops foetalis</i> (descendance) : conseil génétique		
 $--/-\alpha$	Hémoglobinoses H (ou α -thalassémie majeure)	Anémie hémolytique chronique microcytaire et hypochrome HbH ($\beta 4$) : 5 à 30 % HbA2 : 1 à 2 %
 $--/--$	<i>Hydrops foetalis</i> de Bart	Anémie foetale létale Hb Bart (4) > 80 % Présence d'HbH et d'Hb de Portland Absence d'HbF et d'HbA

I.2.2.3. Hétérozygoties composites hémoglobine E/ β -thalassémie

L'hémoglobine E/ β -thalassémie est une maladie génétique, résulte du co-héritage de la β -thalassémie avec l'hémoglobine E [$\beta 26(B8)$ Glu→Lys] ; elle représente près de 50 % des formes les plus sévères de la β -thalassémie au niveau mondial [81-83]. La physiopathologie de l'hémoglobine E/ β -thalassémie est liée à divers mécanismes pathologiques, notamment l'instabilité de l'hémoglobine E au sein des érythrocytes, ainsi que le déséquilibre des chaînes de globines α et β , l'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse qui sont liés à la β -thalassémie [80, 83]. Cependant, l'instabilité de l'hémoglobine E semble jouer un rôle mineur dans la physiopathologie de la maladie [80, 83].

L'hémoglobine E/ β -thalassémie a un spectre clinique très hétérogène, allant des formes modérées à des formes sévères nécessitant des transfusions sanguines [84]. Un système de classification (score Mahidol) a été développé dans le but d'établir une meilleure catégorisation de la maladie en fonction de la sévérité clinique. Selon le score Mahidol, l'hémoglobine E/ β -thalassémie est classée en trois catégories, légère, modérée ou sévère. Cette classification est basée sur six critères cliniques : le taux de l'hémoglobine, l'âge d'apparition de la maladie, les besoins en transfusions sanguines, l'âge à la première transfusion sanguine, la taille de la rate et les troubles de croissance [85, 86].

I.2.2.4. $\delta\beta$ -thalassémie et Persistances Héritaires de l'Hémoglobine Fœtale (PHHF)

La $\delta\beta$ -thalassémie et la Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale (PHHF) regroupent un ensemble de maladies héréditaires de l'hémoglobine. Elles sont caractérisées par un défaut de production partiel ou total des chaînes de globines β , ainsi qu'une augmentation compensatoire du taux des globines γ , conduisant à une synthèse accrue de l'hémoglobine F [87]. Ces affections peuvent être causées par des mutations ponctuelles qui touchent la région promotrice du gène γ -globine et conduisent généralement à des formes cliniquement asymptomatiques. Elles peuvent également être causées, le plus souvent, par des délétions larges qui peuvent emporter les gènes β -, δ - et une partie du gène γ -globine. Cependant, ces délétions, lorsqu'elles sont héritées à l'état homozygote ou co-héritées avec une β -thalassémie, donnent des phénotypes cliniques hétérogènes [88]. Plus de 40 délétions larges ont été reportées dans le monde [88, 89], dont au moins 12 délétions dans le sud-est de l'Asie [89].

I.3. Recommandations pour une étude correcte des hémoglobinopathies dans un laboratoire de biologie médicale

Le diagnostic biologique des variants de l'hémoglobine les plus courants dans la pratique clinique (telles que les hémoglobines S, C, E, β -thalassémie hétérozygote), est devenu aisé avec la bonne maîtrise et le respect des différentes étapes de la procédure méthodologique. Dans cette partie, nous allons décrire brièvement les principales recommandations pour une étude précise et correcte d'une anomalie de l'hémoglobine dans un laboratoire de biologie médicale.

- Un bilan standard pour la recherche d'une hémoglobinopathie doit faire appel à deux ou trois techniques phénotypiques au minimum, dont au moins une technique électrophorétique (d'après la NABM) [6]. Le recours à une seule technique pour le diagnostic d'une hémoglobinopathie n'est pas recommandé. Un profil normal ne permet pas d'exclure une anomalie de l'hémoglobine, quelle que soit la technique utilisée [90].
- Une étude phénotypique correcte et satisfaisante des hémoglobines nécessite le recours à des techniques qui vont permettre une bonne séparation et une quantification précise et fiable des différentes fractions de l'hémoglobine, particulièrement les fractions mineures (l'hémoglobine A₂ et F). La CLHP et l'électrophorèse capillaire à pH alcalin représentent les deux techniques quantitatives qui peuvent être recommandées en première intention pour l'étude phénotypique de l'hémoglobine [6]. D'autres techniques complémentaires peuvent être également réalisées, notamment l'électrophorèse à pH alcalin et acide sur gel, test d'Itano, test de falciformation d'Emmel. Le but est de poser un diagnostic de certitude des variants les plus fréquents (notamment l'hémoglobine S, E, C et les thalassémies hétérozygotes), et de dépister les variants rares non détectés par la première méthode.
- Le test d'Itano, très spécifique de l'hémoglobine S, peut être réalisé pour confirmer la présence de ce variant [90].
- Pour une interprétation biologique correcte et pertinente des résultats, il est indispensable que le biologiste puisse avoir à sa disposition l'ensemble des éléments démographiques (âge, origine ethnique, notion de consanguinité), cliniques (antécédents pathologiques), hématologiques (paramètres érythrocytaires, notamment hémoglobine, VGM, TCMH, et frottis sanguin) et biochimiques (bilan martial et bilan d'hémolyse) [3]. L'âge est un élément indispensable à considérer lors de l'interprétation des résultats. Le profil adulte n'est atteint qu'après l'âge de deux ans et le diagnostic des β -thalassémies hétérozygotes est ardu avant cet âge [3].
- L'évaluation du statut en vitamine B12 et en folates peut parfois être nécessaire pour une interprétation satisfaisante des résultats [91].

- Toute notion de transfusion érythrocytaire récente (< 3 mois) doit être connue du biologiste, pour éviter toute erreur liée à la transfusion lors de l'interprétation des résultats [3].
- Le recours à des techniques de biologie moléculaire peut parfois être indispensable, notamment dans les cas rares ou ambigus, ou encore lors du dépistage anténatal de la drépanocytose ou des thalassémies dans les populations à risque. La demande de l'étude génotypique dans un laboratoire de référence doit impérativement être accompagnée des renseignements démographiques, cliniques et biologiques du patient. Un consentement écrit éclairé du patient (ou des parents pour un mineur) est nécessaire avant la réalisation de l'examen.

II. Discussion des résultats

II.1. Hémoglobine J-Guantanamo

L'hémoglobine J-Guantanamo est un variant rare de l'hémoglobine. Il résulte d'une mutation ponctuelle qui touche le 128^e acide aminé de la chaîne β -globine (β -128 [H6] Alanine \rightarrow Aspartate) au niveau de la zone de contact α 1 β 1, qui est l'un des domaines les plus étendus et les plus importants dans la stabilité du tétramère hémoglobinique [36].

L'hémoglobine J-Guantanamo appartient au groupe des hémoglobines instables. La substitution de l'alanine β -128 qui est un résidu hydrophobe, par un groupe chargé, l'aspartate, au niveau de la zone de contact α 1 β 1, affaiblit la stabilité de la molécule d'hémoglobine. Ceci favorise l'accumulation de sous-unités libres de globine, elles-mêmes instables, notamment des chaînes α [92]. De manière générale, les mutations au niveau de la zone de contact α 1 β 1 ont pour conséquence l'installation d'une légère anémie hémolytique qui, le plus souvent, est sans conséquences cliniques apparentes [92].

II.2. Épidémiologie

Les hémoglobinopathies représentent l'une des maladies monogéniques les plus fréquentes dans le monde [70]. Selon l'OMS, près de 7 % de la population mondiale porte ces maladies génétiques [52, 93]. Elles sont initialement décrites dans les régions subtropicales, notamment la région méditerranéenne, et une grande partie de l'Afrique et l'Asie [70]. Cependant, avec les flux migratoires importants, les hémoglobinopathies se sont largement répandues dans le monde [94]. Du fait de leur fréquence élevée et leur gravité clinique, les hémoglobinopathies sont considérées comme l'un des principaux problèmes de santé publique au niveau mondial [95]. Leur fardeau sur la santé pèse plus particulièrement dans les pays africains, où leur fréquence représente plus de 70 % du total mondial des hémoglobinopathies [94]. Malheureusement, dans la majorité de ces pays africains, les ressources économiques sont limitées pour la gestion et la prévention de ces maladies. Le Maroc, pays méditerranéen, est une zone de prédilection potentielle des hémoglobinopathies en raison de sa position géographique [7]. L'OMS estime que près de 6,5 % de la population marocaine est porteuse d'une

hémoglobinopathie, avec plus de 30.000 cas de formes majeures de drépanocytose et de thalassémie [96].

Une étude rétrospective descriptive a été réalisée au Maroc, portant sur 640 cas d'hémoglobinopathies répertoriés au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV sur une période de 16 ans. Sur la base de ces 640 cas étudiés, il y avait deux variants rares de l'hémoglobine, dont l'un correspond à l'hémoglobine J Guantanamo [97]. Dans la littérature, les porteurs de l'hémoglobine J-Guantanamo sont rares (Figure 18). Ce variant a été découvert pour la première fois en 1977 à Cuba chez une femme enceinte d'ethnie noire avec deux membres de sa famille [36]. Dès lors, seulement quatre autres cas ont été signalés. Un deuxième cas a été découvert dans une famille chinoise, lors d'une enquête sur les hémoglobinopathies en Chine en 1985 [37]. Un troisième cas au Bénin a été détecté en 1988 [38], il s'agit d'une famille dont deux membres ont été révélés porteurs d'une association de l'hémoglobine J-Guantanamo avec une α -thalassémie, dont l'un d'eux s'est révélé porteur en outre d'une hémoglobinose C. Un autre cas a été découvert au Chili en 1990 chez un enfant de 4 ans [39]. L'avant-dernier cas est celui rapporté au Japon en 1993, dont la détection a été fortuite à l'occasion du dosage de l'HbA1c par technique CLHP [40]. Nous rapportons ici un cas d'hémoglobine J-Guantanamo qui a été détecté au Maroc. Il s'agit du premier cas répertorié au niveau des pays méditerranéens, dont la détection a été fortuite à l'occasion du dosage de l'HbA1c par CLHP à l'HMIMV, dans le cadre d'un suivi du diabète sucré.



Figure 18 : Carte de la répartition géographique mondiale de l'hémoglobine J-Guantanamo

II.3. Aspects cliniques et biologiques

L'hémoglobine J-Guantanamo est un variant rare de l'hémoglobine, dont l'expression phénotypique est généralement bénigne, comme dans le cas rapporté. La patiente ne montre, en effet, aucun signe clinique particulier et aucune anomalie hématologique. Le bilan martial était sans anomalie. Quant au bilan d'hémolyse, tous les paramètres étaient normaux, à l'exception des LDH qui ont montré une activité légèrement élevée. Des résultats similaires ont été observés lors d'une enquête sur les hémoglobinopathies en Chine [37]. Celle-ci a montré que le propositus de 18 ans et les trois membres de sa famille porteurs de l'hémoglobine J-Guantanamo étaient tous asymptomatiques, et ne présentaient qu'une légère instabilité, liée à la nature de la mutation qui touche la zone de contact $\alpha 1\beta 1$ de l'hémoglobine. Ces résultats concordent également avec un autre cas d'un enfant de 4 ans, originaire du Chili, dont les résultats de l'examen hématologique n'ont montré aucune anomalie notable [39]. De même, dans un autre cas d'une famille Japonaise, le cas index était une jeune fille de 22 ans, asymptomatique, ne présentant qu'une légère glycosurie. Les examens biologiques étaient tous

normaux. Les résultats de la CLHP ont montré un taux anormalement faible de l'HbA1c (3,3 %, N : 4-6 %) et un pic non identifié [40]. Cependant, dans l'étude de Martinez et al [36], dans laquelle il a été rapporté le premier cas de l'hémoglobine J-Guantanamo à Cuba en 1977, des anomalies hématologiques particulières ont été observées. Les trois membres de la famille porteurs de l'hémoglobine J-Guantanamo avaient une légère anémie hémolytique, des anomalies morphologiques, une légère réticulocytose, une résistance osmotique accrue et un nombre élevé de cellules cibles dans le sang périphérique. Dans une autre étude de Wajcman et al [38], une association complexe de troubles de l'hémoglobine a été rapportée chez une famille de quatre membres présentant tous une microcytose liée à une α^+ thalassémie. Un membre portait l'hémoglobine J-Guantanamo hétérozygote avec une α^+ thalassémie. Il a présenté des symptômes hématologiques, notamment une légère anémie microcytaire et une anisocytose. L'ensemble des résultats des études citées ci-dessus, selon leur disponibilité, sont rassemblées dans le tableau 4. TEST

Tableau 4 : Comparaison des résultats des études sur l'hémoglobine J-Guantanamo

Auteurs	Pays	Examens électrophorétiques				Bilans hématologiques						
		Hb J Guantana mo (%)	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb C (%)	GR (10 ⁹ / μ L)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	TCMH (pg)	CCMH (g/dL)	Réticulo cytes (%)	Frottis
Martinez et al. (1977)	Cuba	36 - 38	-	3,2 - 3,6	-	-	10 - 11	-	-	-	3 - 4	Présence d'anomalies morphologiques
Zhu et al. (1988)	Chine	35,4	60,8	3,8	-	5,85	13	70	22	32	0,9	Absence d'anomalies morphologiques
Wajcman et al. (1988)	Bénin	35	-	-	65	5,23	11,1	66	-	-	-	Présence d'anomalies morphologiques
Sciarratta et al. (1990)	Chili	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yamagishi et al. (1993)	Japon	37,5	60,7	3,5	-	4,72	13,9	86,4	34,1	-	1,5	Absence d'anomalies morphologiques
Notre cas (2022)	Maroc	40,1	56,7	3,2	-	4,69	13,4	86,9	28,5	32,8	-	-

L'hémoglobine J-Guantanamo est un variant instable qui touche la zone de contact $\alpha 1\beta 1$. Bien que cette zone soit connue pour être la plus étendue dans la molécule d'hémoglobine, une mutation à ce niveau ne peut provoquer qu'une légère instabilité et une légère anémie hémolytique, comme objectivé dans la totalité des études citées ci-dessus. Plusieurs hémoglobines instables qui touchent la zone de contact $\alpha 1\beta 1$ ont été rapportées dans la littérature, dont la majorité sont légèrement instables, et ne provoquent que peu ou pas de symptômes cliniques [92].

Le tableau 5 résume quelques exemples des variants instables de l'hémoglobine, dont la mutation touche la globine β à l'interface $\alpha 1\beta 1$.

Tableau 5 : Exemples de variants instables qui touchent la zone de contact $\alpha 1\beta 1$ [92]

Variant	Site de la mutation	Substitution des acides aminés	Phénotype clinique	Autres anomalies
J-Guantanamo	$\beta 128$ (H6)	Ala \rightarrow Asp	Anémie hémolytique	Cellules cibles
Philly	$\beta 35$ (C1)	Tyr \rightarrow Phe	Anémie hémolytique, réticulocytose	Diminution de la coopérativité, augmentation de l'affinité pour l'oxygène
Peterborough	$\beta 111$ (G13)	Val \rightarrow Phe	Anémie hémolytique, réticulocytose	Diminution de l'affinité pour l'oxygène
Stanmore	$\beta 111$ (G13)	Val \rightarrow Ala	Anémie hémolytique	Diminution de l'affinité pour l'oxygène
Khartoum	$\beta 124$ (H2)	Pro \rightarrow Arg	Normal	-

II.4. Rôle de la CLHP dans la détection des variants de l'hémoglobine

La CLHP est recommandée pour le dosage de l'HbA1c. Ce marqueur biochimique est largement utilisé pour la surveillance à long terme de la glycémie et le diagnostic du diabète sucré [98, 99]. Des programmes de standardisation internationaux, notamment le National glycohemoglobin standardization program (NGSP) et l'International federation of clinical chemistry (IFCC), ont permis de standardiser les différentes méthodes de dosage de l'HbA1C, minimisant ainsi la variabilité analytique de ces méthodes [100]. Cependant, la présence de certains variants de l'hémoglobine peut interférer avec les résultats de l'HbA1c :

- En influençant la liaison du glucose à l'hémoglobine ;
- En affectant les mesures des pics chromatographiques ;
- En augmentant le risque d'hémolyse et donc en diminuant la durée de vie des globules rouges [101].

La CLHP permet la quantification de l'HbA1c en séparant les différentes fractions de l'hémoglobine en fonction des différences de charge. Ainsi, cette technique est connue pour être sensible aux interférences des variants de l'hémoglobine. Des valeurs d'HbA1c anormales peuvent être observées lorsque les variants d'hémoglobine ne peuvent pas être séparés de l'hémoglobine A ou de l'HbA1c [102]. Ces variants peuvent être détectés par la présence d'un pic surnuméraire sur le chromatogramme.

Dans la présente étude, la détection du variant a été fortuite à l'occasion du dosage de l'HbA1c par CLHP échangeuse de cation, dans le cadre d'un suivi du diabète sucré. L'absence de résultat chiffré de l'HbA1c et la révélation d'un pic non identifié, nous a amené à faire une exploration plus approfondie du profil hémoglobinique de la patiente, qui a permis l'identification de l'hémoglobine J-Guantanamo à l'état hétérozygote.

Plusieurs variants rares de l'hémoglobine ont été détectés de la même manière. Dans une large étude qui a inclus 42 371 patients diabétiques, 134 patients ont montré des résultats anormaux de l'HbA1c par la technique CLHP [101]. Les valeurs de l'HbA1c ont été anormalement basses chez 42 patients et non chiffrées chez les 92 patients restants. La caractérisation moléculaire de ces échantillons a permis l'identification de plusieurs variants de l'hémoglobine à l'état hétérozygote. Dans une étude de Estey M. et al, trois membres d'une même famille ont été dépistés pour un diabète sucré de type 2. Le dosage de l'HbA1c par technique CLHP a donné des valeurs anormalement faibles (3,3 - 3,5 %) avec la présence d'un pic anormal. Ces résultats aberrants ont conduit à une étude plus approfondie qui a amené à l'identification de l'hémoglobine Hirose, un variant extrêmement rare de l'hémoglobine [103]. Dans une autre étude qui a été menée par Ito M. et al, trois cas d'un variant rare d'hémoglobine Niigata ont été détectés fortuitement lors du dosage de l'HbA1c par la CLHP [8]. Sur le chromatogramme, les valeurs de l'HbA1c chez les trois patients étaient anormalement élevées et un pic anormal était révélé. Cependant, le dosage de l'HbA1c par technique immunologique

et la mesure de la glycémie post-prandiale et l'albumine glyquée ont donné des résultats normaux. Dans une grande étude qui a été menée sur une période de deux ans à l'HMIMV, portant sur 79066 patients, près de 264 variants (soit une prévalence de 0,37 %) ont été détectés fortuitement lors du dosage de l'HbA1c par technique CLHP échangeuse de cations. Sur 264 cas de variants hétérozygotes détectés, seulement 5 % n'ont pas été identifiés et ont nécessité le recours à d'autres techniques, notamment l'électrophorèse capillaire. L'hémoglobine S était le variant majoritaire (n=124), suivi de l'hémoglobine C (n=117), puis l'hémoglobine O-Arab (n= 10) et enfin l'hémoglobine D (n= 7) [104].

Toutes les études citées ci-dessus, incluant la nôtre, ont montré l'importance de la CLHP dans la détection des variants de l'hémoglobine lors du dosage de l'HbA1c, dans le cadre du diagnostic ou du suivi du diabète sucré. Des valeurs anormalement élevées ou basses de l'HbA1c et des chromatogrammes anormaux doivent amener le biologiste à faire une exploration approfondie du profil hémoglobinique, en vue d'une recherche d'hémoglobinopathies. Ainsi, une analyse minutieuse du chromatogramme sur CLHP en complément des données clinico-biologiques est indispensable pour une meilleure interprétation des résultats.

CONCLUSION

Les hémoglobinopathies représentent l'une des maladies monogéniques les plus fréquentes au niveau mondial.

Au Maroc, l'OMS estime que près de 6,5 % de la population est porteuse de ces anomalies génétiques [7]. Cette fréquence est liée d'une part à sa situation géographique particulière, et d'autre part aux origines ethniques de sa population et la fréquence élevée des mariages consanguins qui sont bien acceptés par sa culture.

La présente étude, bien qu'intéressant un seul cas répertorié au Maroc, présente une importante valeur d'informations sur la prévalence des hémoglobinopathies les plus rares au niveau mondial.

L'hémoglobine J-Guantanamo est un variant extrêmement rare et heureusement bénin de l'hémoglobine. Il a été détecté pour la première fois en 1977 à Cuba, chez une femme enceinte noire avec deux membres de sa famille [36]. Au Maroc, notre patiente représente le premier cas de l'hémoglobine J-Guantanamo détecté fortuitement à l'HMIMV, à l'occasion du dosage de l'HbA1c par technique CLHP, dans le cadre du suivi de son diabète sucré.

La présentation de cette étude revêt un intérêt incontestable à plusieurs points de vue :

- D'abord, il s'agit du 1^{er} et unique cas d'hémoglobine J-Guantanamo rapporté à l'HMIMV, et à l'échelon national, comme cela a été susmentionné,
- Ensuite, cette observation souligne l'importance de l'utilisation de la technique chromatographique pour le dosage de l'HbA1C et la détection concomitante des possibles variants de l'hémoglobine, quand ils existent, notamment les variants les plus rares. Ainsi, une analyse minutieuse du tracé chromatographique obtenu par CLHP, combinée à une démarche diagnostique respectant les exigences des sociétés savantes et à un savoir-faire, fruit d'une stratégie managériale mûrement réfléchi basée sur la maîtrise des différentes étapes du macro-processus, cœur de métier du laboratoire, permettent sans doute de garantir des résultats fiables.
- Enfin, il serait profitable d'inviter les biologistes à adopter les bonnes pratiques au sein de leurs laboratoires et à utiliser les méthodes physiques séparatives recommandées (chromatographie, électrophorèse capillaire) pour doser de

manière fiable le taux d'HbA1c, et concourir ainsi à la prise en charge adéquate de leur patientèle.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Étude de l'hémoglobine J-Guantanamo : A propos d'un cas de découverte fortuite rapporté à l'HMIMV.

Auteur : EL MOUSSADEQ Ghita

Rapporteur : Pr. OUZZIF Zohra

Mots clés : Hémoglobinopathies ; Hémoglobine J-Guantanamo ; CLHP ; Électrophorèse de l'hémoglobine.

Introduction : Dans le présent travail, nous nous proposons de présenter l'observation du premier cas du variant de l'hémoglobine, Hb J-Guantanamo, retrouvé en 16 ans sur 640 cas d'hémoglobinopathies répertoriés au sein du laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat.

Méthodes : Ce variant a été détecté fortuitement chez une patiente dans le cadre du suivi de son diabète sucré. L'ensemble des données épidémiologiques, cliniques et biologiques sont colligées sur une fiche d'exploitation. L'étude de l'hémoglobine a inclus des examens biochimiques et hématologiques, ainsi qu'une analyse génotypique réalisée en extra-muros.

Résultats et discussion : Sur le plan clinico-biologique, le variant n'a pas montré de pathogénicité particulière. Les bilans hématologique et biochimique étaient normaux, exceptés :

- L'analyse chromatographique par CLHP, qui a montré des pics non identifiés, avec un résultat non chiffré de l'HbA1c,
- L'électrophorèse de l'Hb aux pH alcalin et acide, ayant révélé un profil inhabituel.

Le génotypage a été réalisé en extra-muros et a permis une identification sans équivoque du variant.

Conclusion : Une analyse minutieuse du tracé chromatographique, à l'occasion du dosage de l'HbA1c par HPLC, et une grande expertise du biologiste sont requises pour une meilleure interprétation des résultats et pour la détection d'éventuels variants de l'Hb.

Abstract

Title: Hemoglobin J-Guantanamo study: A case of incidental finding reported to HMIMV

Author: EL MOUSSADEQ Ghita

Rapporteur: Pr. OUZZIF Zohra

Keywords: Hemoglobinopathies ; Hemoglobin J-Guantanamo ; HPLC ; Hemoglobin electrophoresis.

Introduction : In the present study, we propose to present the observation of the first case of the hemoglobin variant, Hb J-Guantanamo, found in 16 years out of 640 cases of hemoglobinopathies recorded in the laboratory of Biochemistry-Toxicology of the Military Hospital of Instruction Mohammed V (MHIMV) of Rabat.

Methods : This variant was detected incidentally in a patient during the follow-up of diabetes mellitus. All the epidemiological, clinical and biological data were collected on a data sheet. The hemoglobin study included biochemical and hematological examinations, as well as a genotypic analysis performed extramurally.

Results and discussion : On the clinico-biological level, the variant did not show any particular pathogenicity. Hematological and biochemical analysis were normal, except:

- HPLC analysis, which showed unidentified peaks, with an unquantified HbA1c result,
- Hb electrophoresis at alkaline and acidic pH, which showed an unusual profile.

Genotyping was performed extramurally and allowed unequivocal identification of the variant.

Conclusion : A careful analysis of the HPLC chromatogram during the HbA1c measurement and a high level of expertise of the biologist are required for a better interpretation of the results and for the detection of possible Hb variants.

ملخص

العنوان: دراسة الخضاب الدموي ج-غوانتانامو: حول حالة تم اكتشافها بالصدفة بالمستشفى العسكري محمد الخامس - الرباط.

المؤلف: غيتة المصدق

المشرف: الأستاذة زهرة أوزيف

الكلمات الرئيسية: أمراض الخضاب الدموي ; مرض الخضاب الدموي ج-غوانتانامو ; تقنية كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء ; الرحلان الكهربائي للخضاب الدموي.

المقدمة: نقترح في هذا العمل تقديم ملاحظة عن أول حالة لمرض الخضاب الدموي ج-غوانتانامو، التي تم العثور عليها خلال 16 عامًا من أصل 640 حالة من حالات أمراض الخضاب الدموي المدرجة في مختبر الكيمياء الحيوية والسموم بالمستشفى العسكري محمد الخامس (HMIMV) بالرباط.

الأساليب: تم اكتشاف هذا المتغير بالصدفة لدى مريضة خلال متابعتها لمرض السكري. تم تعبئة استمارة شملت كل من المعطيات الديمغرافية، السريرية والبيولوجية المتعلقة بالمريضة. تضمنت دراسة الخضاب الدموي فحوصات كيميائية حيوية وكذا فحوصات دموية، بالإضافة إلى تحليل جيني تم إجراؤه بالخارج.

النتائج والمناقشة: على المستوى السريري والبيولوجي، لم يُظهر المتغير أي اضطراب معين. أظهرت التقارير الدموية والكيميائية الحيوية نتائج طبيعية، باستثناء:

- التتبع الكروماتوغرافي الذي تم الحصول عليه بواسطة تقنية كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء، الذي أظهر قمم

غير محددة، مع نتائج غير مشفرة لـ HbA1c

- نتائج الرحلان الكهربائي للخضاب الدموي في الحمضية والقلوية الذي كشف عن وجود متغير.

تم القيام بتقنيات البيولوجيا الجزيئية بالخارج، وقد سمحت بتحديد طبيعة المتغير .

الخلاصة: من أجل تفسير أفضل للنتائج والكشف عن المتغيرات المحتملة للخضاب الدموي، يجب القيام بتحليل دقيق للتتبع الكروماتوغرافي وخبرة كبيرة من عالم الأحياء.

ANNEXES

ANNEXE 1

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
Laboratoire de Biochimie-Toxicologie

Fiche N° :

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) : Oui Date :(...../...../.....)
 Non

-Notion de consanguinité : Oui Non

III. Données biologiques

I. Bilan hématologique :

-Hémogramme :

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

ANNEXE 1 (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_{1c} » par CLHP:

Oui Non

- HbA_{1c} (%).....
-HbF (%).....
-HbX (%).....

2. Electrophorèse de l'Hb à pH alcalin:

- Hb A.....
- Hb A₂.....
- Hb F.....
-Variant :
-Hb S..... -Hb C..... -Hb E.....
-Hb X.....

3. Electrophorèse de l'Hb à pH acide:

Oui Non

Résultat :.....
.....
.....

ANNEXE 1 (suite)

V. Enquête familiale

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

VI. Diagnostic étiologique

- Hémoglobinoses :

Type.....

Pathologies associées.....

- Thalassémies :

Type.....

Pathologies associées.....

VII. Diagnostic génotypique

Oui Non

Commentaire :.....
.....
.....
.....

ANNEXE 2

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

Je soussigné(e) M.....né (e) le.....

Demeurant à:.....

Reconnais avoir reçu parles 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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Couque N, Trawinski E, Elion J. Génétique des maladies de l'hémoglobine. *Rev francoph lab.* 2016;2016(481):49-60. doi:10.1016/s1773-035x(16)30128-9
- [2] Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet.* 2017;390(10091):311-323.
- [3] Mario N, Sala N. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. *Rev francoph lab.* 2016;2016(481):35-47.
- [4] Weatherall DJ. Hemoglobinopathies worldwide: present and future. *Curr Mol Med.* 2008;8(7):592-599. doi:10.2174/156652408786241375
- [5] Goonasekera HW, Paththinige CS, Dissanayake VHW. Population Screening for Hemoglobinopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018;19:355-380. doi:10.1146/annurev-genom-091416-035451
- [6] Aguilar-Martinez P, Badens C, Bonello-Palot N, et al. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(4):455-464.
- [7] 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 Res Int.* 2019;2019:2080352. Published 2019 Mar 13. doi:10.1155/2019/2080352
- [8] Ito M, Sano K, Koga M. 3 cases of variant hemoglobin Hb A2-Niigata detected by falsely high HbA1c values. *Clin Chim Acta.* 2020;510:656-658. doi:10.1016/j.cca.2020.08.036

- [9] Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev.* 2011;25(5):205-213. doi:10.1016/j.blre.2011.04.001
- [10] Cavazzana M, Stanislas A, Rémus C, et al. Dépistage néonatal de la drépanocytose - Des données en faveur de sa généralisation [Evidence for the widespread use of neonatal screening for sickle cell disease]. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(4):309-311. doi:10.1051/medsci/20183404010
- [11] Borbely N, Phelan L, Szydlo R, Bain B. Capillary zone electrophoresis for haemoglobinopathy diagnosis. *J Clin Pathol.* 2013;66(1):29-39.
- [12] Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actual Pharm.* 2014;53(538):53-55. doi:10.1016/j.actpha.2014.06.011
- [13] Troussard X, Vol S, Cornet E, et al. Determination of full blood count normal reference values for adults in France. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72(5):561-581. doi:10.1684/abc.2014.0979
- [14] Jeanne L. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *Option-bio.* 2010;21(434):17-20
- [15] Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez S. Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Rev francoph lab.* 2013;2013(449):47-56
- [16] Cotton F, Vertongen F, Gulbis B. Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. *Immuno anal biol spéc.* 2006;21(1):45-50.

- [17] Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuilles de Biologie. 2013;(311):5–18
- [18] Winichagoon P, Svasti S, Munkongdee T, et al. Rapid diagnosis of thalassemias and other hemoglobinopathies by capillary electrophoresis system. Transl Res. 2008;152(4):178-184
- [19] Locatelli M, Carlucci G. Advanced capillary electrophoresis techniques in the analytical quantification of drugs, metabolites and biomarkers in biological samples, Glob. J Anal Chem. 2010;1:244–261
- [20] CAPILLARYS HEMOGLOBINE Réf .2007. Notice d'utilisation Sebia 2008;18 p.
- [21] Baudin B. Les hémoglobines normales et pathologiques. Rev francoph lab. 2016;2016(481):27-34.
- [22] Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic JL. Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. Médecine tropicale. 2011;71(3), 217-222
- [23] Ou CN, Rognerud CL. Diagnosis of hemoglobinopathies: electrophoresis vs. HPLC. Clin Chim Acta. 2001;313(1-2):187-194
- [24] Colah RB, Surve R, Sawant P, et al. HPLC studies in hemoglobinopathies. Indian J Pediatr. 2007;74(7):657-662
- [25] Greene DN, Pyle AL, Chang JS, Hoke C, Lorey T. Comparison of Sebia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. Clin Chim Acta. 2012;413(15-16):1232-1238

- [26] Shrestha A, Pant V, Gautam K, Pyakurel D, Pradhan S. Detection of hemoglobinopathies by HPLC in a referral clinical laboratory in Nepal. *Nepal Med J.* 2020;3(1):306-308
- [27] Greene DN, Eckel A, Lockwood CM. Hemoglobin variant detection. In: *Contemporary Practice in Clinical Chemistry.* Elsevier; 2020:413-427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00024-7>
- [28] Dasgupta A, Wahed A. Hemoglobinopathy. In: *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control.* Elsevier; 2014:363-390
- [29] Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Hemoglobinopathies and thalassemias. In: *Hematology and Coagulation.* Elsevier; 2020:51-75
- [30] Mario N, Pernet P. Les difficultés d'interprétation du bilan martial. *Rev francoph lab.* 2008;2008(406):67-71. doi:10.1016/s1773-035x(08)74527-1
- [31] Greene DN, Vaughn CP, Crews BO, Agarwal AM. Advances in detection of hemoglobinopathies. *Clin Chim Acta.* 2015;439:50-57
- [32] Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(3):159-176. doi:10.1111/j.1365-2257.2004.00607.x
- [33] Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(1):71-86
- [34] Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Rev.* 2003;17(1):43-53. doi:10.1016/s0268-960x(02)00061-9

- [35] Bonello-Palot N, Badens C. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie. *Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine*. 2010;1:1-10
- [36] Martínez G, Lima F, Colombo B. Haemoglobin J Guantanamo () A new fast unstable haemoglobin found in a Cuban family. *Biochim biophys acta*. 1977;491(1):1-6. doi:10.1016/0005-2795(77)90034-4
- [37] Zhu LH, Li M, Wang SJ. Hemoglobin J-Guantanamo [α 2 β 2 128(H6)Ala----Asp] found in a Chinese family. *Hemoglobin*. 1988;12(2):189-192. doi:10.3109/03630268808998025
- [38] Wajcman H, Baudin-Chich V, Kister J, et al. Hemoglobin J Guantanamo [α 2 β 2 128 (H6) Ala----Asp] in association with hemoglobin C and alpha-thalassemia in a family from Benin. *Am J Hematol*. 1988; 28(3):170-175. doi:10.1002/ajh.2830280308
- [39] Sciaratta GV, Ivaldi G, Moruzzi F. Hb J-Guantanamo in a Chilean baby. *Hemoglobin*. 1990;14(1):115-117. doi:10.3109/03630269009002260
- [40] Yamagishi Y, Ikeda K, Takahara J, et al. Hb J-Guantanamo [α 2 β 2 128(H6)Ala-->Asp] found in a Japanese family. *Hemoglobin*. 1993;17(4):379-385. doi:10.3109/03630269308997491
- [41] Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. *EMC - Hématol*. 2005;2(3):145-157
- [42] Old J. Hemoglobinopathies and Thalassemias. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Elsevier; 2013:1-44

- [43] Chiche E, Caulier A. Hemoglobinopathies and hemolytic anemias. *Hématologie*. 2018;24(2):169-182
- [44] Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC - Hématologie*. 2006;1(1):1-15
- [45] Diepstraten ST, Hart AH. Modelling human haemoglobin switching. *Blood Rev*. 2019;33:11-23
- [46] He Z, Russell JE. Expression, purification, and characterization of human hemoglobins Gower-1 (zeta(2)epsilon(2)), Gower-2 (alpha(2)epsilon(2)), and Portland-2 (zeta(2)beta(2)) assembled in complex transgenic-knockout mice. *Blood*. 2001;97(4):1099-1105
- [47] Serjeant GR, Vichinsky E. Variability of homozygous sickle cell disease: The role of alpha and beta globin chain variation and other factors. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;70:66-77
- [48] Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a011627
- [49] Badior KE, Casey JR. Molecular mechanism for the red blood cell senescence clock. *IUBMB Life*. 2018;70(1):32-40
- [50] Ryter SW, Alam J, Choi AMK. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. 2006;86(2):583-650
- [51] Kikuchi G, Yoshida T, Noguchi M. Heme oxygenase and heme degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):558-567

- [52] Yuzbasioglu Ariyurek S, Yildiz SM, Yalin AE, Guzelgul F, Aksoy K. Hemoglobinopathies in the Çukurova region and neighboring provinces. *Hemoglobin*. 2016;40(3):168-172
- [53] PAULING L, ITANO HA. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*. 1949;110(2865):543-548. doi:10.1126/science.110.2865.543
- [54] Bruyneel, M., Caluwe, J.P., Grottes, J.M., & Collart, F. Hémoglobinopathie C et splénomégalie chez un patient ivoirien. Intérêt de la splénectomie. *Revue Médicale de Bruxelles*. 2003;24, 105-107.
- [55] Nagara M, Alba-Sauviat C, Simeon D, Gaudeau-Toussaint MF, Fontvielle F, Faucher G. L'hémoglobinosose C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite. *Immuno anal biol spéc*. 2009; 24(4):210-216. doi:10.1016/j.immbio.2009.06.001
- [56] World Health Organization. Sickle cell anemia: report of secretariat. 59th World of Health Assembly. Available at: http://www.who.int/gh/ebwha/pdf_files/WHA59_9-en.pdf. Accessed January 1, 2013.
- [57] Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573
- [58] Kinger NP, Moreno CC, Miller FH, Mittal PK. Abdominal manifestations of sickle cell disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(2):241-251
- [59] Connes P, Renoux C, Romana M, et al. Blood rheological abnormalities in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):165-172. doi:10.3233/CH-189005

- [60] Ferreira SB, de Brito LC, Oliveira MP, et al. Periapical cytokine expression in sickle cell disease. *J Endod.* 2015;41(3):358-362. doi:10.1016/j.joen.2014.11.016
- [61] Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17(3):167-178
- [62] Lithanatudom P, Wipasa J, Inti P, et al. Hemoglobin E prevalence among ethnic groups residing in malaria-endemic areas of northern Thailand and its lack of association with *Plasmodium falciparum* invasion in vitro. *PLoS One.* 2016;11(1):e0148079
- [63] Ouzzif Z, El Maataoui A, Oukhedda N et al. Hémoglobinosse C au Maroc : A propos de 111 cas. *LA TUNISIE MEDICALE.* 2017;Vol 95(12)
- [64] Thein SL, Rees D. Haemoglobin and the inherited disorders of globin synthesis. In: *Postgraduate Haematology.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015:72-97
- [65] Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemiias. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a011734-a011734
- [66] Bonello-Palot N, Cerino M, Joly P, Badens C. Les thalassémies en 2016. *Rev francoph lab.* 2016;2016(481):67-75
- [67] Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;70:54-65
- [68] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet.* 2018;391(10116):155-167

- [69] Wahed A, Dasgupta A. Hemoglobinopathies and Thalassemias. In: Hematology and Coagulation. Elsevier; 2015:55-80
- [70] Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):532-540
- [71] Godeau B, Galactéros F. Principales hemoglobinopatías. EMC - Tratado Med. 2004;8(4):1-5
- [72] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):11
- [73] Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects. Ann Biol Clin (Paris). 2014;72(6):639-668
- [74] Perumbeti A. Hemoglobinopathies and Thalassemia Syndromes. In: Pathobiology of Human Disease. Elsevier; 2014:1506-1531
- [75] Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2):193-211
- [76] de Santé HA. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Bio Trib Mag. 2009;31(1):25-43
- [77] Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias. N Engl J Med. 2014;371(20):1908-1916
- [78] Sarnaik SA. Thalassemia and related hemoglobinopathies. Indian J Pediatr. 2005;72(4):319-324
- [79] Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):13

- [80] Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;70:43-53
- [81] Algiraigri AH, Kassam A. Hydroxyurea for hemoglobin E/ β -thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol.* 2017;106(6):748-756
- [82] Olivieri NF. Treatment strategies for hemoglobin E beta-thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S28-30
- [83] Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *Indian J Med Res.* 2011;134:522-531
- [84] Italia K, Dabke P, Sawant P, Nadkarni A, Ghosh K, Colah RB. Hb E- β -thalassemia in five Indian states. *Hemoglobin.* 2016;40(5):310-315
- [85] Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol.* 2008;83(6):482-484
- [86] Colah R, Nadkarni A, Gorakshakar A, et al. Prenatal diagnosis of HbE- β -thalassemia: Experience of a center in western India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(3):474-479
- [87] Thein SL, Wood WG, Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. The molecular basis of β thalassemia, $\delta\beta$ thalassemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: *Disorders of Hemoglobin.* Cambridge University Press; 2010:323-356
- [88] Hariharan P, Kishnani P, Sawant P, et al. Genotypic-phenotypic heterogeneity of $\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) in India. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1475-1483

- [89] He S, Wei Y, Lin L, et al. The prevalence and molecular characterization of ($\delta\beta$) α -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in the Chinese Zhuang population. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(3):e22304
- [90] Vinatier I. Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Laboratoire CERBA; 2
- [91] Giordano PC. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(5):465-479. doi:10.1111/ijlh.12037
- [92] Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(3):a011858. Published 2013 Mar 1. doi:10.1101/cshperspect.a011858
- [93] Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-712.
- [94] Fattoum S. Evolution of hemoglobinopathy prevention in Africa: results, problems and prospect. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009;1(1):e2009005. doi:10.4084/MJHID.2009.005
- [95] Jung J, Garnett E, Vispo B, et al. Misidentification of unstable, low oxygen affinity hemoglobin variant. *Clin Chim Acta.* 2020;509:177-179. doi:10.1016/j.cca.2020.06.023
- [96] Hessissen, Harif M. Quelles nouveautés pour la thalassémie. *AMETHER.* Janvier 2010; 2(1): 14-24

- [97] Bellouch S. Exploration d'une cohorte de 640 cas d'hémoglobinopathies colligées au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV de RABAT : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques. [Doctorat en pharmacie]. RABAT : FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, UNIVERSITE MOHAMMED V ; 2021. [Encadré par Pr Z. OUZZIF].
- [98] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. doi:10.2337/dc09-9033
- [99] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(suppl 1):S66-S71.
- [100] Hanas R, John G, International HBA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1903-1904. doi:10.2337/dc10-0953
- [101] Lorenzo-Medina M, De-La-Iglesia S, Ropero P, Nogueira-Salgueiro P, Santana-Benitez J. Effects of hemoglobin variants on hemoglobin a1c values measured using a high-performance liquid chromatography method. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(6):1168-1176. doi:10.1177/1932296814538774
- [102] Sofronescu AG, Williams LM, Andrews DM, Zhu Y. Unexpected hemoglobin A1c results. *Clin Chem*. 2011;57(2):153-156. doi:10.1373/clinchem.2010.155804

[103] Estey MP, Rodriguez-Capote K, Adelowokan T, Higgins T. Hemoglobin Hirose: A rare beta chain variant causing falsely low HbA1c by HPLC. Clin Biochem. 2016;49(6):498-501. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.11.016

[104] Bouchrata S. M. Détection des variants de l'hémoglobine lors du dosage de l'HbA1c par CLHP d'échange cationique. Expérience du laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat. [Doctorat en pharmacie]. RABAT : FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, UNIVERSITE MOHAMMED V ; 2018. [Encadré par Pr Z. OUZZIF].



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 public, 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم 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 إلي 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 بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم : 87

سنة : 2022

دراسة الخضاب الدموي ج-غوانتانامو : حول حالة تم اكتشافها بالصدفة بالمستشفى العسكري محمد الخامس - الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2022/ /

من طرف

السيدة غيثة المصدق

المزودة في 04 شتنبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : أمراض الخضاب الدموي ; مرض الخضاب الدموي ج-غوانتانامو ; تقنية كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء ; الرحلان الكهربائي للخضاب الدموي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد كمال دغمي أستاذ في علم الدم السريري
مشرفة	السيدة زوهرة أوزيف أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيد مسرار عز العرب أستاذ في علم الدم و الأحياء
عضو	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم
عضوة	السيدة ليلى بن شقرون أستاذة في الكيمياء الحيوية