

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

ANNEE : 2011

THESE N°: 30

HEMOGLOBINES INSTABLES : DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE A LA THERAPEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Yassine ZAHER

Né le 7 Juillet 1983 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hémoglobines humaines instables - Corps de Heinz -
Physiopathologie - Diagnostic.

JURY

Mme. A. THIMOU

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

JUGES

﴿سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿البقرة: من الآية 32﴾

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

طَاهِرًا وَبِقِيَمًا صَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمَةٍ.





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie -Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

- | | | |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 50. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 56. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 57. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 58. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 59. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 61. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 62. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 63. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| 64. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 65. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 67. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 68. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 69. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 70. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 71. | Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 72. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 73. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 74. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 75. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 76. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 77. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 78. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 79. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 80. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 81. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 82. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 84. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

85. Décembre 1992

- | | | |
|-----|---------------------|------------------------|
| 86. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 87. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 88. | Pr. BENSOU DA Adil | Anesthésie Réanimation |

89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
90. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
91. Pr. CHRAIBI Chafiq
92. Pr. DAOUDI Rajae
93. Pr. DEHAYNI Mohamed*
94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
96. Pr. FELLAT Rokaya
97. Pr. GHAFIR Driss*
98. Pr. JIDDANE Mohamed
99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
100. Pr. TAGHY Ahmed
101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
103. Pr. AL BAROUDI Saad
104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
105. Pr. BENJAAFAR Nouredine
106. Pr. BENJELLOUN Samir
107. Pr. BEN RAIS Nozha
108. Pr. CAOUI Malika
109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
111. Pr. EL AOUAD Rajae
112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
113. Pr. EL HASSANI My Rachid
114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
117. Pr. ESSAKALI Malika
118. Pr. ETTAYEBI Fouad
119. Pr. HADRI Larbi*
120. Pr. HASSAM Badredine
121. Pr. IFRINE Lahssan
122. Pr. JELTHI Ahmed
123. Pr. MAHFOUD Mustapha
124. Pr. MOUDENE Ahmed*
125. Pr. OULBACHA Said
126. Pr. RHRAB Brahim
127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie - Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
130. Pr. ABDELHAK M'barek
131. Pr. BELAIDI Halima

Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie

132. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
133. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
136. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
138. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
139. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
140. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
141. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

143. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
144. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
145. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
146. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
147. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
148. Pr. BENAZZOZ Mustapha	Gastro-Entérologie
149. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
150. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
154. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
155. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
156. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
158. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
159. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
161. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
162. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

164. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
165. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
166. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
170. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
171. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
173. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
174. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 181. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 182. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 183. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 184. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 185. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 186. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 188. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 189. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 190. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 193. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 194. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 195. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 196. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 198. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 200. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 201. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 203. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 205. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 206. Pr. LAZRAC Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 207. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 208. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 209. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| 210. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 211. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 212. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophthalmologie |

213.	Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
214.	Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
215.	Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
216.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
217.	Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
218.	Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
219.	Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
220.	Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
221.	Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
222.	Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
223.	Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
224.	Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
225.	Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
226.	Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
227.	Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
228.	Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

229.	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
230.	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
231.	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
232.	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
233.	Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
234.	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
235.	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
236.	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
237.	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
238.	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
239.	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
240.	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
242.	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
243.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
244.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
245.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
246.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
247.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

249.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
250.	Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
251.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
252.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
253.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
254.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
255.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

256. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
257. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
258. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
260. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
261. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
263. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
264. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
265. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
312. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
315. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
316. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
317. Pr. IKEN Ali	Urologie
318. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
321. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
322. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
325. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
327. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
328. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
329. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
331. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
332. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
333. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
334. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
335. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
337. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
339. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
340. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
342. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
343. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie

344. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
345. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
346. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
347. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
350. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
351. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
352. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
353. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
355. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
356. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
357. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
358. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
359. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
360. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
361. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
362. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique

389. Pr. SBIHI Souad
 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 391. Pr. ZERAIDI Najja

Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Said*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation

461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir*	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamyia

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie


ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

DEDICACES



A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.

*Tous les mots ne sauraient exprimer
La gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que ...

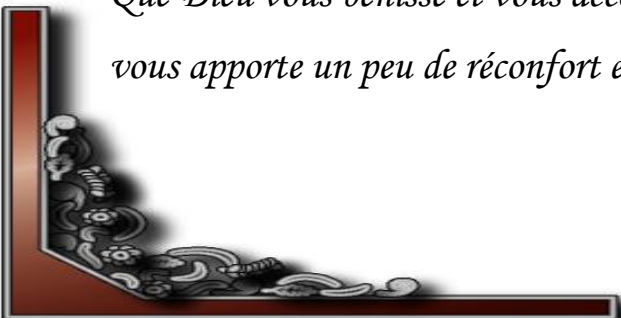
Je dédie cette thèse

A decorative corner ornament in the bottom left corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.



A mes chers parents


J'ai reçu de vous ce que vous avez de plus beau : la vie. Il n'y a pas assez de mots forts pour exprimer ce que j'éprouve pour vous. Mon travail est la preuve de votre soutien permanent depuis ma tendre enfance. Que Dieu vous bénisse et vous accord encore longue vie. Que ce travail vous apporte un peu de réconfort et vous comble de joie.





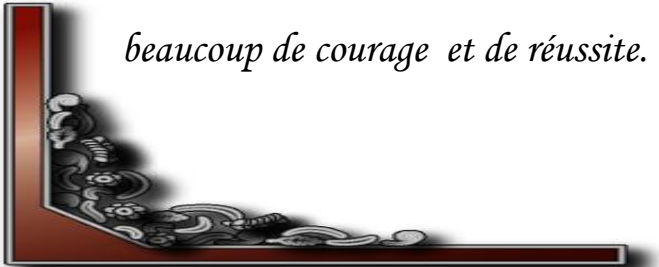
A mon frère Karim

Ton soutien et tes conseils ont beaucoup contribué à la réussite de mon cursus. Ta bravoure et ta détermination inspirent en moi respect et considération. Que Dieu te protège et t'assiste dans toutes tes entreprises.





*A mes frères et sœurs : Hicham, Mourad, Ilham et
Soukaina*




*Que ce travail vous comble de joie et vous honore. Je vous souhaite
beaucoup de courage et de réussite.*



A mes amis : Adil N, Zakaria F, Said T, Younes A.

*En vous, j'ai compris le vrai sens de l'amitié. Merci à tous d'avoir fait
partie de ma vie.*





A mes promotionnaires.

A tous ceux que j'ai oublié de citer






REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse le professeur
Amal THIMOU*

*Nous somme sensible à l'honneur que vous nous faite en acceptant
spontanément de présider notre thèse.*

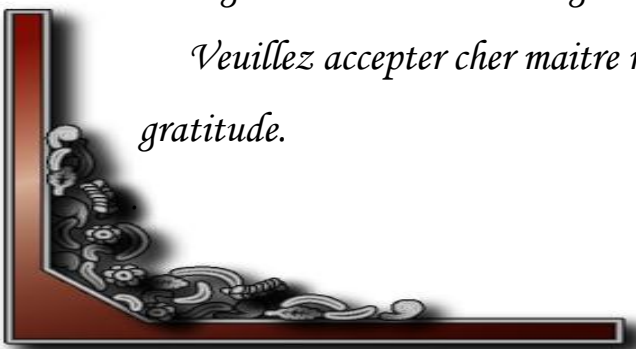


*Veillez accepter Madame le professeur mon profond respect et
ma sincère gratitude.*



A notre maître et directeur de thèse le professeur
Azlarab MASRAR

Ce fut un grand honneur de me confier ce travail. Votre sens d'organisation, vos conseils et surtout votre patience nous a été d'une grande aide tout au long de l'élaboration de ce travail.



Veillez accepter cher maitre mon profond respect et ma sincère gratitude.



A notre maître et juge de thèse le professeur Nezha
MESSAOUDI

*Vous nous faites grand honneur en acceptant spontanément de
siéger dans notre jury.*

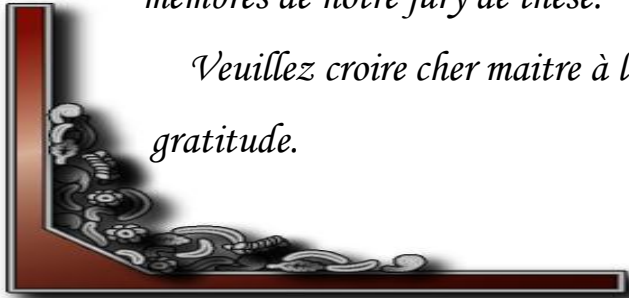


*Veillez trouver en cette thèse Madame le professeur, l'expression
de notre profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse le professeur Abdelkader
Belmekki*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury de thèse.*



*Veillez croire cher maître à l'expression de notre sincère
gratitude.*

Liste des abréviations

Aa : Acide aminé

Ala : Alanine

Asn : Asparagine

Asp : Acide aspartique

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra acétique

ft : femtolitre

GB : Globules blancs

Gly : Glycine

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

Hb F : Hémoglobine fœtale

Hb S : Tare de l'hémoglobine S

His : Histidine

Leu : Leucine

Lys : Lysine

Met : Méthionine

Pg : Picogramme

Phe : Phénylalanine

Pro : Proline

Pt : Plaquettes

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

Thal : Thalassémie

Trp : Tryptophane

Tyr : Tyrosine

Val : Valine

VGM : Volume globulaire moyen

Liste des figures

Figure 1 : Structure tridimensionnelle de la molécule d'Hb adulte A.....	4
Figure 2 : Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.....	5
Figure 3 : Séquence primaire en aa des chaînes α et β de globine.....	7
Figure 4 : Les différents acides aminés et leurs codes.....	8
Figure 5 : Schéma de la structure secondaire en hélices de β -globine.....	9
Figure 6 : Schéma de la structure en hélices des chaînes de globine humaine avec numéros d'ordre des acides aminés correspondants.....	10
Figure 7 : Schéma de la structure tertiaire d'une sous unités de globine.....	12
Figure 8 : Représentation de la structure quaternaire de tétramère de l'hémoglobine humaine adulte (Hb A).....	15
Figure 9 : Liaisons stabilisant la structure contrainte (T) de l'Hémoglobine.....	17
Figure 10 : Résidus impliqués dans la fixation du 2,3 DPG sur la structure désoxygénée de l'Hb A.....	19
Figure 11 : Structure de l'hème	21
Figure 12 : Evolution de la synthèse des chaînes de globine.....	25
Figure 13 : Structure et organisation de familles des gènes de globine.....	28
Figure 14 : Schéma de la synthèse de l'hème.....	31
Figure 15 : Courbe de dissociation de l'Oxyhémoglobine.....	34
Figure 16 : Représentation des régions fonctionnellement importantes dans la structure de la molécule d'Hb A.....	42
Figure 17 : Schéma de la dénaturation intra-érythrocytaire d'Hb instables et la formation de corps de Heinz	49
Figure 18 : Arbre généalogique de la famille avec Hb Duino.....	56
Figure 19 : A. Chromatogramme ; B. Focalisation isoélectrique.....	67
Figure 20 : Profil d'élution de l'hémolysat contenant l'Hb Hounslow par CLHP d'échange de cations.....	68
Figure 21 : Profil des chaînes de globine de l'Hb Hounslow dans la CLHP en phase inverse.....	69
Figure 22 : Aspect des corps de Heinz	73
Figure 23 : Analyse de la séquence nucléotidique du gène de β -globine dans le cas de l'Hb Crete	80
Figure 24 : Répartition des variants d'hémoglobines instables par codon le long de la molécule de β -globine.....	90

Liste des tableaux

Tableau 1 : Positions privilégiées des acides aminés ; résidus invariant dans le tétramère d'Hb.....	13
Tableau 2 : Liste d'exemples de produits susceptibles de provoquer des accidents hémolytiques chez les sujets déficients en G6PD ou présentant des hémoglobines instables.....	57
Tableau 3 : hémoglobine de l'adulte sain.....	62
Tableau 4 : Techniques de biologie moléculaire utilisées dans le diagnostic des anomalies génétiques de l'hémoglobine humaine.....	77
Tableau 5 : Exemples d'hémoglobines instables, variants de la chaîne beta globine.....	82

SOMMAIRE

I. Introduction	1
II. Historique	2
Première partie : Aspects structuraux et physiopathologiques	3
I. Rappel sur les hémoglobines humaines normales	4
A. Structure des hémoglobines humaines.....	4
1. Composition de la molécule d'hémoglobine.....	4
2. Anatomie d'une sous-unité de globine.....	6
a. Structure primaire.....	6
b. Structure secondaire.....	8
c. Structure tertiaire.....	11
d. Structure quaternaire.....	14
3. La molécule d'hème.....	20
B. Biosynthèse de l'hémoglobine humaine.....	22
1. La synthèse des chaînes de globine.....	22
a. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.....	23
i. Hémoglobines normales embryonnaires.....	23
ii. Hémoglobines normale fœtales.....	23
iii. Hémoglobines normales adultes.....	24
b. Contrôle génique.....	26
i. Localisation et organisation des gènes de globine.....	26
ii. Spécificité d'expression des gènes de globine.....	29
2. Biosynthèse de l'hème.....	30
C. Fonction de l'hémoglobine.....	32
1. Fixation de l'oxygène par l'hémoglobine.....	32
a. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.....	32
b. Equation de Hill.....	35

c. Effet Bohr.....	36
d. Rôle du 2, 3 Diphosphoglycerate (2,3 DPG).....	36
2. Transport du CO ₂ dans le sang.....	37
II. Les hémoglobines instables.....	38
1. Définition.....	38
2. Nomenclature.....	38
3. Epidémiologie.....	39
4. Physiopathologie des hémoglobines instables.....	40
a. Anomalies moléculaires.....	40
i. Fragilisation des interactions hème-globine.....	43
ii. Mutations qui interfèrent avec la structure secondaire.....	45
iii. Mutations qui interfèrent avec la structure tertiaire.....	45
iv. Mutations qui interfèrent avec la structure quaternaire.....	46
v. Hémoglobines hyperinstables.....	46
vi. Combinaison d'hémoglobines instables et de thalassémie.....	47
b. Formation d'hémichromes et de corps de Heinz.....	47
c. Conséquences sur la fonction oxyphorique.....	48
Deuxième partie : Du diagnostic à l'attitude thérapeutique.....	50
I. Diagnostic des hémoglobines instables.....	51
1. Circonstances de découverte.....	51
2. Diagnostic clinique.....	52
3. Diagnostic biologique.....	58
3.1. Les outils du diagnostic biologique.....	58
3.1.1. Examen hématologique.....	58
3.1.2. Etude de l'Hémoglobine.....	60
3.1.2.1. Prélèvement.....	60
a. Préparation de l'hémolysat.....	61
b. Valeurs normales.....	61
3.1.2.2. Méthodes biochimiques.....	63
a. Techniques életréphorétiques.....	63

i. Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin.....	63
ii. Focalisation isoélectrique.....	64
iii. Electrophorèse sur gel d'agar à pH acide.....	64
iv. Electrophorèse capillaire.....	65
b. Techniques chromatographiques.....	65
i. Chromatographie liquide haute performance sur colonne échangeuse de cations (CLHP-EC).....	65
ii. Chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP-HPLC).....	64
c. Exemples d'illustrations.....	66
3.1.2.3. Tests complémentaires.....	70
a. Etude de la composition en acides aminés.....	70
b. Etude de stabilité de l'hémoglobine.....	70
i. Test de stabilité à la chaleur.....	70
ii. Test de stabilité à l'isopropanol.....	70
c. Exploration de la fixation de l'oxygène.....	71
3.1.2.4. Recherche de corps de Heinz.....	71
3.1.2.5. Diagnostic génotypique.....	74
3.1.2.5.1. Intérêt pratique.....	74
a. Préparation de l'ADN.....	75
b. Principales techniques de diagnostic génotypique.....	76
i. Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant.....	78
ii. Analyse de séquences des gènes de globine.....	78
c. Polymorphisme moléculaire des hémoglobines instables	81
4. Diagnostic différentiel.....	91
II. Attitude thérapeutique.....	92
Conclusion.....	93

I. Introduction

Les hémoglobines instables sont des anomalies génétiques de l'hémoglobine, et constituent un groupe de variants rares de l'hémoglobine anormale caractérisées par un défaut de stabilité. Certaines d'entre eux sont tellement instables qu'ils entraînent l'apparition d'une anémie hémolytique chez les sujets hétérozygotes.

Les hémoglobines instables sont généralement synthétisées à un taux normal mais leur structure anormale conduit à leur destruction, principalement dans la moelle osseuse. L'hémoglobine résultante est toujours présente dans les globules rouges périphériques bien qu'en quantités réduites. Une augmentation de la flexibilité ou des distorsions de la molécule d'hémoglobine peut être responsables de la formation de méthémoglobines et plus souvent encore de la dénaturation et la précipitation de l'hémoglobine dans les globules rouges entraînant une hémolyse.

Les objectifs recherchés à travers ce travail sont notamment de :

- Réaliser une revue des connaissances du domaine des hémoglobines humaine normales.
- Rapporter les principaux aspects physiopathologiques moléculaires, diagnostics et thérapeutiques des hémoglobines instables décrites dans la littérature scientifique en soulignant l'intérêt du diagnostic génotypique.

II. Historique

Le terme d'« hémoglobine instable » a été employé initialement pour désigner un groupe d'anémies hémolytiques dues à l'instabilité moléculaire d'une hémoglobine mutée ayant tendance à la dénaturation et formation de corps amorphes ou corps de Heinz à l'intérieur du globule rouge. Ces inclusions diminuent la survie des globules rouges en produisant une hémolyse d'intensité variable, généralement appelée anémie hémolytique à corps de Heinz (CHBHA : congenital Heinz body hemolytic anemia). Le premier cas d'anémie hémolytique due à une hémoglobine instable a été décrit en 1952 par Cathie (1). Il s'agissait d'un enfant de 10 mois présentant une anémie, un ictère et une pigmenturie. La splénectomie n'avait pas apporté d'amélioration mais permis de mettre en évidence des corps de Heinz intra-érythrocytaires en 1962 par Grimes. Après ce cas princeps dû à une hémoglobine Bristol ($\beta 67$ [E11] Val \rightarrow Asp), plusieurs cas ont été signalés dans la littérature mondiale. Les techniques classiques de mise en évidence des mutants n'étaient pas contributives (2), en revanche, des tests de stabilité à la chaleur ont permis de démontrer que contrairement aux hémolysats d'individus indemnes, ceux des patients précipitaient après incubation à 50 °C (3; 4). L'hémoglobine Köln, dont la chaîne bêta présente en position 98 une méthionine en lieu et place d'une valine ($\beta 98$ [FG5] Val \rightarrow Met), fut la première hémoglobine instable structurellement identifiée en 1966 par Carrel (5). Elle fut d'abord décrite chez des Européens et devient le prototype des hémoglobines instables la plus fréquemment décrite. À l'heure actuelle, plus de 100 mutants instables cliniquement significatifs ont été décrits.

PREMIERE PARTIE
HEMOGLOBINES INSTABLES : ASPECTS
STRUCTURAUX ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

I. Rappels sur les hémoglobines humaines normales

A. Structure des hémoglobines humaines

1. Composition de la molécule d'hémoglobine

Les hémoglobines humaines sont des protéines tétramériques, constituées de quatre sous-unités polypeptidiques identiques deux à deux : deux polypeptides ou globines alpha et deux globines non-alpha (bêta pour l'hémoglobine adulte A, gamma pour l'hémoglobine fœtale et delta pour l'hémoglobine A₂) unies par des liaisons non covalentes. Chaque chaîne de globine possède un groupe prosthétique, l'hème, constitué d'une protoporphyrine IX et d'un atome de fer divalent qui fixe l'oxygène (figure 1) (7).

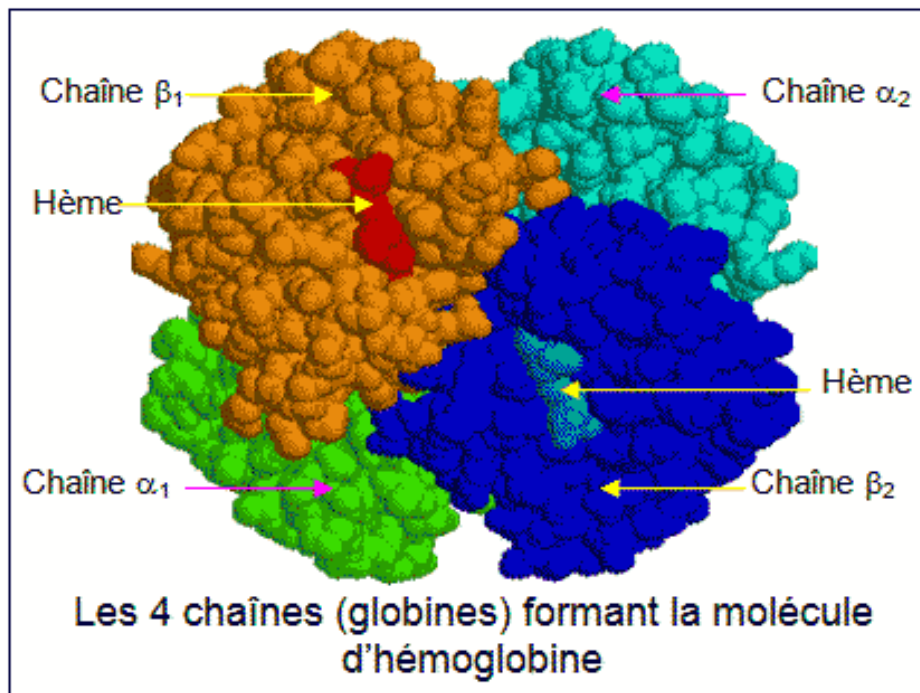


Figure 1 : Structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte

Le contact entre les chaînes de globine, au niveau de la cavité centrale, est établi par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui stabilise la configuration désoxygénée (figure 2).

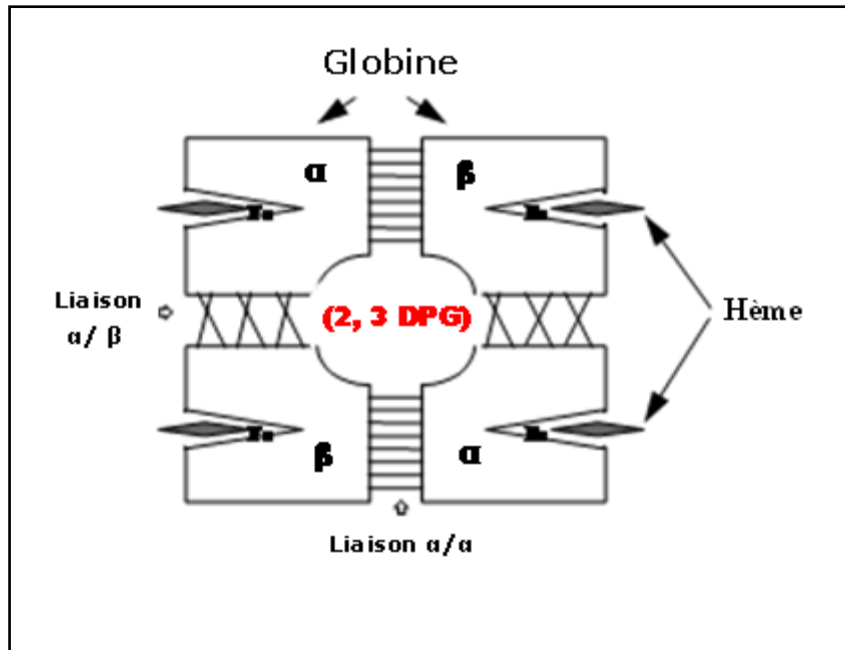


Figure 2 : Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.

2. Anatomie d'une sous-unité de globine

a. Structure primaire

Il s'agit d'une chaîne polypeptidique, elle varie au cours du développement et détermine le type de l'hémoglobine.

La chaîne α apparaît très tôt dans la vie embryonnaire. Elle est la même pour toutes les hémoglobines après les premières étapes de l'embryogenèse.

Les chaînes non α varient entre l'hémoglobine fœtale ($\alpha_2 \gamma_2$), l'hémoglobine adulte majeure A ($\alpha_2 \beta_2$) et l'hémoglobine adulte mineure A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) (7).

Chaque chaîne polypeptidique forme dans sa structure primaire un long ruban d'acides aminés (figure 3). (Pour le codage des acides aminés voir figure 4).

A côté de la chaîne α , composée de 141 aa, les chaînes non α sont constituées de 146 aa et ont beaucoup de similitudes :

- La chaîne δ ne diffère que par 10 aa de la chaîne β ;
- La chaîne γ ne diffère que par 39 aa de la chaîne β ;
- La chaîne γ contient de l'isoleucine à l'inverse de la chaîne β ;
- Les gènes γ sont dupliqués et codent, l'un pour la Glycine 136 et l'autre pour l'Alanine 136 ;
- On remarque en plus un polymorphisme assez fréquent lié à la substitution de la Thréonine par l'isoleucine en position 75 de la chaîne γ .

Chaîne α : V-L-S-P-A-D-K-T-N-V-K-A-A-W-G-K-V-G-A-H-A-G-E-Y-G-A-E-A-L-E-R-M-F-L-S-F-P-T-T-K-T-Y-F-P-H-F-D-L-S-H-G-S-A-Q-V-K-G-H-G-K-K-V-A-D-A-L-T-N-A-V-A-H-F-D-O-M-P-N-A-L-S-A-L-S-D-L-H-A-H-K-L-R-V-D-P-V-N-F-K-L-L-S-H-C-L-L-V-T-L-A-A-H-L-P-A-E-F-T-P-A-V-H-A-S-L-D-K-F-L-A-S-V-S-T-V-L-T-S-K-Y-R

Chaîne β : V-H-L-T-P-E-E-K-S-A-V-T-A-L-W-G-K-V-N-V-D-E-V-G-G-E-A-L-G-R-L-L-V-V-Y-P-W-T-Q-R-F-F-E-S-F-G-D-L-S-T-P-D-A-V-M-G-N-P-K-V-K-A-H-G-K-K-V-L-G-A-F-S-D-G-L-A-H-L-D-N-L-K-G-T-F-A-T-L-S-E-L-H-C-D-K-L-H-V-D-P-E-N-F-R-L-L-G-N-V-L-V-C-V-L-A-H-H-F-G-K-E-F-T-P-P-V-Q-A-A-Y-Q-K-V-V-A-G-V-A-N-A-L-A-H-K-Y-H

Figure 3 : Séquence primaire en acides aminés des chaînes α et β de globine.

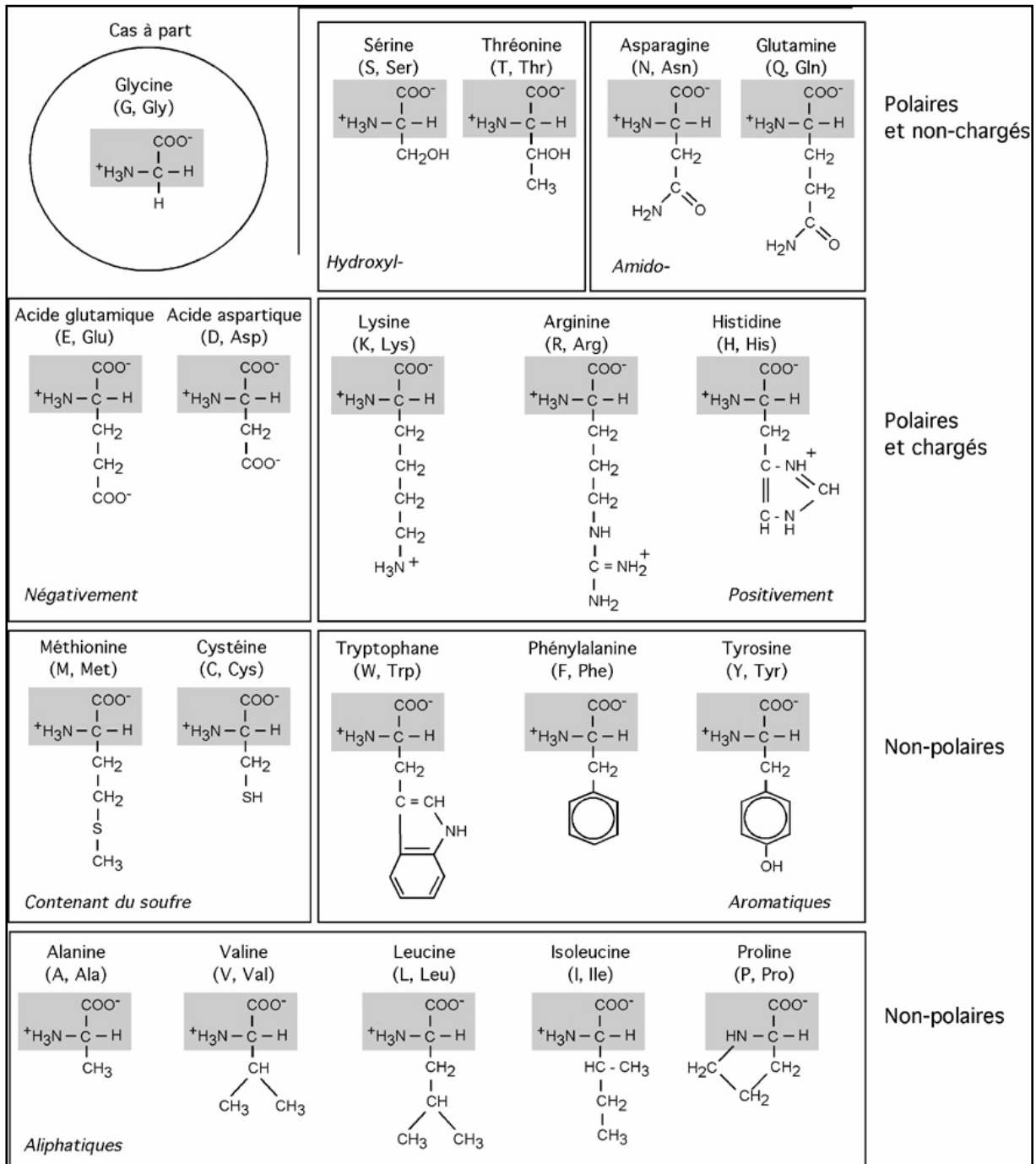


Figure 4 : Les différents acides aminés et leurs codes

b. Structure secondaire (8)

La structure secondaire résulte de l'enroulement en spirale sur elle-même de la structure primaire pour réaliser une structure hélicoïdale. Chez l'Homme, dans chaque sous-unité d'Hb, α (ou β), on distingue, en allant de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale, sept (ou huit) segments hélicoïdaux en forme d'hélices droites, désignés par une lettre de A à H, et des zones inter-hélicoïdales portant le nom des deux hélices qui leur sont adjacentes et comportant parfois des coudes (Figure 5).

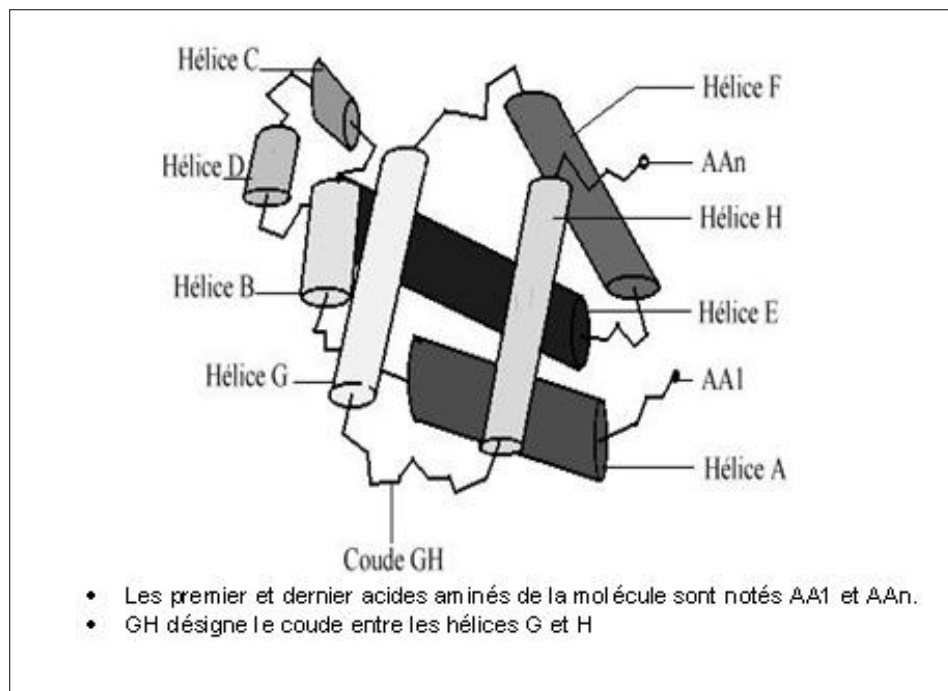


Figure 5 : Schéma de la structure secondaire en hélices de la sous unité de beta globine.

À l'intérieur de chacun de ces segments, les résidus sont numérotés d'après leur position ([Figure 6](#)). Ainsi, le 8^{ème} résidu de l'hélice F (F8) est toujours une Histidine liée au fer de l'hème.

Les résidus, His F8 pour la 8^{ème} position sur l'hélice F de la chaîne de globine ou l'His E7 pour la 7^{ème} position de l'hélice E ont une même fonction quelque soit la chaîne de globine.

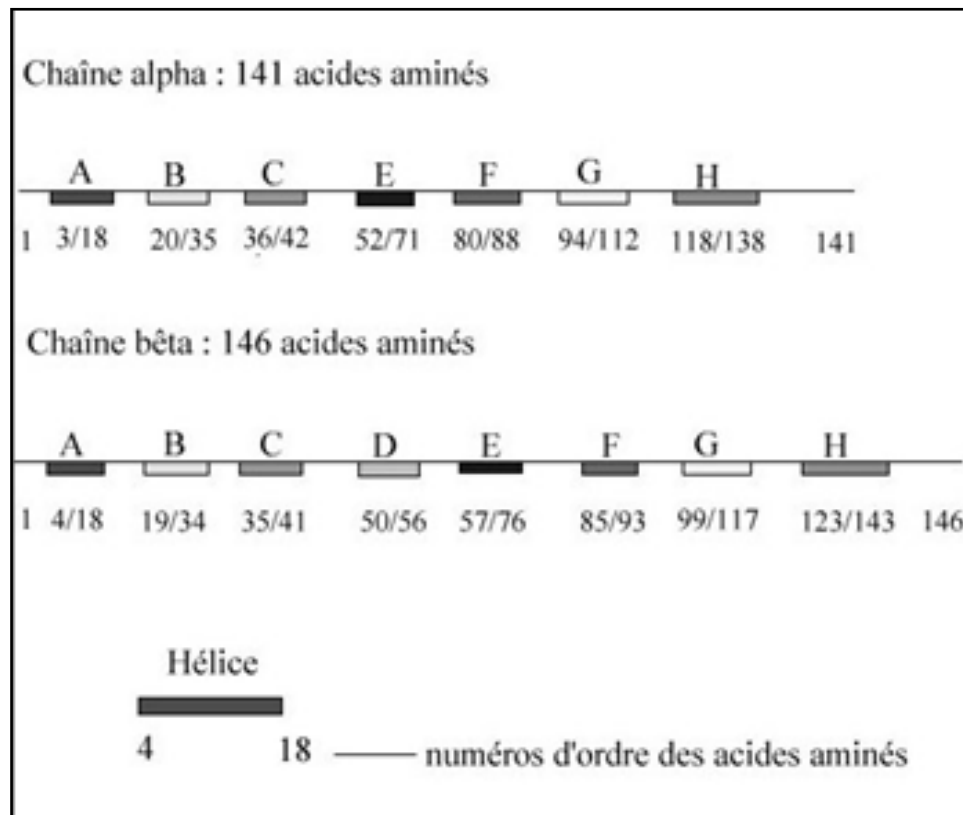


Figure 6 : Schéma de la structure en hélices des chaînes de globine humaine avec les numéros d'ordre des acides aminés correspondants.

c. Structure tertiaire

Les sept (ou huit) hélices, repliées sur elles-mêmes, réalisent une structure globulaire compacte avec, près de la surface, une poche hydrophobe où est enfouie la molécule d'hème ([Figure 7](#)). La surface externe de la sous-unité est tapissée par les chaînes latérales de résidus hydrophiles facilitant les interactions avec le milieu aqueux ambiant. Les régions internes sont au contraire essentiellement occupées par des résidus hydrophobes, qui, en échangeant entre eux un très grand nombre de liaisons de faible énergie, stabilisent l'édifice moléculaire. La cavité où est enfouie la molécule d'hème a la forme d'un V dont l'ouverture est partiellement occupée par l'hélice C et le segment CD, le plancher est formé par les hélices B, G et H, et les parois par les hélices E et F ([9](#)).

L'hème échange une soixantaine de liaisons de faible énergie avec les groupements latéraux des résidus qui l'entourent.

Dans les séquences d'acides aminés de ces chaînes certaines positions apparaissent critiques pour la stabilité et la fonction de la molécule ([Tableau 1](#)).

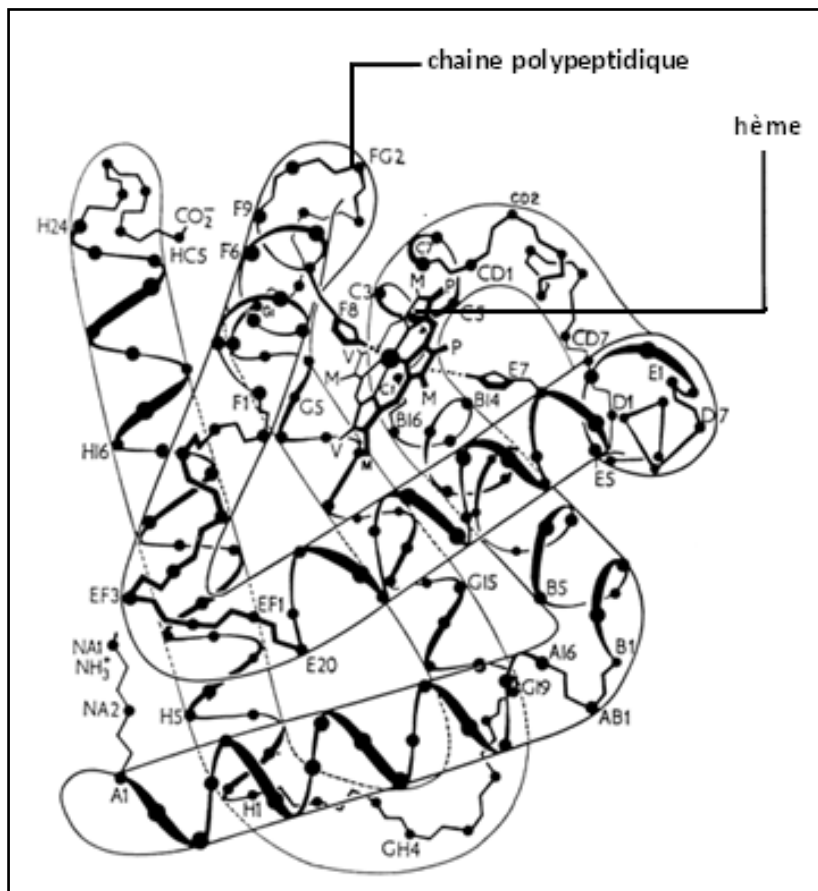


Figure 7 : Schéma de la structure tertiaire d'une sous unité de l'hémoglobine.

Position critique	Commentaire
NH ₂ de β1 Val et N de l'Imidazole de β43 His	Fixation au radical PO ₄ ⁻ du 2,3 DPG
β82 Lysine	Fixation au radical COOH ⁻ du 2,3 DPG
Aa C-terminal	Forme un pont salin dans Hb non liée
Même résidus	Contact globine hème
Six ponts SH α 104, β 93, β 112	α104 et β112 manquent dans beaucoup d'Hb natives
His F8	Site proximal de liaison avec le fer de l'hème
His E7	Site distal à proximité de la liaison avec le fer
Val FG5, Leu FG3, His F8, Leu F7, Leu H19, Leu F4	Coté proximal en contact avec l'hème
Phe CD4, His E7, Leu G8, Val E11, Lys E10	Coté distal en contact avec l'hème
β Val E11	Liaison Van Der Waal's avec la protoporphyrine IX de l'hème

Tableau 1 : Positions privilégiées des acide aminés ; résidus invariants dans le tétramère d'Hb

d. Structure quaternaire

Résulte de l'assemblage des chaînes polypeptidiques ou monomères entre elles pour former le tétramère de globine (figure 8).

Selon la théorie allostérique, formulée par Monod, Wyman et Changeux en 1965 (10), l'hémoglobine serait en équilibre, à chaque pression partielle en oxygène, entre une forme de forte affinité, dite R pour «Relâchée», et une forme de faible affinité, dite T pour «Tendue». Le modèle de Perutz a apporté un support expérimental à cette théorie en prouvant la réalité de ces deux états (11; 12).

Dans la structure tétramérique, les dimères sont disposés de façon à ce que la sous-unité α_1 soit au contact de la sous-unité β_2 et α_2 de β_1 . La disposition des chaînes est telle que des rapports très intriqués existent entre chaînes latérales de résidus appartenant aux sous-unités non homologues. À l'inverse, il n'existe qu'un très petit nombre de contacts entre sous-unités identiques.

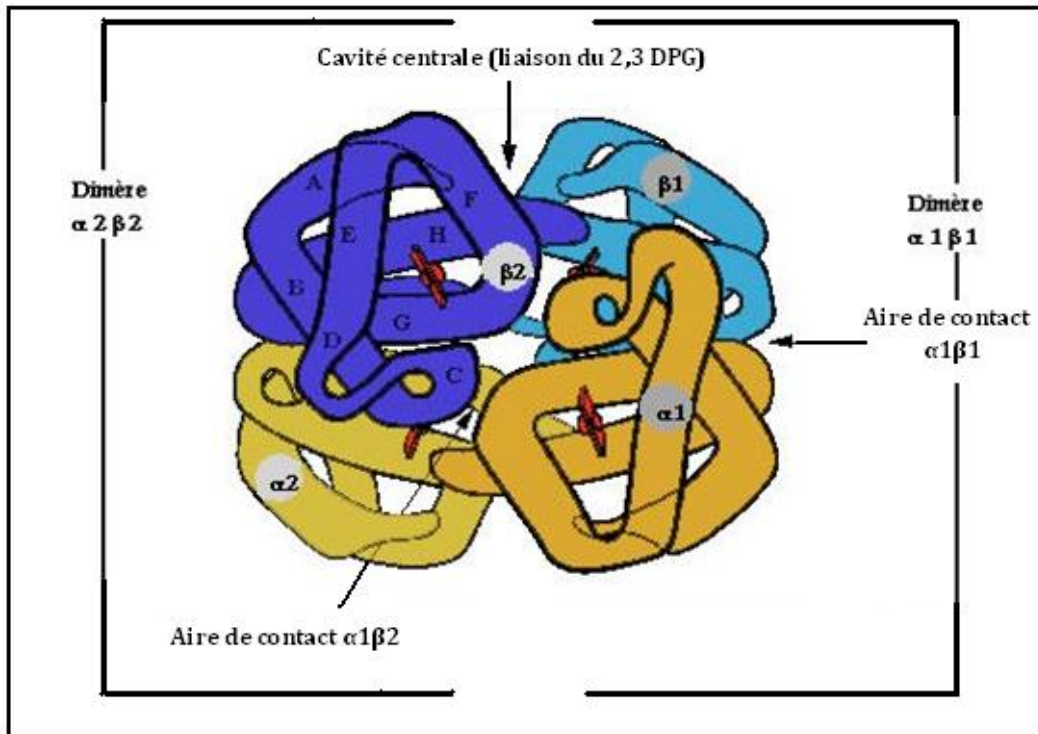


Figure 8 : Représentation de la structure quaternaire de tétramère de l'hémoglobine humaine adulte (Hb A).

Dans le tétramère d'hémoglobine humaine adulte (Hb A), trois zones de contact sont à distinguer (13) :

❖ **Contacts entre sous-unités d'un même dimère $\alpha_1\beta_1$ ou $\alpha_2\beta_2$:**

Cette zone relativement rigide implique essentiellement les hélices G, C et H où 34 résidus et plus d'une centaine d'atomes interagissent. Lors de la transition entre les configurations T et R, la structure spatiale de cette région n'est que peu modifiée mais, selon certains travaux récents, elle jouerait cependant un rôle non négligeable (14). Il est admis en effet que lors de l'oxygénation d'un tétramère désoxygéné, la première molécule d'oxygène se fixe sur une sous-unité α , cette information serait ensuite transmise à la sous-unité β du même dimère pour donner une espèce intermédiaire où les sous-unités $\alpha_1\beta_1$ (ou $\alpha_2\beta_2$) sont oxygénées avant que ne s'effectue la transition $T \rightarrow R$ du tétramère (15).

❖ **Contacts entre chaînes non homologues de deux dimères différents ($\alpha_1\beta_2$ ou $\alpha_2\beta_1$) :**

Cette zone de contact implique essentiellement des résidus des hélices C, G et du segment FG et comporte deux régions distinctes : la première appelée « région charnière » concerne l'angle $\alpha(FG)$ et l'hélice β_C , elle est centrée autour de la liaison entre l'Asp α_{94} (G1) et le Trp β_{37} (C3), pivot du mouvement de rotation et de glissement de ces sous-unités lors de la transition $T \rightarrow R$. La deuxième région, dite de « commutation » (*switch region*), se situe autour de l'Asp β_{99} (G1) qui, dans la structure T, est liée par une liaison hydrogène à la Tyr α_{42} (C7). Les résidus en contact ne sont pas les mêmes dans l'une ou dans l'autre des configurations. Les principaux contacts qui stabilisent la structure T sont visibles sur la (figure 9).

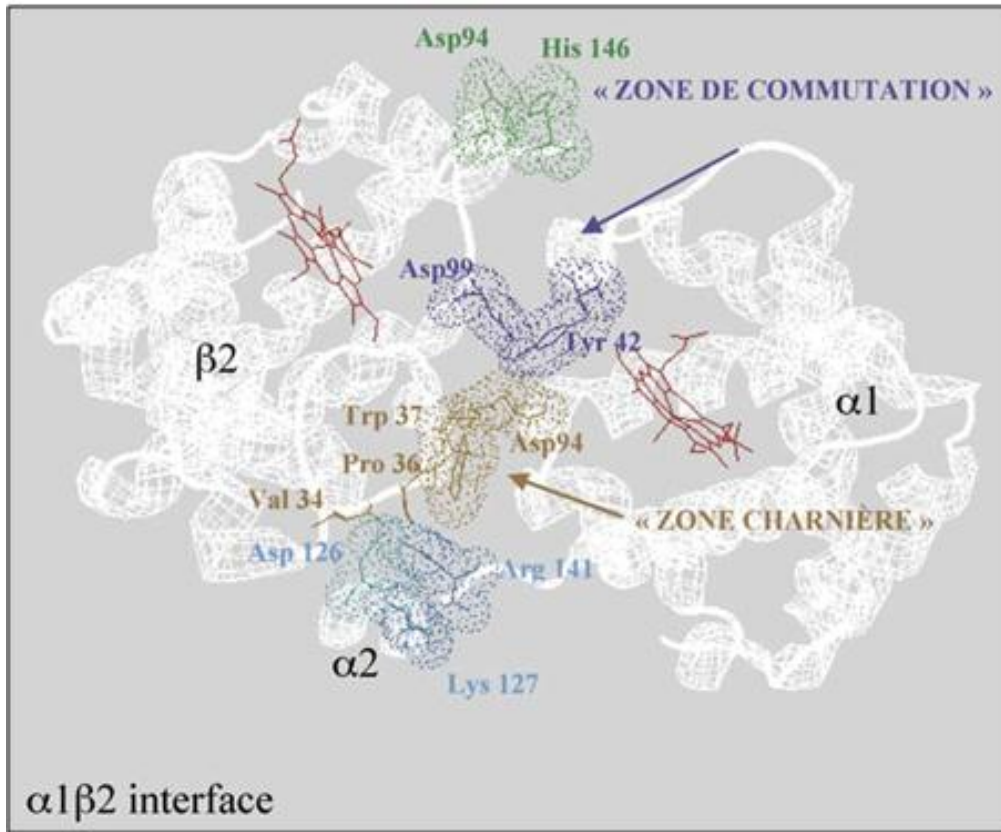


Figure 9 : Liaisons stabilisant la structure contrainte (T) de l'Hémoglobine adulte A.

❖ **Contacts entre chaînes homologues :**

Les deux chaînes β sont séparées par une interface appelée « cavité centrale » qui est tapissée de résidus positivement chargés. Dans la forme T, une molécule de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) s'y insère pour former un clamp électrostatique entre les deux chaînes β . Il a été montré par diffractions de rayons X que sept liaisons ioniques s'établissent entre les groupements négativement chargés du 2,3 DPG et les groupements positivement chargés de la protéine. Ces liaisons impliquent les groupements NH_2 terminaux des deux chaînes β (NA1), les deux His β_2 (NA2), les deux His β_{143} (H21) et une des Lys β_{82} (EF6) (figure 10). Dans les chaînes γ , une Ser, au lieu d'une His, occupe la position 143 (H21), ce qui expliquerait une plus faible affinité du 2,3 DPG pour l'Hb F.

Dans la désoxyHb, des interactions électrostatiques faisant intervenir l'ion Cl^- s'établissent également entre l'extrémité C-terminale d'une chaîne α et l'extrémité N-terminale de l'autre.

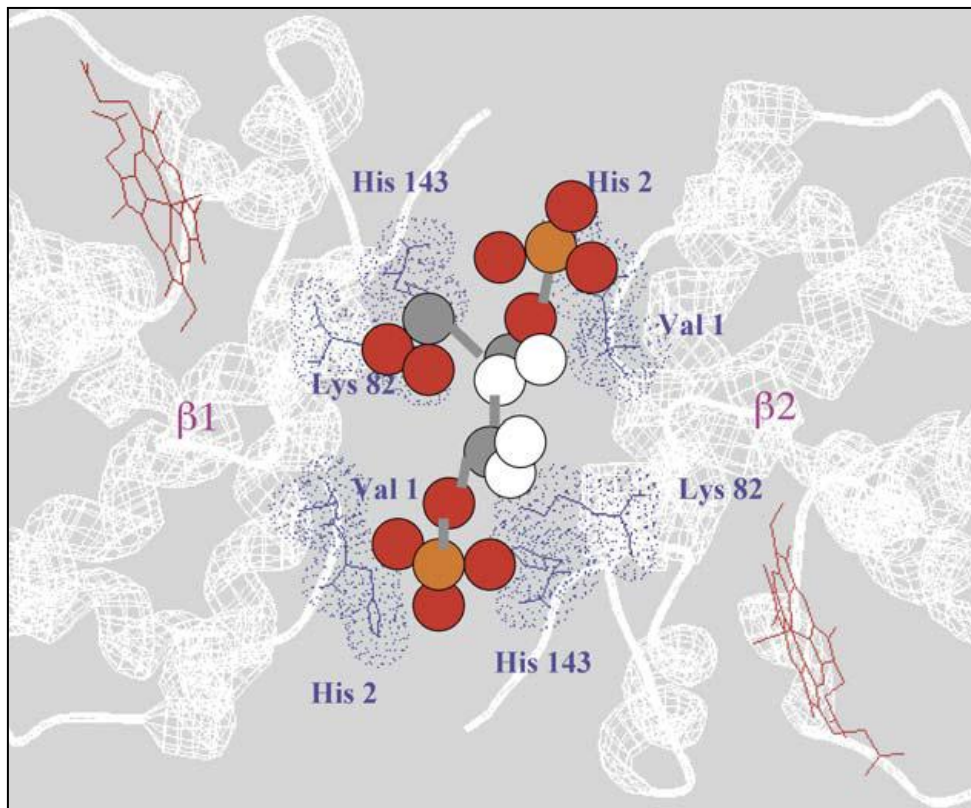


Figure 10 : Résidus impliqués dans la fixation du 2,3 DPG sur la structure désoxygénée de l'Hb A.

3. La molécule d'hème

Par la nature et la disposition de ses groupements latéraux, la molécule d'hème est définie comme une ferro-protoporphyrine de type IX. L'atome de fer situé en son centre est sous forme réduite (Fe^{++}) aussi bien dans l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) et la carboxyhémoglobine (HbCO) que dans l'hémoglobine désoxygénée (désoxyHb). La forme oxydée (Fe^{+++}) est impropre au transport de l'oxygène ; elle est caractéristique de la méthémoglobine (métHb) (16). Dans cette forme, l'atome de fer est lié sur sa face distale à un groupe hydroxyle. Les hémichromes sont une autre forme d'oxydation où le fer ferrique est directement lié à un résidu de la face distale : cette structure est génératrice de radicaux libres dangereux pour la membrane érythrocytaire, partiellement responsables des complications hémolytiques observées chez les patients porteurs d'hémoglobines instables ou thalassémiques. Dans l' HbO_2 , l'atome de fer présente six liaisons de coordinence : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'His F8 (dite « histidine proximale ») et la sixième fixe la molécule d'oxygène entre l'His E7 (dite « histidine distale ») et la Val E11 (17). Dans la désoxyHb, l'atome de fer, plus volumineux que dans l' HbO_2 , est penta-coordonné. Ces différentes formes de ligation sont représentées dans la (figure 11). Le modèle stéréochimique de Perutz place ces modifications de taille de l'atome de fer à l'origine des différences de la structure protéique qui accompagnent la fixation d'oxygène sur la molécule d'hémoglobine.

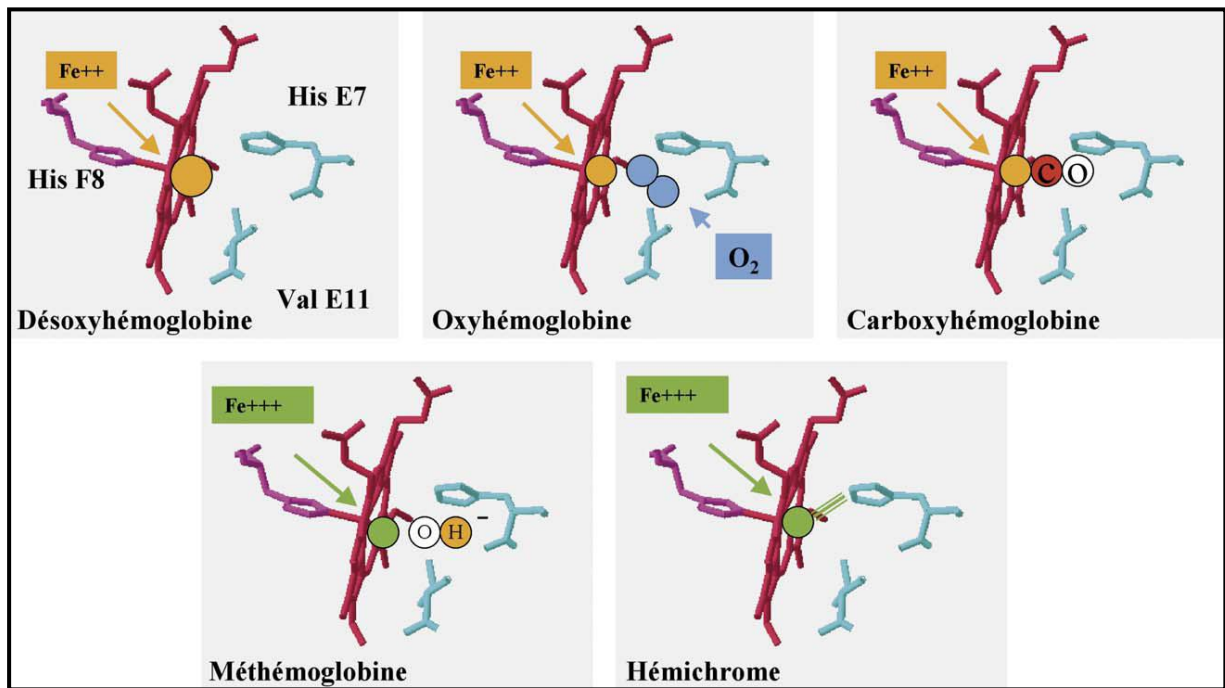


Figure 11 : Structure de l'hème ; des ligands différents sont complexés au fer dans les structures représentées.

B. Biosynthèse de l'hémoglobine humaine

La biosynthèse de l'Hb nécessite un équipement nucléaire complet qui n'existe que dans les précurseurs des hématies. L'hématie humaine est en effet une cellule anucléée, donc dépourvue de l'équipement informationnel et enzymatique nécessaire à la synthèse des protéines. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a donc été synthétisée au cours des étapes de l'érythropoïèse qui ont conduit à la formation de l'hématie mature.

La biosynthèse de l'Hb commence au stade de proérythroblaste et s'achève à celui de réticulocyte.

1. La synthèse des chaînes de globine

Elle s'effectue selon les mécanismes généraux de la synthèse protéique, après transcription de l'ADN en ARN messager et maturation de ce dernier, il va subir une migration dans le cytoplasme où il sera traduit en protéines par les ribosomes. On y retrouve les trois étapes classiques, initiation, élongation et terminaison, dans lesquelles interviennent de nombreux facteurs.

Elle est induite par l'hème, et donc le déficit en fer (donc en hème) entraîne l'arrêt de sa synthèse (18).

Un point important est la coordination de la biosynthèse des divers types de chaînes permettant d'obtenir une production égale de sous unités alpha et non-alpha. Il s'agit là d'un mécanisme complexe encore mal élucidé. Le gène α_2 est trois fois plus exprimé que le gène α_1 et il y a globalement un excès de production de 40 % des ARNm alpha par rapport aux ARNm beta, mais la vitesse de traduction en protéine de l'ARNm beta étant plus rapide que celle de l'ARNm alpha, la synthèse des deux sous unités est finalement équilibrée.

a. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Chez l'homme plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutations (ou « switch ») coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la seconde avec celui de la vie fœtale à la vie adulte (figure 12) (19).

i. Hémoglobines normales embryonnaires

Durant la vie embryonnaire, deux chaînes de la famille α coexistent : ζ , qui apparaît la première, puis α . De même, il existe deux chaînes de type β : ε , spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes γ (ou fœtales). Ces diverses sous-unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon, l'Hb Gower 1 ($\zeta_2 \varepsilon_2$), l'Hb Gower 2 ($\alpha_2 \varepsilon_2$) et l'Hb Portland ($\zeta_2 \gamma_2$) (20; 21).

ii. Hémoglobine normale fœtale

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure $\alpha_2 \gamma_2$ est le constituant principal de la période fœtale. Sa synthèse débute dès les stades précoces de la gestation et s'élève, entre les 8^{ème} et 10^{ème} semaines, à un taux de 90 %. Peu avant la naissance, entre les 32^{ème} et 36^{ème} semaines de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte (22). La sous-unité γ est elle-même un mélange de deux espèces moléculaires très voisines, produits de deux gènes distincts. Ces deux chaînes, $^A\gamma$ et $^G\gamma$, ne diffèrent que par la nature du résidu en position 136, Alanine dans le premier cas, Glycine dans le second.

Leur proportion relative évolue avec l'âge : le type $G\gamma$, qui représente environ 75 % de l'ensemble des chaînes γ à la naissance, n'en constitue plus que 30 % dans les traces d'Hb F qui subsistent chez l'adulte (23).

iii. Hémoglobines normales adultes

Normalement, six mois après la naissance, le profil hémoglobinique de l'adulte est atteint (24). L'Hb A ($\alpha_2\beta_2$) représente plus de 95 % de la totalité des hémoglobines, il existe un constituant mineur, l'Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$), exprimé à un taux d'environ 2,5 % dont la synthèse débute dans la période néonatale. L'Hb F, quant à elle, n'existe plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 %. Cette faible quantité d'Hb F n'est pas due à une synthèse répartie de façon homogène dans toutes les cellules, mais à une faible population d'hématies, appelées cellules F, dans lesquelles conjointement à la synthèse d'Hb A on observe celle d'Hb F. Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il y a un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse : sac vitellin dans la vie embryonnaire, puis foie et rate dans la vie fœtale et enfin moelle osseuse chez l'adulte (25).

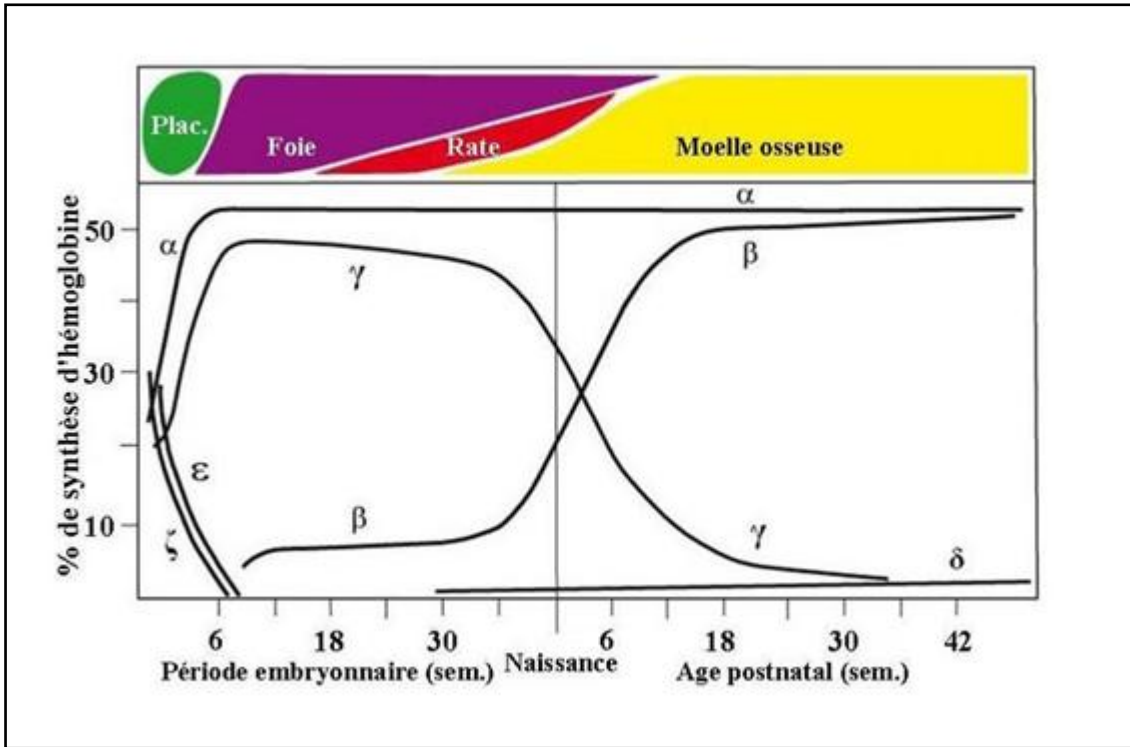


Figure 12 : Evolution de la synthèse des chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge.

b. Contrôle génique

i. Localisation et organisation des gènes de globine

C'est par des techniques de fusion cellulaire et d'hybridation que la localisation exacte des gènes de globine a pu être déterminée. Ces gènes se répartissent en deux familles ([figure 13](#)) :

- Famille des gènes α situés sur le bras court du chromosome 16 (16p 13.3) ([26](#)).
- Famille des gènes β situés sur le bras court du chromosome 11 (11p 15.5) ([27](#)).

Les séquences nucléotidiques des gènes de globine sont aujourd'hui bien établies. Chacun des gènes de globine comporte 3 zones codantes (ou exons) séparées par 2 zones non codantes (introns ou IVS).

Le complexe α , qui s'étend sur une distance de 30 kb, comprend de 5' à 3' : le gène ζ codant pour une chaîne présente uniquement au stade embryonnaire, trois pseudogènes ($\psi\xi$, $\psi\alpha_2$, $\psi\alpha_1$), et les deux gènes α_2 et α_1 codant une chaîne polypeptidique identique α . En effet, ces deux gènes très homologues possèdent une séquence codante identique et ne diffèrent l'un de l'autre que par deux paires de bases (pb) et une insertion de 7 pb dans le second intron. Cette chaîne α est présente aussi bien au stade fœtal qu'adulte. Le gène α_2 est plus exprimé que le gène α_1 avec un rapport de 3/1. En aval du gène α_1 , se trouve le gène θ_1 , récemment découvert et qui pourrait être actif dans les tissus érythroïdes primitifs de l'embryon. Celui-ci dériverait du gène α_1 par duplication ([26](#)).

Cinq gènes fonctionnels et un seul pseudogène forment le complexe β globine qui s'étend sur 50 kb. On retrouve de 5' à 3' le gène embryonnaire ϵ , les

deux gènes fœtaux $^G\gamma$ et $^A\gamma$, et les gènes adultes δ et β qui codent les chaînes δ et β des hémoglobines A_2 et A respectivement (27).

En amont du gène embryonnaire de chaque locus, se trouve une région régulatrice dont l'importance dans l'expression des gènes a été démontrée par de nombreux travaux : β LCR (Locus Control Region), constituée de cinq sites hypersensibles à l'ADNase1 (HS1 \rightarrow 5, numérotés de 3' en 5'), pour le locus β et HS 40 (Site Hypersensible à 40 Kb en amont de ζ) pour le locus α . Au niveau des deux clusters α et β , tous les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans lequel ils s'expriment au cours du développement ontogénique : 5' ξ - α_2 - α_1 3' et 5' ε - $^G\gamma$ - $^A\gamma$ - δ - β 3' (28).

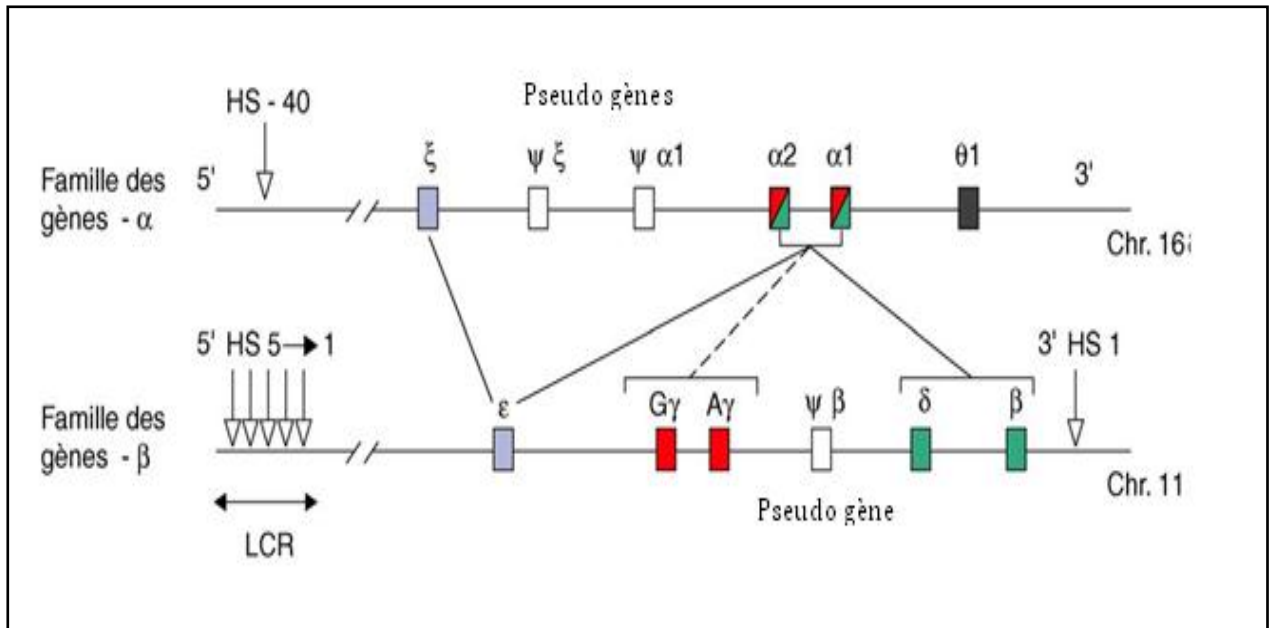


Figure 13 : Structure et organisation des deux familles de gènes de globine.

ii. Spécificité d'expression des gènes de globine

Les gènes de globine présentent une double spécificité d'expression : tissulaire et du stade de développement (29).

- **Spécificité tissulaire** : Les gènes de globine ne s'expriment que dans les cellules et tissus strictement érythroïdes dont l'emplacement évolue en fonction du développement ontogénique. Sac vitellin lors de la période embryonnaire, foie et rate lors de la vie fœtale et moelle osseuse au stade adulte.
- **Spécificité du stade de développement** : puisque les gènes sont activés d'une façon séquentielle au cours du développement ontogénique résultant en une double commutation d'hémoglobine, observée d'abord lors du passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale (hémoglobine embryonnaire → hémoglobine fœtale) puis de la vie fœtale à la vie adulte (hémoglobine fœtale → hémoglobine adulte) chez l'Homme (30).

Cette double spécificité de l'expression des gènes de globine est le reflet de multiples interactions entre les régions régulatrices (β LCR et HS 40) et les régions promotrices des gènes d'une part et les facteurs protéiques agissant en trans d'autre part.

Il est important de souligner que durant toutes les étapes de l'ontogenèse, les transcrits des gènes des deux familles α et β globine sont produits dans les mêmes proportions, préservant ainsi une synthèse équilibrée des chaînes α et non α . Le ou les mécanisme(s) moléculaire(s) à l'origine de cette coordination d'expression de gènes situés dans deux chromosomes différents n'a (ont) pas été encore élucidé(s) (31).

2. Biosynthèse de l'hème (32; 33)

La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine. L'hème ne vient que secondairement s'accrocher aux chaînes néo-synthétisées pour réaliser la sous unité d'Hb.

L'hème est fabriqué dans les mêmes cellules que la globine, certaines étapes de sa synthèse sont localisées dans les mitochondries, d'autres dans le cytosol. La première réaction qui conduit à la formation d'acide δ -amino-lévulinique (ALA), se déroule à l'intérieur de la mitochondrie. Les réactions conduisant au porphobilinogène, à l'uroporphyrinogène et au coproporphyrinogène s'effectuent dans le cytosol. Les réactions suivantes sont à nouveau intramitochondriales, elles conduisent au protoporphyrinogène, à la protoporphyrine et, finalement après incorporation d'un atome de fer, à l'hème. Ces réactions sont schématisées dans la [figure 14](#).

Le fer représente 0,34 % de la masse de l'hémoglobine, c'est au total 3 grammes de fer, soit 75 % de l'ensemble du capital martial de l'organisme qui sont ainsi stockés dans l'hémoglobine circulante.

La régulation de la synthèse est assurée par le produit final : l'hème libre exerce une rétro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine.

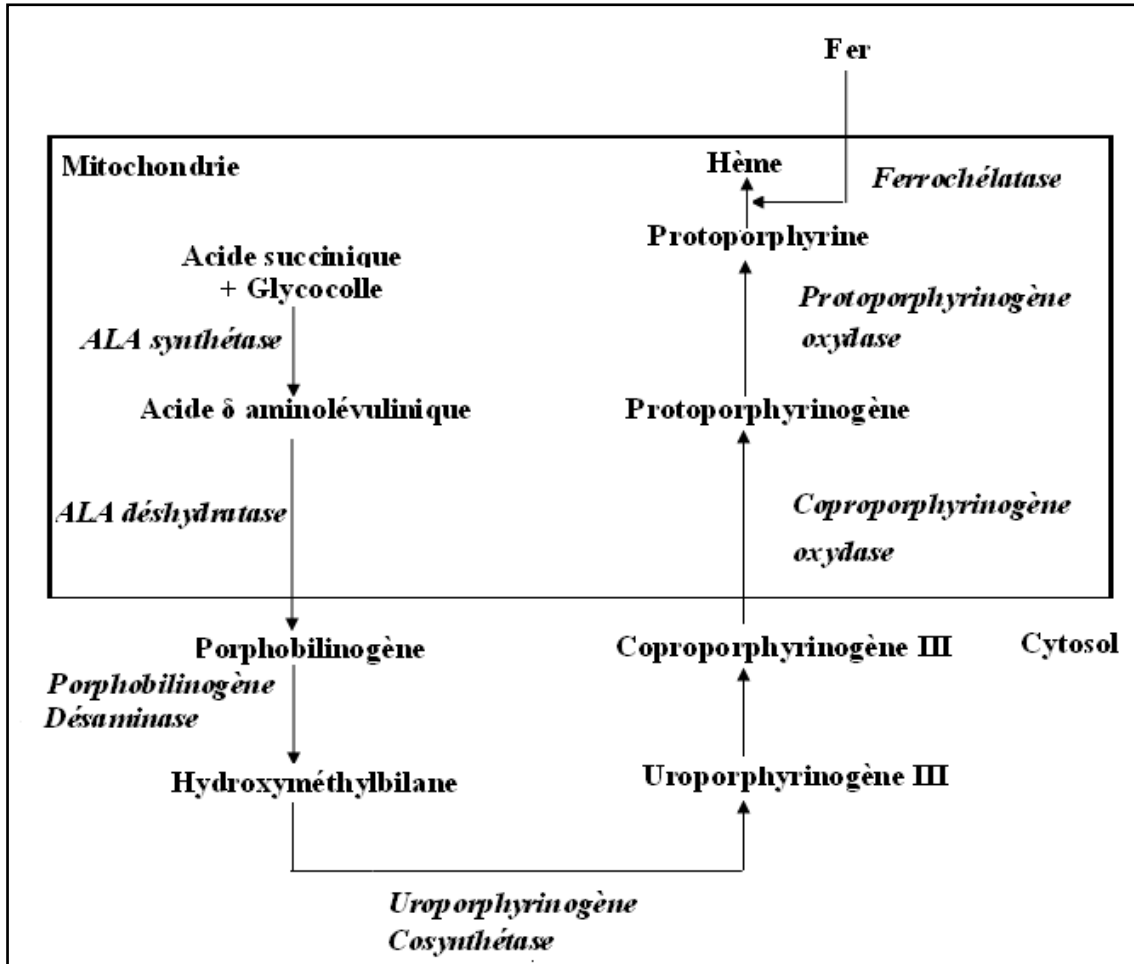


Figure 14 : Schéma de synthèse de l'hème.

C. Fonction de l'hémoglobine

Etant le composant principal du globule rouge, l'hémoglobine affecte la taille de la cellule, sa forme, sa déformabilité et sa fonction.

Grace à son fonctionnement allostérique, l'hémoglobine a comme fonction principale, le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et l'élimination du CO₂ (34).

1. Fixation de l'oxygène par l'hémoglobine

L'Hb assure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer et 1 gramme d'hémoglobine peut transporter au maximum 1,34 millilitre (ml) d'oxygène lorsque la saturation est total, soit environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de sang.

L'oxygénation tissulaire ne peut être assurée que si le transporteur peut se saturer en oxygène au niveau des poumons et le libérer efficacement dans le lit capillaire où sa pression partielle reste encore élevée. Ces exigences de la fonction oxyphorique ont pu être satisfaites par le fonctionnement allostérique de la molécule d'Hb et l'effet régulateur de facteur physicochimiques environnementaux (33).

a. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

L'efficacité du transport de l'oxygène peut être appréciée par la courbe d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène à des pressions partielles variables (figure 15).

Cette courbe est aisément déterminée en exploration physiologique dans une cuve où simultanément la pression en O₂ est mesurée par une électrode, et le

pourcentage relatif d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine par spectrophotométrie. Cette courbe a une allure sigmoïde en raison du caractère allostérique de l'hémoglobine et de la coopérativité des globines dans la cinétique de fixation de l'oxygène, la fixation d'une molécule d'oxygène stimule la fixation de molécules additionnelles (35).

Sur cette courbe on définit l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ par la pression de demi-saturation ou P₅₀ (pression partielle en oxygène d'un mélange contenant 50 % de formes oxygénées et 50 % de formes désoxygénées).

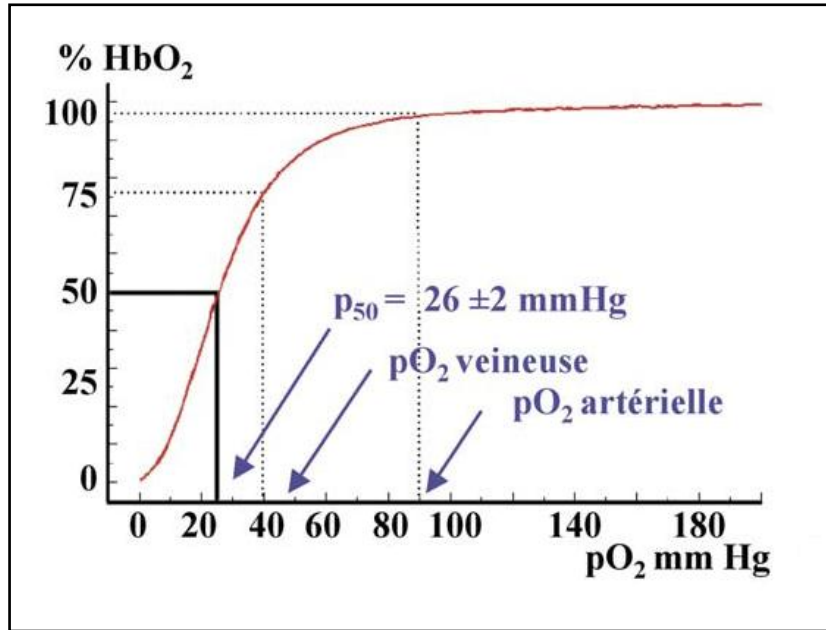


Figure 15 : Courbe de dissociation de l'Oxyhémoglobine

b. Equation de Hill (36) :

En 1910, pour expliquer le phénomène de coopérativité, Hill a émis l'hypothèse d'une association réversible des sous-unités d'hémoglobine et a proposé une équation pour décrire la courbe de dissociation de l'oxygène à partir de la réaction de la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine : $\text{Hb} + n\text{O}_2 \rightarrow \text{Hb}(\text{O}_2)_n$

Equation de Hill :

$$\log \frac{\text{HbO}_2}{1 - \text{HbO}_2} = n \log p\text{O}_2 + \text{Cte}$$

Avec :

HbO_2 : fraction de l'hémoglobine saturée en O_2 .

n : coefficient d'interaction ou coefficient de Hill ; sa valeur est de 2,3 à 3 dans l'hémoglobine humaine.

A très basse pression partielle de l' O_2 toutes les molécules d'hémoglobine tendent vers la forme désoxygénée (T). A l'inverse, à très haute pression partielle toutes les molécules tendent vers la forme (R).

Aux deux extrémités de la courbe de dissociation il n'y a pas de coopération.

L'hypoxie crée des conditions métaboliques qui impliquent une livraison active de l' O_2 aux tissus.

c. Effet Bohr (37)

En 1904, Bohr, Hasselbalch et Krogh ont montré que le CO₂ diminuait l'affinité pour l'oxygène, action essentiellement due à l'abaissement du pH.

Dans les tissus, le CO₂ libéré diffuse dans le plasma puis dans les globules rouges. Sous l'action de l'anhydrase carbonique, l'acide carbonique se forme selon la réaction : $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_3\text{H}^- + \text{H}^+$, et entraîne une baisse du pH intra-érythrocytaire. L'énorme quantité de bicarbonates formée retourne au plasma sous l'action d'une protéine de la membrane érythrocytaire, l'échangeur d'anion érythrocytaire (ou bande 3). Dans les poumons, c'est la réaction inverse qui s'effectue. L'effet Bohr se résume donc à un effet régulateur de la fonction oxyphorique par le pH.

La pression partielle de 40 mmHg dans les tissus est suivie de l'acidose du microenvironnement. A l'inverse, une pression partielle de 100 mmHg au niveau pulmonaire sature l'hémoglobine en O₂.

d. Rôle du 2, 3 Diphosphoglycerate (2,3 DPG)

Le « 2,3 DPG » est un phosphate organique synthétisé dans le shunt de Rapoport-Luebering situé en dérivation de la voie glycolytique d'Embden-Meyerhof. Sa concentration intra-érythrocytaire est d'environ 5 mmol/l, équivalente à celle de l'Hb, alors qu'elle est faible dans les autres tissus.

En 1967, Chanutin et Curnish (38) d'une part, et Benesch (39) d'autre part, ont démontré le rôle régulateur physiologique fondamental joué par cet organophosphoré. La fixation de 2,3 DPG augmente la P₅₀, ainsi lorsque l'on passe d'une concentration nulle à celle de l'érythrocyte, la valeur de la P₅₀ est

multipliée par un facteur de 2,5. L'augmentation du taux de 2,3 DPG est un mécanisme semi-rapide d'adaptation à des situations anoxiques.

Dans le modèle classique il est admis que le (2,3 DPG) se fixe dans la cavité centrale stabilisant ainsi la structure quaternaire T (40).

L'hémoglobine F incapable de fixer le 2,3 DPG a une affinité pour l'oxygène plus élevée que celle de l'hémoglobine A.

2. Transport du CO₂ dans le sang

Ce mécanisme est important au niveau des hématies circulantes. Après action de l'anhydrase carbonique, la plus grande partie du CO₂ total (90 %) est transportée sous forme de bicarbonate et les ions H⁺ produits sont captés par la désoxyhémoglobine. Le reste du CO₂ se combine avec la globine de l'hémoglobine. Il se forme des groupements carbamylés avec les fonctions amines N-terminales des chaînes α et β de l'Hb.

L'affinité de l'Hb pour l'oxygène est diminuée par liaison avec le CO₂ qui se lie plus intimement à la désoxyHb qu'à la forme oxygénée.

II. Les hémoglobines instables

1. Définition

Les hémoglobines instables constituent un groupe particulier d'hémoglobines anormales rares présentant une anomalie génétique de l'hémoglobine, responsables d'anémies hémolytiques et caractérisées par la formation de précipités insolubles dans les globules rouges, appelés corps de Heinz. (41).

2. Nomenclature (42)

Les hémoglobines instables présentent un double désignation, commune et scientifique. Le nom commun est choisi par le découvreur et représente généralement la zone géographique, c'est-à-dire le nom de la ville ou le lieu où se trouve une personne chez laquelle l'hémoglobine instable a été identifiée. Des lettres majuscules sont utilisées pour indiquer une caractéristique particulière des variants de l'hémoglobine, tels qu'une mobilité électrophorétique identique avec une différence au niveau de l'acide aminé substitué, comme le cas par exemple, de l'Hb G-Philadelphia, Hb G-Copenhague, et Hb C-Harlem. La description des variants peut également impliquer des appellations scientifiques qui indiquent le nom de la chaîne de globine du variant, la séquence et la position de l'acide aminé muté, et la nature de la substitution. La désignation scientifique, [β 63 (E7) His \rightarrow Arg], d'Hb Zurich indique la substitution de l'acide aminé Histidine, dans l'hélice E de la chaîne β à la septième position, par l'acide aminé Arginine.

3. Epidémiologie

Les hémoglobines instables sont, le plus souvent, des affections héréditaires à transmission autosomique dominante dont la majorité des patients sont hétérozygotes (43; 44).

D'après le serveur de la base de données de variants de l'hémoglobine humaine et de thalassémie (« http://www.globin_gene_server »), 121 variants d'hémoglobines instables ont été enregistrés en l'année 2001, le chiffre monte à 134 au cours de l'année 2006, et actuellement plus de 200 variants de l'hémoglobine instable avec des mutations, le plus souvent « privées », c'est-à-dire rares et qui ne concernent qu'un petit nombre de malade, ont été décrites (45; 46; 47). La plupart de ces variants sont de la chaîne beta, d'autres sont des variants de la chaîne alpha, seuls quelques-uns sont des variants de la chaîne gamma et delta. La majorité des hémoglobines instables n'ont pas de signification clinique, mais la plupart ont augmenté l'affinité pour l'oxygène. Environ 25% des hémoglobines instables sont responsables d'une anémie hémolytique, qui varie d'une anémie légère compensée à des épisodes hémolytiques sévères (48).

Parmi ces hémoglobines instables :

- L'hémoglobine Köln, également appelée Hb San Francisco ou Hb Ube-1, est la plus fréquente, la moins instable et responsable d'une anémie hémolytique chronique modérément sévère (47). Il a été rencontré dans différents pays européens (France, Espagne, Italie, Tchécoslovaquie, Russie, etc.) et dans plusieurs populations asiatiques et afro-américaines (Chine, Japon, Corée, Brésil, États-Unis, etc.) (49; 50; 51). Il est fréquemment observé dans les familles où plusieurs membres sont

touchés, mais de nombreux cas ont également été signalés dans plusieurs régions du monde.

- L'hémoglobine Hammersmith est un variant fortement instable, rarissime, mais responsable d'une anémie très sévère au moindre stress oxydatif (47; 52).
- Des hémoglobines instables sont décrites dans tout le bassin méditerranéen, y compris l'Afrique du Nord : Tunisie (Hb Tunis-Bizerte) (53), Algérie (Hb Djelfa ; Hb Tizi-Ouzou) (54; 55) et le Maroc avec des cas sporadiques (Hb Casablanca ; Hb Tsukumi) (56; 57).

4. Physiopathologie des hémoglobines instables

L'intégrité structurale de la molécule de l'hémoglobine est nécessaire à sa fonction de transport d'O₂ au cours de laquelle la molécule subit un changement de conformation, l'équilibre entre un état et un autre de cette conformation est délicat et l'on comprend qu'une substitution d'un acide aminé par un autre puisse déséquilibrer la structure de la molécule qui se dénature et précipite.

a. Anomalies moléculaires

Les anomalies moléculaires à l'origine des hémoglobines instables sont le plus souvent des mutations ponctuelles à l'origine de substitutions d'aa des chaînes alpha ou beta, rarement gamma ou delta, modifiant la structure primaire de globine et qui peuvent entraîner des altérations de structure et provoquer une instabilité de la globine concernée ou du tétramère (58). Une très grande variété de défauts moléculaires, responsables des hémoglobines instables, a été décrite et on ne citera que les plus connus.

Selon la position et la nature de l'aa en cause, la substitution, le plus souvent d'un aa unique, entraîne ou non des anomalies de stabilité de l'hémoglobine (59). Plusieurs mécanismes sont possibles (figure 16) :

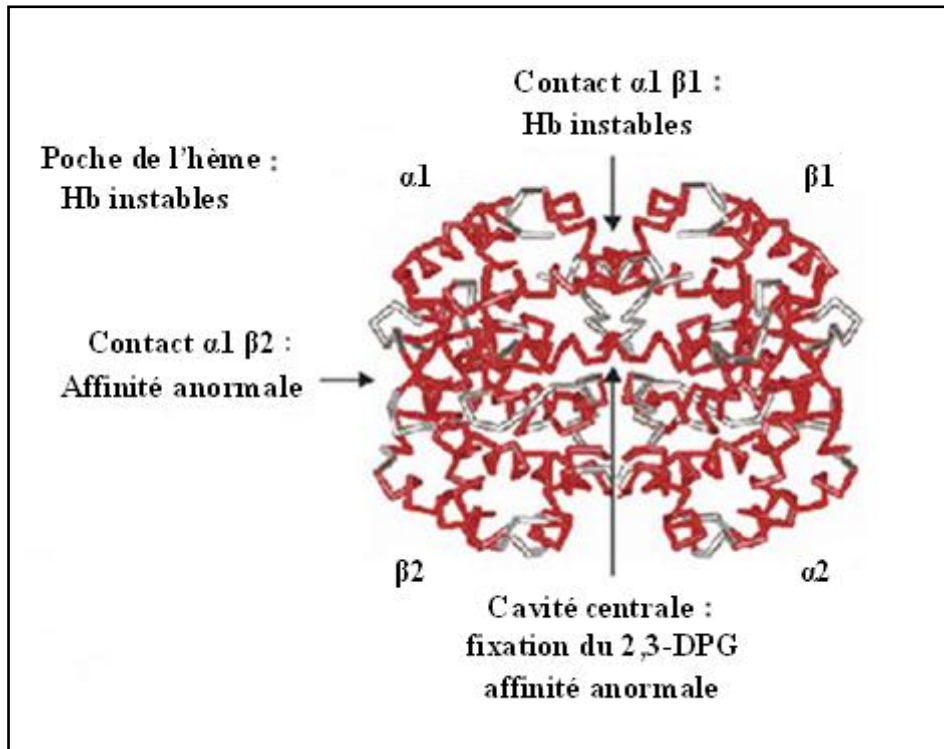


Figure 16 : Représentation de la structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte (HbA). Le tétramère $\alpha_2 \beta_2$ est une molécule globulaire. Les régions fonctionnellement importantes sont indiquées ainsi que les conséquences physiopathologiques selon la localisation de la mutation dans la molécule.

i. Fragilisation des interactions hème-globine

La liaison de l'hème à la globine participe à la stabilité de la structure tertiaire de la globine (60).

Rappelons que l'hème est enfoui dans une poche tapissée de résidus hydrophobes et que la protoporphyrine tisse de nombreux liens avec des résidus non polaires des acides aminés avoisinants. Il n'est donc pas surprenant que des mutations de ces résidus puissent entraîner une instabilité de la liaison hème-globine et par là-même de la globine concernée.

On peut les classer en plusieurs catégories :

- ❖ Substitution qui introduit dans la poche de l'hème un groupement polaire à la place d'un groupement non polaire (Exemple : Hb Bristol [β 67 (E11) Val \rightarrow Asp]) (61). La présence d'un groupement polaire permet l'apparition d'un résidu hydrophile à l'intérieur d'une zone fortement hydrophobe favorisant l'introduction d'eau dans la poche de l'hème et le dépliement de la molécule ;
- ❖ Délétions ou substitutions qui modifient directement les liens entre globine et hème (Exemple : Hb Gun Hill [β 91 (F7)- β 95 (FG2) Leu-His-Cys-Asp-Lys \rightarrow 0]) (62) ;
- ❖ Une modification de structure au voisinage de l'hème entraînant une fragilisation de la liaison entre l'hème et la globine (Exemple : Hb Saint-Etienne [β 92 (F8) His \rightarrow Gln] où la glutamine remplaçant l'histidine proximale ne peut plus avoir de liaison de coordinence avec l'hème, et Hb

Zurich [β 63 (E7) His \rightarrow Arg] où l'Arginine remplaçant l'Histidine distale ne peut se fixer à l'hème) (63; 64; 65).

Dans l'hémoglobine Zurich, la substitution de l'histidine distale par une arginine, dont l'encombrement stérique est moindre, élargit la poche de l'hème et permet l'accès de la poche à des agents oxydants, ce qui explique les poussées d'hémolyse et de méthémoglobinémie lors de la prise de certains médicaments comme la sulfanilamide. Par ailleurs, elle augmente l'affinité du mutant pour le monoxyde de carbone (CO), la fixation de ce dernier dans la poche élargie étant facilitée. Cette augmentation d'affinité est avantageuse car elle protège le mutant CO de la dénaturation oxydative, les sujets atteints qui fument, ce qui génère plus de CO, ont moins d'épisodes d'hémolyse que les patients non fumeurs (66).

ii. Mutations qui interfèrent avec la structure secondaire

75 % de la globine est structurée en hélices alpha : toute rupture de cette structure en hélices affaiblit la stabilité de la molécule. Une des modifications les plus fréquentes menant à une instabilité est due à l'introduction d'un acide aminé comme la proline à la place d'un acide aminé. La proline ne peut participer à la structure d'hélice alpha en dehors des trois premières positions de l'hélice. Environ 10 % des hémoglobines instables sont dus à ce type de mutation (Exemple : Hb Genova [β 28 (B10) Leu \rightarrow Pro]) (67; 68).

iii. Mutations qui interfèrent avec la structure tertiaire

La stabilité de la molécule d'hémoglobine est intimement liée à sa structure globulaire compacte qui minimise l'exposition de résidus non polaires internes à la phase aqueuse et favorise l'exposition des résidus polaires vers cette même phase. Toute substitution introduisant, soit des groupements polaires à l'intérieur de la molécule, fréquemment dans la poche de l'hème, soit des résidus non polaires moins encombrants stériquement que les résidus non polaires originaux (Exemple : Hb Hammersmith [β 42 (CD1) Phe \rightarrow Ser] dans laquelle la Phénylalanine, résidu invariant qui maintient l'hème dans sa poche, est remplacée par une Serine. L'ouverture qui en résulte permet à l'eau d'entrer dans la poche de l'hème et d'en chasser celui-ci) (69; 70), soit des groupements polaires à la place de certains groupements hydrophobes critiques à la surface de la globine, peut entraîner une instabilité.

iv. Mutations qui interfèrent avec la structure quaternaire

Cette classe de mutations provoque surtout des altérations au niveau des contacts entre chaînes hétérologues, particulièrement les mutations dans les contacts $\alpha 1$ - $\beta 1$ (Exemple : Hb Philly [$\beta 35$ (C1) Tyr \rightarrow Phe] où la Tyrosine, qui participe au réseau de liaisons hydrogène à l'interface $\alpha 1$ - $\beta 1$, est remplacée par une Phénylalanine) (69).

v. Hémoglobines hyperinstables

Ces hémoglobines particulièrement instables sont quasi indécélables dans l'hémolysat des patients, par suite de leur destruction très précoce dans l'érythrocyte avec, comme conséquence, un syndrome thalassémique dominant (Exemples : Hb Terre Haute [$\beta 106$ (G8) Leu \rightarrow Arg] (71) ; Hb Dresden [$\beta 33$ (B15)- $\beta 35$ (C1) Val-Val-Tyr \rightarrow 0-0-Asp] (72). Dans ce groupe des hémoglobines instables réalisant un phénotype thalassémique, l'hémolyse est au contraire très précoce et conduit à un avortement intra-médullaire comparable à celui observé dans les thalassémies. L'anomalie structurale de ces hémoglobines instables est souvent localisée sur le 3^{ème} exon de la chaîne β (73; 74).

Les chaînes β particulièrement instables sont incapables de s'associer en tétramères avec les chaînes α , des corps de Heinz se forment alors par un mécanisme double : il y a d'une part précipitation de la sous-unité anormale s'agréant volontiers et d'autre part précipitation des chaînes α en excès. L'instabilité majeure de ces mutants serait liée à une perturbation de la structure de l'hélice H déstabilisant les contacts entre la globine et l'hème et les interactions avec l'hélice G indispensables à la stabilité du tétramère.

vi. Combinaison d'hémoglobines instables et de thalassémie

Quelques rares cas d'hémoglobine instable combinée à une β^0 thalassémie conduisant à une thalassémie intermédiaire ont été décrits (Exemple : Hb Köln [$\beta 98$ (FG5) Val \rightarrow Met]) (75).

b. Formation d'hémichromes et de corps de Heinz

Les mécanismes qui président à la formation d'inclusions intra-érythrocytaires dans les hémoglobines instables ont été notamment étudiés par Winterbourn, Carrel (76) et Rachmilewitz (figure 17) (77; 78). Les hémoglobines instables s'auto-oxydent en méthémoglobines anormales, plus rapidement que l'Hb adulte normale, proportionnellement à leur degré d'instabilité. Les hémichromes sont des dérivés de cette méthémoglobine instable dans laquelle la sixième position de coordination du Fe^{+++} est occupée par un résidu d'acide aminé de la globine : ils sont générés lorsque l'hème quitte sa poche et vient se fixer à un autre endroit de la globine qui a subi une dénaturation. Les hémichromes sont d'abord réversibles, puis irréversibles et sont aisément démontrés en spectrophotométrie. Ils précipitent ensuite sous forme de corps de Heinz intra-érythrocytaires, fréquemment liés à la protéine bande 3 de la membrane érythrocytaire. Les globules rouges ainsi modifiés perdent leur élasticité et sont sélectivement détruits dans la rate, entraînant une hémolyse d'intensité variable.

L'anémie hémolytique est alors la conséquence de deux processus :

- la séquestration splénique favorisée par les déformations cellulaires dues à la précipitation intra-érythrocytaire de l'hémoglobine ;
- l'agression du biface lipidique de la membrane par les ions superoxyde libérés lors de l'oxydation des molécules d'hémoglobine.

c. Conséquences sur la fonction oxyphorique

En cas de mutation se situant près de la poche de l'hème, une altération de la fonction oxyphorique de l'hémoglobine instable peut s'ajouter à l'instabilité : c'est ainsi que l'affinité de la chaîne mutée pour l'oxygène peut être augmentée avec un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche (Exemple : Hb Köln) (79), ou diminuée avec un déplacement de la courbe de dissociation vers la droite et présence d'effet Bohr (Exemple : Hb Hammersmith) (80; 81).

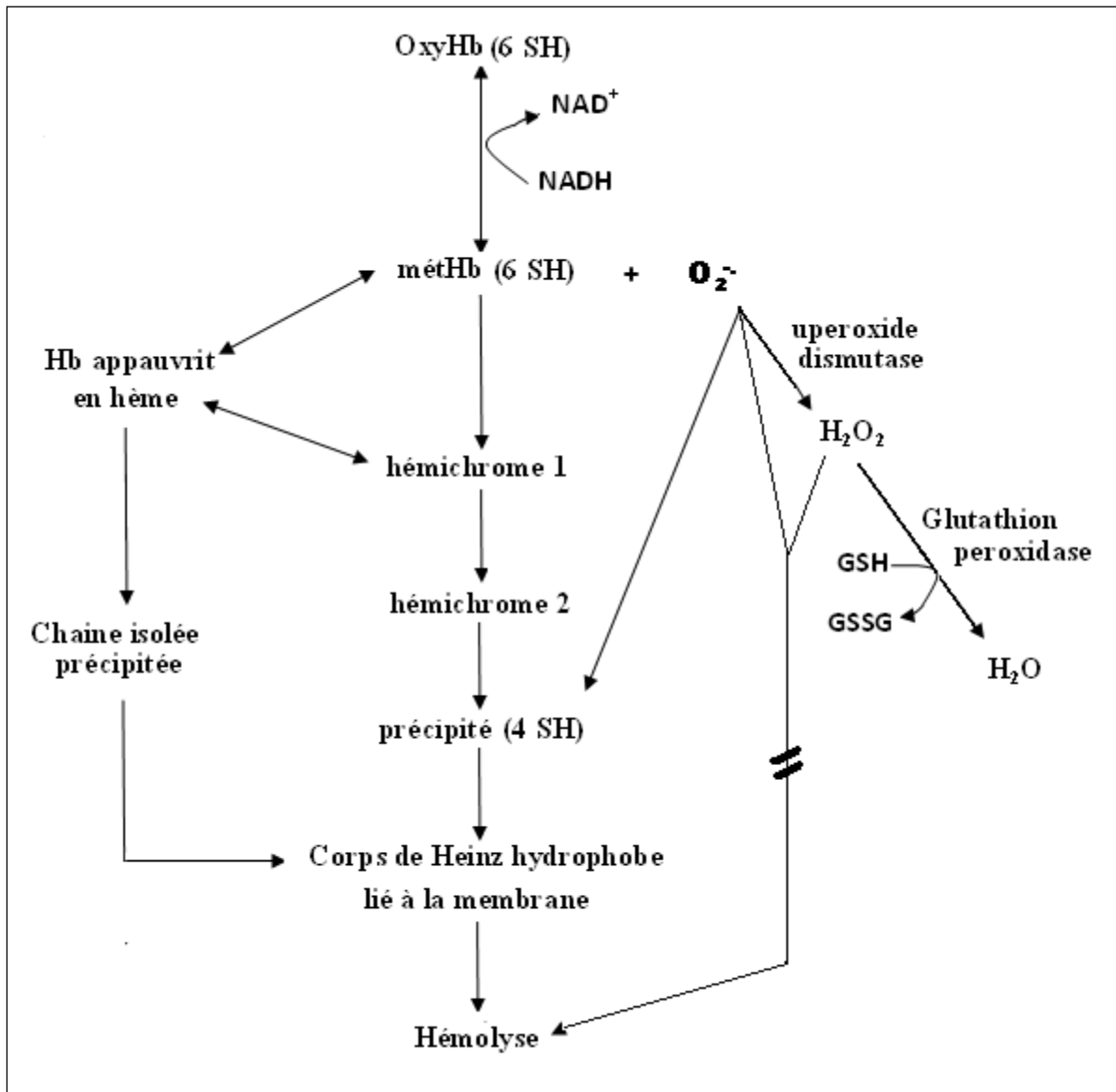


Figure 17 : Schéma de la dénaturation intra-érythrocytaire d'hémoglobines instables et la formation de corps de Heinz.

DEUXIEME PARTIE
HEMOGLOBINES INSTABLES : DU DIAGNOSTIC A
L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE

I. Diagnostic des hémoglobines instables

1. Circonstances de découverte (82; 83; 84)

La découverte d'une hémoglobine instable survient au cours de situations variées. Il s'agit souvent d'une découverte à la suite de la recherche d'une hémoglobine anormale induite devant :

- Un syndrome hématologique tel qu'une anémie hémolytique, microcytose, ou des signes cliniques éclectiques (lithiase vésiculaire, ictère, splénomégalie,...) survenant chez un sujet d'une ethnie à risque.
- Un diagnostic étiologique d'anomalies biologiques telles qu'une anomalie hématologiques au niveau d'un frottis sanguin, signes d'hémolyse, l'apparition d'une fraction hémoglobinique anormale au cours d'une exploration électrophorétique ou chromatographique chez des patients explorés pour des raisons hématologiques, génétiques ou métaboliques (Hémoglobine A glyquée « HbA1c »,...).
- Des enquêtes épidémiologiques, fréquemment menées à la suite de la recherche de la drépanocytose et des thalassémies dans diverses populations.
- Un dépistage néonatal pratiqué dans des groupes ethniques à risque.
- Une enquête familiale à la suite de la mise en évidence d'une anomalie de l'hémoglobine à l'état hétérozygote ou homozygote.

2. Diagnostic clinique

Le tableau clinique d'une hémoglobine instable est d'intensité variable, fonction de la nature de la mutation (85).

L'anémie hémolytique est le signe clinique majeur dont le diagnostic est suggéré devant des tableaux différents : anémie hémolytique chronique avec augmentation du volume de la rate (splénomégalie) et ictère cutanéomuqueux (Exemples : Hb Hammersmith, Hb Bristol, Hb Santa Anna, Hb Madrid,...) ; anémie modérée (Exemple : Hb Köln), voire absente, ou compliquée de crises hémolytiques déclenchée par une infection virale ou bactérienne ou suite à l'absorption de médicaments connus comme des agents oxydants dont la liste, correspond en grande partie, à celle des produits interdits aux patients ayant un déficit en glycose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (Tableau 2) (86; 87). C'est le cas par exemple des sulfamides impliqués dans les crises d'hémolyse liées à la présence d'Hb Zurich. Ces crises sont généralement autolimitées et l'éviction de la drogue incriminée est recommandée.

Comme chez tout patient présentant une anémie hémolytique chronique, une infection par le parvovirus B19 peut entraîner une crise aplastique avec anémie sévère (88).

L'examen des patients montre fréquemment la présence d'urines noires ou pigmenturie. L'émission de pigments dans les urines dus à des composés dipyrrolés, produits de catabolisme des corps de Heinz, est inconstante et indépendante du degré d'hémolyse. Les patients porteurs d'Hb Köln ou Hb Zurich ont une émission de tels pigments urinaires : l'hémolyse est généralement moins intense chez les patients avec Hb Zurich que chez les patients atteints d'hémoglobine Köln (85; 89).

Les variants instables de la chaîne gamma-globine, comme l'Hb Poole [^Gγ130 (H8) Trp → Gly], sont associées à une hémolyse dans les premiers mois de la vie, et qui disparaissent avec la diminution de la synthèse de la chaîne gamma-globine au cours de la première année (90). D'autre part, les enfants présentant des variants instables de la chaîne beta-globine peuvent sembler normaux à la naissance, une hémolyse progressive apparaisse au cours de la première année de la vie avec l'augmentation de la production de la chaîne β-globine.

A côté de ces signes cliniques majeurs, il existe des formes cliniques spéciales (91) :

- En cas de diminution d'affinité pour l'oxygène, l'anémie peut être profonde et la diminution de saturation de sang artériel peut conférer aux patients un teint cyanosé.
- Des formes asymptomatiques dont l'instabilité de l'hémoglobine n'est décelable qu'in vitro.
- Des formes avec des hémoglobines particulièrement instables (Hémoglobines hyperinstables) responsables d'un phénotype thalassémique. Le tableau clinique est voisin de celui réalisé par les thalassémies intermédiaires : il existe une anémie modérée (Hb : 8-10 g/dl), une splénomégalie parfois importante, une hyperplasie érythroïde avec hématopoïèse extramédullaire, une hemosidérose et des inclusions intracellulaires dès le stade de précurseurs.

Des complications thromboemboliques et de priapisme, ont été diagnostiqués chez des patients splénectomisés porteurs de certaines hémoglobines instables, telles que l'Hb Köln et l'Hb Olmsted (92; 93).

Le phénotype d'une Hb instable peut être modifié par des facteurs épistatique qui pourraient être génétiques ou environnementaux. Par exemple, l'instabilité de l'Hb peut être mieux tolérée lorsqu'elle est associée à un taux élevé de l'Hb F, résultant d'une persistance héréditaire de l'hémoglobine F (PHHF). Le monoxyde de carbone (CO) est connu pour sa stabilisation de l'Hb Zürich, qui est donc mieux toléré par les fumeurs que par des non-fumeurs, à la suite de l'augmentation de 65 fois de l'affinité de la chaîne β -globine anormale de cette Hb instable pour ce ligand. Inversement, l'hyper-bilirubinémie héréditaire, dans le syndrome de Gilbert, augmente le risque de lithiase de la vésicule biliaire (94; 95).

Les hémoglobines instables sont des événements mutationnelles rares et souvent limitées à une seule famille dont la transmission génétique est généralement autosomique dominante et les patients sont hétérozygotes (96) : deux exceptions notables sont constituées de l'Hb Köln, qui a été décrite dans plusieurs familles et dans plusieurs régions géographiques (97), et l'Hb Hasharon [α 47 (CE5) Asp \rightarrow His] qui a été principalement décrite chez les Juifs Ashkénazes, avec parfois une hémolyse chez les nouveau-nés (98).

Des études basées sur les données des enquêtes familiales ont montré que chez les patients porteurs d'une hémoglobine instable, le caractère familial de l'anomalie n'est pas toujours retrouvé, avec une fréquence non négligeable, il

s'agit en effet de néo-mutations, de jumeaux monozygotes (99) ou d'un effet de mosaïque germinale (100).

Dans le cas de l'Hb Duino [β 92 (F8) His \rightarrow Pro et β 104 (G6) Ser \rightarrow Arg], la nouvelle mutation est évidente. Dans cette famille italienne, plusieurs membres présentent l'Hb Camperdown [β 104 (G6) Arg \rightarrow Ser], mais celui qui est présenté avec une anémie hémolytique sévère, sa chaîne β globine anormale porte en plus de la mutation de l'Hb Camperdown celle de l'Hb Newcastle [β 92 (F8) His \rightarrow Pro], connue pour être un variant fortement instable (figure 18) (101).

Dans cette famille, plusieurs membres, dont le père portait l'Hb Camperdown, un variant très légèrement instable ne provoquant pas de symptômes hématologiques. Chez l'un des frères et sœurs qui souffraient d'une anémie hémolytique marquée, l'étude a montré que la chaîne anormale de l'Hb de ce patient effectuée, avec la mutation de l'hémoglobine Camperdown, une seconde mutation identifiée comme étant celle de l'Hb Newcastle, une autre mutation connue pour entraîner une instabilité et une anémie hémolytique.

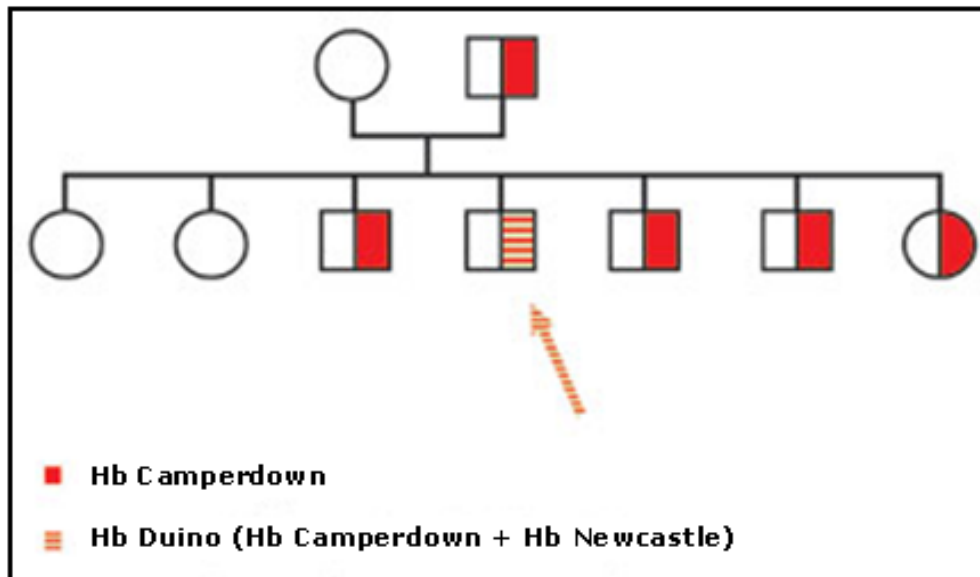


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille avec Hb Duino.

Sulfamides	Sulfaguanidine
	Sulfacétamide
	Sulfanilamide
	Sulfisoxazole
	Thiazosulfone
	Sulfaméthoxazole (voies orale et injectable)
Bactériostatiques	Furazolodine
	Nitrofurantoïne
	Triméthoprim (voies orale et injectable)
	Nitrofurazone
	Chloramphénicol
	Acide nalidixique
	Acide para-aminosalicylique
Antimalariques	Primaquine
	Pentaquine
	Pamaquine
	Quinine
Divers	Nitrates
	Bleu de méthylène
	Bisulfate de ménadione sodique
	Acide ascorbique
	Néosolvarsan
	Vitamine K
Aliments	Fèves

Tableau 2 : Liste d'exemples de produits susceptibles de provoquer des accidents hémolytiques chez les sujets déficients en G6PD ou présentant des hémoglobines instables (102).

3. Diagnostic biologique

Le diagnostic d'une hémoglobine instable repose sur le diagnostic différentiel d'une anémie hémolytique chronique congénitale ou acquise (103).

3.1. Les outils du diagnostic biologique

L'exploration d'une maladie due à une hémoglobine instable varie d'un laboratoire spécialisé à un autre en fonction de l'environnement et des équipements. Dans la majorité des cas, le diagnostic d'une anomalie de l'hémoglobine repose sur l'analyse du phénotype.

En pratique courante, le diagnostic des hémoglobines instables repose sur des données biologiques associées aux données de l'interrogatoire et celles de l'enquête familiale. Des renseignements précis sont indispensables lors de la demande d'examen biologique : origine géographique du patient et de ses ascendants, antécédent, clinique, résultats d'un examen hématologique récent (Hb, VGM, TCMH, réticulocytes, aspect du frottis sanguin), notion de transfusion ou de traitement martial.

3.1.1. Examen hématologique

L'examen hématologique est peu contributif : outre l'anémie, on peut noter de l'anisocytose, de la poïkilocytose, parfois une hypochromie, des granulations basophiles, des corps de Howell-Jolly, des érythrocytes nucléés et des microsphérocytes (103).

Exemple d'un examen hématologique réalisé chez une jeune fille âgée de 14 ans portant la maladie de l'Hb Sendagie, présentée en urgences pédiatriques avec pâleur et splénomégalie (91) (les valeurs normales, pour un enfant de 12 à 16 ans, sont indiquées entre parenthèses (104)) :

- Numération :
 - Hb : 5,8 g/dl (13,5 ± 1,1)
 - GR : 1,9 10⁶ /mm³ (4,74 ± 0,4)
 - VGM : 79,1 fl (83,8 ± 4)
 - TCMH : 29,9 pg (29,2 ± 1,5)
 - Pt : 129 000/mm³ (150 000 à 400 000)
 - GB : 2500/mm³ (4 000 à 10 000)

- Réticulocytes : 19,2 % soit 365 000/mm³ (20 000 à 80 000)

Le résultat de cet examen hématologique montre une anémie hémolytique régénérative comme en témoigne le pourcentage élevé de réticulocytes présents dans le sang périphérique.

L'examen hématologique chez le père de cette fille, dans le cadre d'une enquête familiale, a donné comme résultat : un taux d'Hb de 13,1 g/dl, un volume globulaire moyen (VGM) de 97 fl et un taux de réticulocytes de 232 000/mm³. Il s'agissait d'une hémolyse compensée avec la possibilité que le père soit splénectomisé.

La mère présentait un examen hématologique normal.

L'anémie peut être masquée si l'affinité pour l'oxygène est augmentée. C'est le cas par exemple, des femmes enceintes porteuses hétérozygote d'hémoglobine Köln (105).

3.1.2. Etude de l'Hémoglobine

L'isolement, l'identification et le dosage des différentes hémoglobines normales et pathologiques reposent essentiellement sur des méthodes séparatives et cytochimiques. Cependant, l'identification de mutants nécessite parfois des techniques plus complexes, mises en œuvre dans des laboratoires spécialisés, phénotypiques ou génotypiques avec comparaison des comportements dans des conditions expérimentales différentes.

3.1.2.1. Prélèvement

L'étude des hémoglobinopathies, dont les hémoglobines instables en font partie, nécessite un prélèvement de sang veineux réalisé sur anticoagulant, ACD (adénine-citrate-dextrose) de préférence ou EDTA. Un volume de 5 ml de sang est suffisant pour une étude de l'hémoglobine par les méthodes classiques, un volume minimum de 500 µl est nécessaire pour les prélèvements pédiatriques. Toutefois, un prélèvement de sang capillaire effectué au bout du doigt peut également convenir, notamment chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. Par ailleurs, les tests de dépistage sont le plus souvent réalisés sur un prélèvement par pique au talon et recueil du sang sur un papier buvard, d'où il sera ensuite élué. À + 4 °C l'échantillon de sang total se conserve au maximum 8 jours, il ne faut pas congeler l'échantillon mais l'analyser le plus rapidement possible. Les recherches des hémoglobines instables doivent se réaliser sur sang frais (106; 107).

a. Préparation de l'hémolysat :

Dans le cas d'un prélèvement veineux ou capillaire, le sang est centrifugé pour éliminer le plasma et les globules blancs afin de pouvoir étudier les hématies, qui sont préalablement lavées plusieurs fois par addition d'eau physiologique (NaCl 0,15 M). L'hémolyse des hématies lavées est réalisée par addition d'eau distillée froide ou de cyanure de potassium en présence d'agents tensioactifs type saponine ou digitonine. L'hémolysat est centrifugé et les examens sont pratiqués sur le surnageant clair, débarrassé de stroma globulaires. Les hémolysat peuvent être gardés quelques semaines à - 20 °C ou quelques mois à - 80 °C. Pour une technique séparative par Chromatographie Liquide de Haute Performance (CHLP), l'hémolysat est préparée à partir du sang total (106).

b. Valeurs normales (108)

Les valeurs normales de l'hémoglobine de l'adulte sain sont résumées dans le (Tableau 3).

Les trois hémoglobines normales A, A₂ et F ont en commun deux chaînes α mais différentes par la nature de leurs chaînes non α qui sont respectivement appelées β , δ et γ . Il existe, par ailleurs, des constituants minoritaires qui sont des produits de dégradation d'une hémoglobine normale. Le plus important de ces constituants minoritaires est l'hémoglobine A1 glyquée (HbA1c) qui est l'hémoglobine A modifiée par le glucose par fixation de ce dernier sur l'extrémité N-terminale de la chaîne β . Le taux de cette hémoglobine est augmenté au cours du diabète.

HEMOGLOBINE	VALEUR NORMALE
Hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$)	97 à 99 %
Hémoglobine A ₂ ($\alpha_2\delta_2$)	1 à 3,5 % (valeur indicative, à déterminer en fonction de chaque technique)
Hémoglobine F ($\alpha_2\gamma_2$)	trace (< 1 %)

Tableau 3 : hémoglobine de l'adulte sain

3.1.2.2. Méthodes biochimiques (109; 100; 111)

Parmi les méthodes biochimiques de base, utilisées dans le diagnostic et l'exploration des hémoglobines instables, des techniques séparatives, électrophorétiques et chromatographiques, sont utilisées mais toujours associées à des techniques complémentaires judicieusement choisies. Quelles que soient les techniques, il faudra toujours des échantillons témoins.

La pratique d'une seule technique n'est pas recommandée pour deux raisons principales :

- ✓ Un profil normal, quel que soit le système utilisé, ne permet pas d'éliminer un variant de l'Hb.
- ✓ Plusieurs variants peuvent se comporter de la même façon dans un système.

a. Techniques électrophorétiques

i. Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

Facile à mettre en œuvre, cette technique a longtemps été la méthode de choix pour le dépistage et la détection des hémoglobines anormales, telles que les hémoglobines instables. Elle sépare les différentes hémoglobines en fonction de leur charge et de la position de l'acide aminé muté dans la molécule (Exemples : Hb Moscva [β 24(B6) Gly \rightarrow Asp] (112) ; Hb Windsor [β 11(A8) Val \rightarrow Asp] (113) ; Hb Torino [α 43 (CE1) Phe \rightarrow Val] (114)).

Cette technique est mise en défaut où l'Hb F et certaines hémoglobines instables sont mal séparées des Hb A et Hb S, c'est le cas par exemple des hémoglobines Riverdale-Bronx et S-San Martin qui prennent la même position

que l'Hb S sur l'électrophorogramme de cette technique (115; 116). Son faible pouvoir discriminant pour des mutants ayant même différence de charge devrait conduire à son remplacement par des techniques plus résolutive comme la focalisation isoélectrique ou la Chromatographie Liquide de Haute Performance (CLHP) d'échange d'ions pour le dépistage des Hb anormales.

ii. Focalisation isoélectrique sur gel d'agarose ou de polyacrylamide

Cette technique semi-automatisée, plus longue et plus complexe à mettre en œuvre que l'électrophorèse sur acétate de cellulose, permet de traiter de grandes séries et offre une meilleure résolution. Elle utilise la différence de point isoélectrique des Hémoglobines.

C'est une méthode de choix pour la détection des Hb anormales rares telles que les hémoglobines instables et constitue une méthode de dépistage néonatal (Exemples : Hb Atlanta (117) ; Hb Chartres (118)). Néanmoins, comme la précédente, cette technique présente l'inconvénient de ne pas permettre d'effectuer un dosage précis des fractions mineures Hb A2 et Hb F, ni de différencier des mutants qui migrent en même position (Exemples : Hb Jamaica Plain, qui migre en même position que l'Hb S (119)).

iii. Electrophorèse sur gel d'agar à pH acide

Cette technique est appliquée à l'identification des Hb anormales préalablement identifiées par l'électrophorèse à pH alcalin ou la focalisation isoélectrique. Ici, la mobilité de la molécule d'Hb ne dépend pas de sa charge mais des modifications structurales induites par la mutation dans certaines régions de la molécule qui interagissent avec l'agaropectine du gel. Cette

technique est très sensible aux conditions expérimentales, ce qui rend parfois sa reproductibilité difficile.

iv. Electrophorèse capillaire (120)

Cette technique, récemment adaptée à l'étude des Hb, est rapide, automatisée et offre une approche plus résolutive que celle de l'électrophorèse à pH alcalin, et qui tend à devenir une technique de choix pour l'étude de l'Hb

Les fractions d'Hb se séparent sous l'influence d'un champ électrique, généralement sur base de leur rapport charge/masse (121).

Cette technique présente des performances satisfaisantes pour doser les fractions mineures, HbA₂ et Hb F avec une faible consommation d'échantillons et de tampons de séparation. Cependant, Plusieurs variants ayant le même comportement que les Hb anormales les plus courantes, il reste impératif de confronter les résultats à ceux obtenus par une autre technique.

b. Techniques chromatographiques

i. Chromatographie liquide haute performance sur colonne échangeuse de cations (CLHP-EC) :

Cette méthode automatisée et adaptée à de grandes séries est aujourd'hui considérée par de nombreux laboratoires comme la méthode de choix pour quantifier les différentes fractions des Hb normales et anormales. Les différentes fractions d'hémoglobine sont séparées par un gradient de tampons de force ionique et de pH croissants.

L'identification présomptive des variants d'hémoglobines instables est faite par leur temps d'élution à l'intérieur de « fenêtres » définis par le constructeur (Exemples : Hb Aubagne (122) ; Hb Seattle (123) ; Hb Madrid (124)).

Néanmoins, d'autres variants pouvant co-éluer avec les Hb anormales les plus courants, il reste impératif de confronter les résultats à ceux obtenus par des techniques électrophorétiques.

ii. Chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP- HPLC)

Elle procède à l'étude séparative des chaînes de globine en fonction de leur Hydrophobicité (125).

Cette technique réservée aux laboratoires spécialisés de l'étude de l'Hb, contribue à la séparation et l'identification de la majorité des hémoglobines instables (126).

Exemples : Hb Hammersmith (127) ; Hb Haná (128) ; Hb Brockton (129).

c. Exemples d'illustrations

Dans un quart à un tiers des cas, l'électrophorèse ou les autres techniques de séparation des hémoglobines ne sont pas contributives. Parfois, on peut mettre en évidence une fraction anormale (figure 19), plus fréquemment l'hémoglobine instable apparaît comme une bande diffuse, témoin d'une dénaturation lors de la préparation ou en cours d'électrophorèse. Exceptionnellement, l'hémoglobine mutée précipite au point d'application (130).

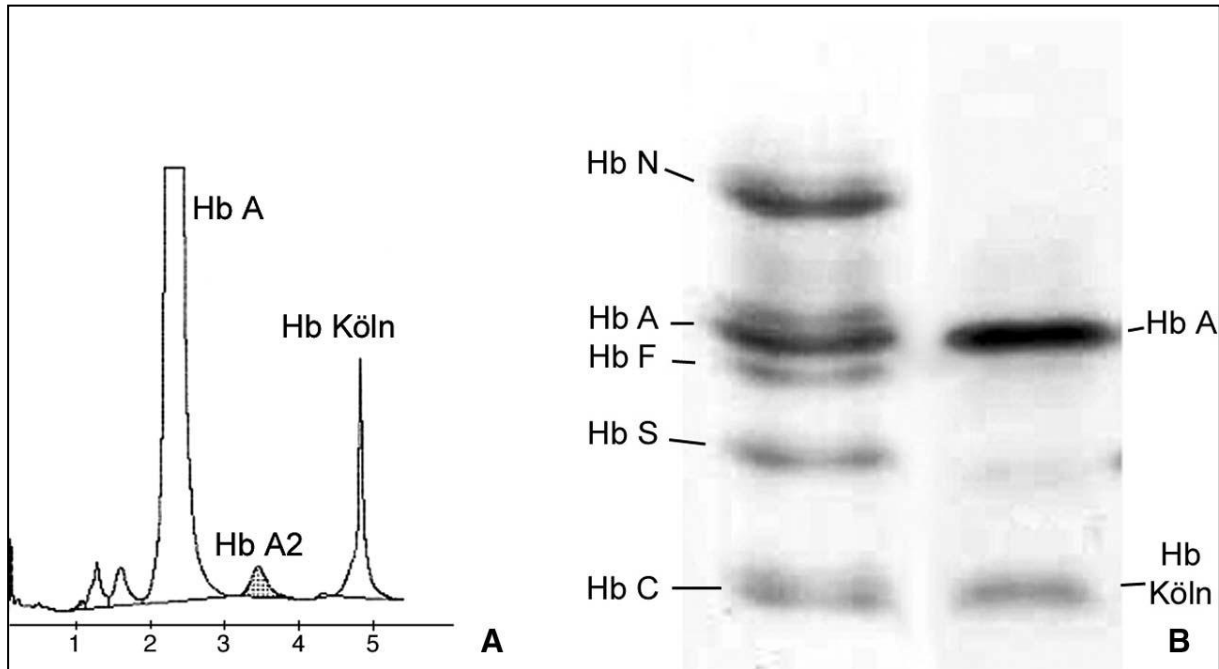


Figure 19 : A. Chromatogramme (Chromatographie Liquide de Haute Performance [CLHP] sur échangeur cationique – BioRad Beta Thal Short Program) réalisé sur un échantillon sanguin d’un patient hétérozygote pour l’Hb Köln mettant en évidence un pic d’Hb Köln représentant 8,3 % de l’Hb totale. B. Focalisation isoélectrique réalisée sur le même échantillon.

Dans l'Hb Hounslow décrite, lors d'un dépistage néonatal, chez un enfant, et plus tard chez son père âgé de 33 ans, originaires d'Afghanistan, le variant instable s'élevant à 37,5 % de l'hémoglobine total a été observée éluant entre HbA et HbA₂ à 2,96 minutes par CLHP d'échange de cations en utilisant le BioRad Beta Thal Short program (figure 20). Elle n'a pas été séparée de l'Hb A, ni par focalisation isoélectrique, ni par toute autre méthode électrophorétique à l'exception de l'électrophorèse des chaînes de globine en présence d'urée et de Triton X-100, où elle a été plus hydrophobe que la normale (131).

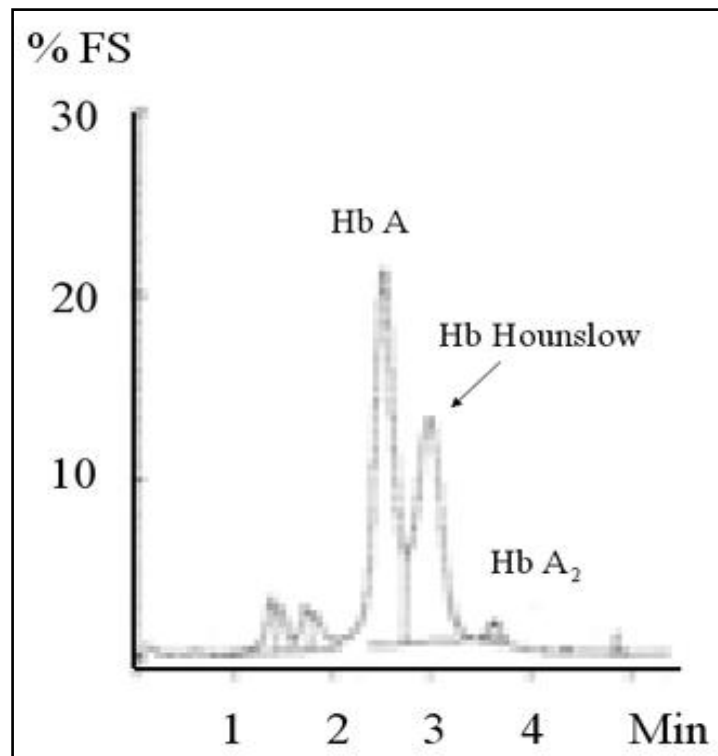


Figure 20 : Profil d'élution de l'hémolysat contenant l'Hb Hounslow par CLHP d'échange de cations - BioRad Beta Thal Short Program.

Cette hydrophobicité accrue de la chaîne β -globine de l'Hb Hounslow a été confirmée par l'analyse de Chromatographie Liquide Haute performance en phase inverse (RP-HPLC) : son temps de rétention était de 12,0 sur une échelle arbitraire où les chaînes β et α -globine normales éluent respectivement à 10,0 et à 20,0 (figure 21).

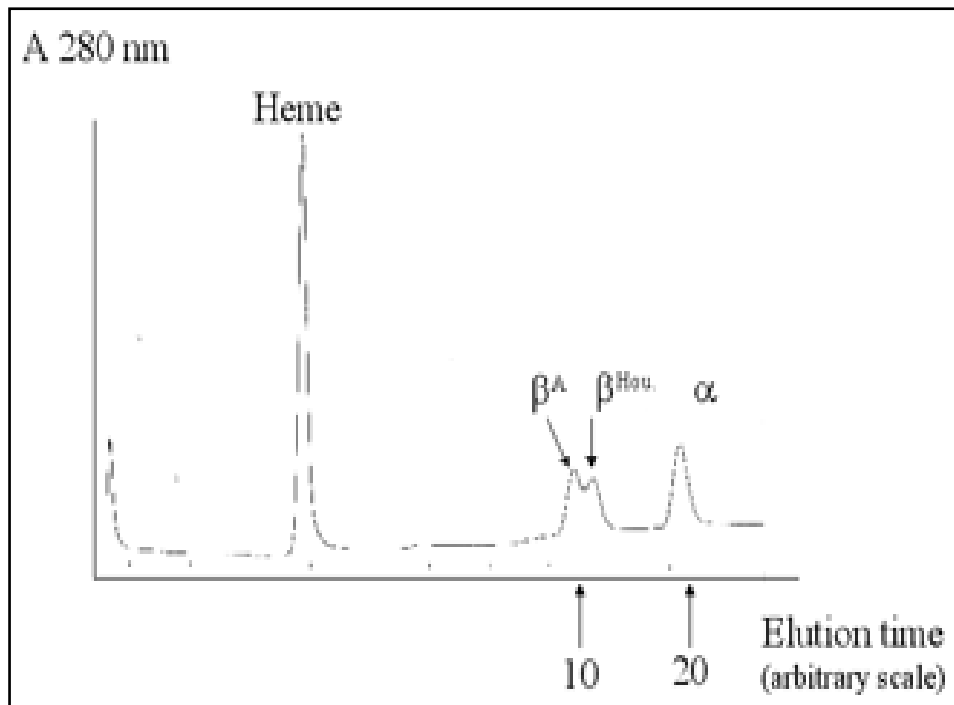


Figure 21 : Profil des chaînes de globine de l'Hb Hounslow dans la chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP-CLHP).

3.1.2.3. Tests complémentaires

a. Etude de la composition en acides aminés

Cette étude s'effectue après digestion par la trypsine de la chaîne de globine purifiée, et analyse chromatographique des peptides digérés. Elle n'est effectuée que dans certains laboratoires spécialisés. Elle permet d'identifier une hémoglobine anormale présentant une mutation d'un acide aminé, c'est le cas de la majorité des hémoglobines instables (132).

b. Etude de stabilité de l'hémoglobine

i. Test de stabilité à la chaleur

Le test de stabilité à la chaleur est un test simple qui permet le diagnostic. Il consiste en une incubation de l'hémolysat une à deux heures à 50 °C : la présence d'un précipité visible témoigne la présence d'une Hb instable. Certains mutants instables précipitent à des températures plus élevées, c'est le cas par exemple de l'Hb Hasharon (133).

ii. Test de stabilité à l'isopropanol (134)

Le test à l'isopropanol est un test spécifique et constitue une variante du test à la chaleur, utilisé concomitamment ou isolément par certains laboratoires spécialisés. Son principe consiste à incuber un hémolysat à 37°C dans un tampon (pH 7,4) contenant 17 % d'isopropanol pendant un temps insuffisant pour faire précipiter l'Hb A, et la mesure spectrophotométrique du taux d'Hb précipitée. Généralement cette incubation n'entraîne pas la précipitation d'Hb A avant 50 minutes. Les hémoglobines instables donnent un trouble ou un précipité avant la 30^{ème} minute (135).

Exemple : L'hémoglobine Djelfa présente une instabilité accrue par rapport à une hémoglobine normale. Au bout de 15 minutes d'incubation, 13 % des hémoglobines du patient hétérozygote pour l'hémoglobine Djelfa précipitent contre 4 % pour le sujet normal. Au bout de 45 minutes, il s'agit de 34 % contre 9 % (136). Ce test doit être réalisé sur un prélèvement frais, conservé à 4°C depuis moins de 6 heures. Il donne des résultats faussement positifs en présence d'une concentration d'Hb foétale (Hb F) supérieure à 5 % (137).

c. Exploration de la fixation de l'oxygène (mesure de la P_{50} et du 2,3-diphosphoglycérate intra-érythrocytaire) (138)

L'affinité des hématies pour l'oxygène est définie par la pression partielle d'oxygène à laquelle l'hémoglobine contenue dans les globules rouges est à mi-saturation (P_{50}). Cette détermination nécessite un équipement particulier et ne peut être réalisée que sur un prélèvement extemporané.

3.1.2.4. Recherche de corps de Heinz

Le test cytochimique à la recherche de corps de Heinz constitue une étape importante dans le diagnostic des hémoglobines instables.

La mise en évidence des corps de Heinz requiert généralement une coloration supravitale par incubation prolongée des érythrocytes à 37 °C pendant plusieurs temps (1/2h, 1h, 2h, 4h, 24h, 48h), en l'absence de glucose, avec un agent oxydant comme le bleu de crésyl brillant ou le violet de méthyl. Après examen de toutes les lames, les corps de Heinz apparaissent comme des inclusions, souvent attachées à la membrane (hématies en balles de golf) (figure 22) (139).

Les corps de Heinz ne sont pas visibles dans le sang périphérique de la plupart des patients atteints d'hémoglobines instables, surtout si la fonction splénique est intacte (140).

Après splénectomie, les corps de Heinz sont souvent visibles sur des frottis de sang frais (141).

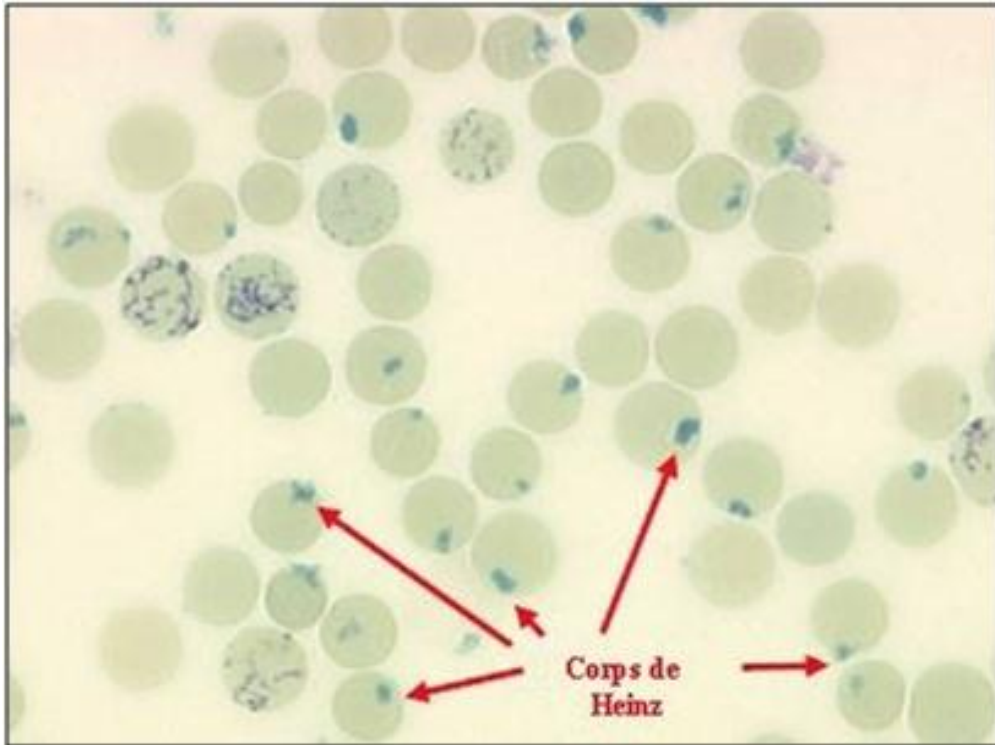


Figure 22 : Aspect des corps de Heinz après coloration vitale au bleu de crésyl brillant.

3.1.2.5. Diagnostic génotypique

3.1.2.5.1. Intérêt pratique (142; 143) :

Le diagnostic génotypique permet l'analyse directe de la lésion moléculaire sur les chaînes de globines. Elle est utilisée à l'heure actuelle pour le diagnostic positif d'un certain nombre d'anomalies de l'hémoglobine dont le diagnostic est complexe au niveau protéique. C'est le cas des hémoglobines instables dont il est difficile d'obtenir des quantités suffisantes pour l'étude protéique puisqu'elles sont extrêmement labiles.

Par ailleurs, l'analyse du phénotype peut s'avérer parfois insuffisante, même en disposant d'une étude familiale complète, et seule l'analyse du génotype permet un diagnostic de certitude (144). De plus, les gènes de globine sont de petite taille et ils peuvent être rapidement testés en totalité par séquençage ou par des méthodes de dépistage des mutations, ce qui permet de (presque toujours) mettre directement en évidence le défaut moléculaire en cause, même s'il est rare. En effet, les types des mutations et leur distribution dans les différentes populations sont assez bien établis.

L'intérêt du diagnostic génotypique réside dans :

- L'évaluation du pronostic (anomalie bénigne ou au contraire conduisant à une anémie ou une hémolyse sévères) ;
- L'identification des variants d'hémoglobines instables chez des parents asymptomatiques d'un enfant atteint.

- L'identification des variants instable d'hémoglobine chez les individus présentant des symptômes inexplicables d'anémie, de microcytose, et/ou d'hypochromie.
- Le dépistage et l'identification des couples dont l'un ou les deux membres sont porteurs et qui présentent un risque à chaque grossesse de donner des enfants malades afin de pouvoir leur proposer un conseil génétique qui précisera les risques génétiques en fonction de l'anomalie dépistée et, le cas échéant, un diagnostic prénatal.

L'identification des anomalies moléculaires relève de centres spécialisés et expérimentés.

a. Préparation de l'ADN

L'ADN génomique doit impérativement être purifié à partir de matériels biologiques dans des conditions optimales de qualité et de quantité avant d'être analysé. Il peut être extrait des cellules nucléées par les méthodes standards (phénol-chloroforme), soit à partir de 10 ml de sang veineux prélevés sur EDTA pour les enquêtes familiales, soit à partir de villosités chorales, du liquide amniotique ou de leurs cellules de culture respectives pour le diagnostic prénatal.

b. Principales techniques de diagnostic génotypique

Plusieurs techniques de biologie moléculaire ont été utilisées dans le diagnostic et l'identification des anomalies génétique à l'origine des hémoglobines instables ([Tableau 4](#)) (**145**).

L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) et le séquençage des gènes de globine constituent respectivement des outils important dans le dépistage et la confirmation du diagnostic de ces variants rares d'hémoglobines anormales (**146**).

Type	Techniques
Mutations connues	Analyse de restriction
	dot-blot inverse
	PCR-ASO (Réaction de Chaîne de Polymérisation associée à l'hybridation à l'aide d'oligonucléotides spécifiques d'allèle)
	PCR-ARMS (PCR utilisant le système d'amplification réfractaire de mutation)
	Real-time PCR
	GAP-PCR
	Microarrays (Biopuces)
Mutations inconnues	SSCP (Polymorphisme de conformation simple brin, single strand conformation polymorphism)
	DGGE (Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant)
	DG-DGGE (Double gradient- Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant)
	DHPLC (Chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante)

Tableau 4 : Techniques de biologie moléculaire utilisées dans le diagnostic des anomalies génétiques de l'hémoglobine humaine.

i. Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE)

Cette technique consiste à effectuer une électrophorèse d'un produit PCR (ADN double brin) dans un gel de polyacrylamide contenant un gradient linéaire croissant de dénaturants chimiques (urée et formamide) à une température de 60 °C. Ce gradient de pH, faible puis élevé, dénature les différents fragments de gènes de globine et retarde leur mobilité sur le gel. Un décalage de mobilité peut être détecté même avec une différence minimale dans la séquence de paires de bases (147).

C'est une technique de screening de mutations. Elle est très sensible puisqu'il est possible de détecter plus de 95 % de mutations par cette technique. Elle est appliquée à la détection de mutations inconnues, telles que des mutations ponctuelles, des délétions ou des insertions, à l'origine des hémoglobines instables (148).

ii. Analyse de séquences des gènes de globine

Le séquençage reste souvent l'étape ultime d'une analyse moléculaire et permet de connaître la suite des bases d'un fragment d'ADN (149).

Plusieurs techniques de séquençage ont actuellement été mises au point. La méthode de séquençage de Sanger (1977) est la plus couramment employée. Ce procédé permet de caractériser un gène en terme de séquence linéaire de bases ACGT. Cette séquence étant déterminée, il est facile de prédire la séquence d'acides aminés de la protéine correspondante en se servant du code génétique. Actuellement cette méthode est de moins en moins utilisée. Elle est remplacée par les séquenceurs automatiques, qui sont basés sur l'utilisation de marqueurs fluorochromes, les pics de fluorescence sont détectés en continu par un système de laser et de détecteur. Un logiciel transforme les pics en bases.

Le séquençage, après amplification sélective, des gènes de globine permet, dans la majorité des cas, l'identification de la structure de mutations responsables d'hémoglobines instables, et la confirmation du diagnostic (figure 23) (150; 151). Cependant, il ne met pas en évidence les modifications post-traductionnelles (rares cas de mutations suivies d'oxydation, de désamidation ou de création de ponts disulfures), et les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.

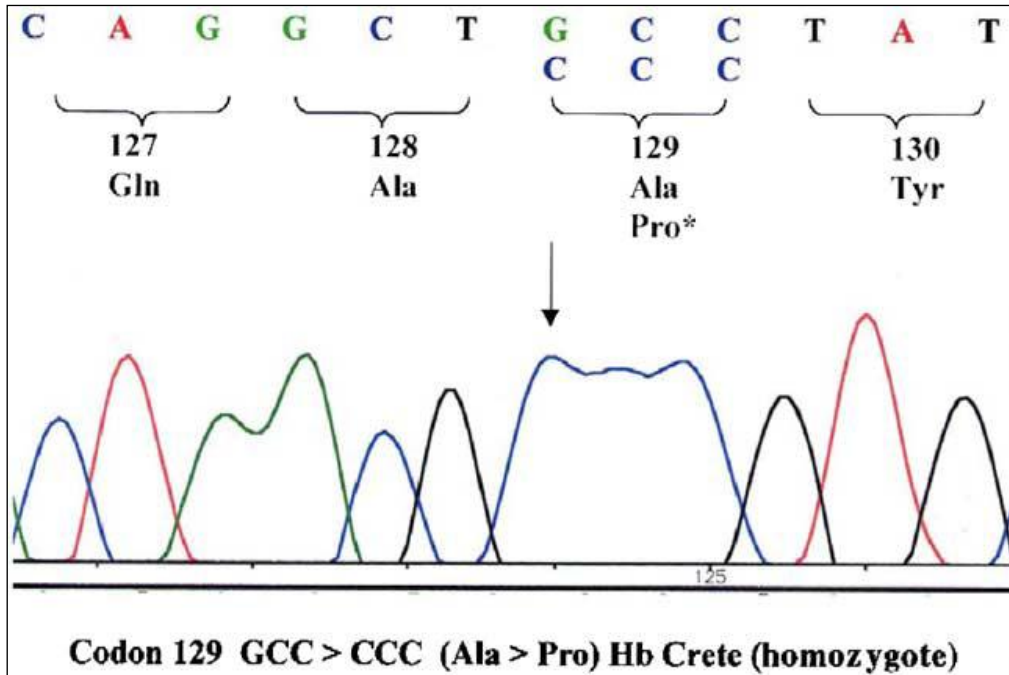


Figure 23 : Analyse de la séquence nucléotidique du gène de la bêta-globine dans le cas de l'Hb Crete.

c. Polymorphisme moléculaire des hémoglobines instables

Les hémoglobines instables décrites jusqu'à l'heure actuelle à l'aide des différentes méthodes génotypiques en général et le séquençage des gènes de globine en particulier présentent, en tant que des protéines, l'exemple d'un polymorphisme moléculaire d'origine génétique caractérisé par une variation au niveau des structure des mutations en cause.

La majorité de ces hémoglobines instables, sont des variants de la chaîne β -globine dont les anomalies moléculaires en cause sont, le plus souvent, des mutations ponctuelles à l'origine de substitutions d'acides aminés dans la séquence de la chaîne de beta globine.

Le « [Tableau 5 ci-dessous](#) », présente un exemple d'hémoglobines instables, variants de la chaîne beta-globine, montrant un polymorphisme moléculaire.

Nom d'Hb	Position de l'acide aminé Muté	Résidu d'acide aminé	Mutation	Biologie et présentation clinique
Hb Chesterfield	beta 28 (B10)	Leu → Arg	C <u>T</u> G → C <u>G</u> G	(Htgt) ; Hb hyperinstable ; Erythroblastose ; Anémie sévère transfusion dépendante. (152)
Hb Chile	beta 28 (B10)	Leu → Met	C <u>T</u> G → A <u>T</u> G	(Htgt) ; Hb X : 17% de l'Hb totale ; MethHb: 8% ; Anémie hémolytique chronique modérée ; Cyanose. (153)
Hb Saint Louis	beta 28 (B10)	Leu → Gln	C <u>T</u> G → C <u>A</u> G	Corps de Heinz ; Anémie hémolytique chronique ; Cyanose ; Méthémoglobinémie. (154)
Hb Genova	beta 28 (B10)	Leu → Pro	C <u>T</u> G → C <u>C</u> G	Corps de Heinz ; O ₂ (; Anémie hémolytique congénitale. (155)
Hb Hakkari	beta 31(B13)	Leu → Arg	C <u>T</u> G → C <u>G</u> G	(Htgt) ; mutation de novo ; Hb hyperinstable ; Anémie hémolytique sévère. (156)
Hb Yokohama	beta 31(B13)	Leu → Pro	C <u>T</u> G → C <u>C</u> G	(Htgt) ; néomutation ; corps de Heinz ; anémie hémolytique sévère. (157)

Hb Louisville	beta 42 (CD1)	Phe → Leu	<u>TTT</u> → <u>CTT</u>	Réticulocytose ; Corps de Heinz ; Anémie hémolytique modérée. (158)
Hb Sendagi	beta 42 (CD1)	Phe → Val	<u>TTT</u> → <u>GTT</u>	Corps de Heinz ; Réticulocytose ; Anémie hémolytique modérée ; O ₂ (. (159)
Hb Hammersmith	beta 42 (CD1)	Phe → Ser	<u>TTT</u> → <u>TCT</u>	(Htgt) ; Hb X : 23% de l'Hb totale ; Corps de Heinz ; O ₂ (; Anémie hémolytique sévère. (160)
Hb Abington	beta 70 (E14)	Ala → Pro	<u>GCC</u> → <u>CCC</u>	Hb X : 24% de l'Hb totale ; Anémie hémolytique. (161)
Hb Seattle	beta 70 (E14)	Ala → Asp	<u>GCC</u> → <u>GAC</u>	(Htgt) ; Hb X : 26-37% de l'Hb totale ; corps de Heinz ; O ₂ (; Anémie hémolytique chronique modérée. (162)
Hb Hershey	beta 70 (E14)	Ala → Gly	<u>GCC</u> → <u>GGC</u>	O ₂ (; Anémie hémolytique. (163)
Hb Baylor	beta 81 (EF5)	Leu → Arg	<u>CTC</u> → <u>CGC</u>	(Htgt) ; Hb X : 22% de l'Hb totale ; O ₂ (; corps de Heinz ; Anémie hémolytique. (164)

Hb La Roche-sur-Yon	beta 81 (EF5)	Leu → His	C <u>T</u> C → C <u>A</u> C	(Htgt) ; phénotype normal. (165)
Hb Buenos Aires	beta 85 (F1)	Phe → Ser	T <u>T</u> T → T <u>C</u> T	(Htgt) ; Hb X : 45-50% de l'Hb totale ; O ₂ (; Anémie hémolytique compensée. (166)
Hb Borås	beta 88 (F4)	Leu → Arg	C <u>T</u> G → C <u>G</u> G	(Htgt) ; Hb X : 25% de l'Hb totale ; corps de Heinz ; Anémie hémolytique modérée. (167)
Hb Santa Ana	beta 88 (F4)	Leu → Pro	C <u>T</u> G → C <u>C</u> G	(Htgt) ; corps de Heinz ; réticulocytose ; Anémie hémolytique modérée. (168)
Hb Sabine	beta 91 (F7)	Leu → Pro	C <u>T</u> G → C <u>C</u> G	(Htgt) ; Hb présumée 8 % ; Coprs de Heinz ; Réticulocytose ; Anémie hémolytique. (169)
Hb Caribbean	beta 91 (F7)	Leu → Arg	C <u>T</u> G → C <u>G</u> G	(Htgt) ; Hb X : 39-44 % de l'Hb totale ; lgt instable ; O ₂ (; Anémie hémolytique modérée. (170)
Hb Redondo	beta 92 (F8)	His → Asn	C <u>A</u> C → A <u>A</u> C	(Htgt) ; Réticulocytose ; Anémie hémolytique chronique. (171)

Hb Newcastle	beta 92 (F8)	His → Pro	<u>C</u> AC → <u>C</u> CC	Splénectomisé ; corps de Heinz ; Anémie chronique modérée. (172)
Hb Mozhaïsk	beta 92 (F8)	His → Arg	<u>C</u> AC → <u>C</u> GC	(Htgt) ; Hb X : 25-30 % de l'Hb totale ; corps de Heinz ; Réticulocytose ; Anémie hémolytique modérée. (173)
Hb Saint Etienne	beta 92 (F8)	His → Gln	<u>C</u> AC → <u>C</u> AA	(Htgt) ; dissociation en dimères ; Anémie hémolytique variable. (174)
Hb J-Altgeld Gardens	beta 92 (F8)	His → Asp	<u>C</u> AC → <u>G</u> AC	(Htgt) ; Anémie modérée ; associée à une beta ⁰ -thalassémie. (175)
Hb M-Milwaukee-2	beta 92 (F8)	His → Tyr	<u>C</u> AC → <u>I</u> AC	(Htgt) ; Hb X : 23-32 % de l'Hb totale ; cyanose ; méthémoglobinémie. (176)
Hb Okazaki	beta 93 (F9)	Cys → Arg	<u>I</u> GT → <u>C</u> GT	(Htgt) ; Hb X : 40-41 % de l'Hb totale ; O ₂ (; phénotype normale. (177)
Hb Köln	beta 98 (FG5)	Val → Met	<u>G</u> TG → <u>A</u> TG	(Htgt) ; Hb présumée 30% de l'Hb totale ; corps de Heinz ; O ₂ (; Réticulocytose ; Anémie hémolytique modérée. (178)

Hb Mainz	beta 98 (FG5)	Val → Glu	G <u>I</u> G → G <u>A</u> G	Anémie hémolytique sévère. (179)
Hb Nottingham	beta 98 (FG5)	Val → Gly	G <u>I</u> G → G <u>G</u> G	(Htgt) ; Hb X : 26 % de l'Hb totale ; corps de Heinz ; O ₂ (; Réticulocytose ; Anémie hémolytique sévère. (180)
Hb Djelfa	beta 98 (FG5)	Val → Ala	G <u>I</u> G → G <u>C</u> G	(Htgt) ; Hb X : 36 % de l'Hb totale ; corps de Heinz ; O ₂ (; légère réticulocytose ; phénotype normal. (181)
Hb Kansas	beta 102 (G4)	Asn → Thr	A <u>A</u> C → A <u>C</u> C	(Htgt) ; Hb X : 50 % de l'Hb totale ; O ₂ (; phénotype normal. (182)
Hb Beth Israel	beta 102 (G4)	Asn → Ser	A <u>A</u> C → A <u>G</u> C	(Htgt) ; Hb X : 40 % de l'Hb totale ; O ₂ (; sujet cyanosé à normal. (183)
Hb Toranomom	beta 112 (G14)	Cys → Trp	T <u>G</u> I → T <u>G</u> <u>G</u>	(Htgt) ; Hb 14,2 g/dl ; Réticulocytes 0,6 % ; phénotype normale. (184)
Hb Canterbury	beta 112 (G14)	Cys → Phe	T <u>G</u> I → T <u>I</u> I	(Htgt) ; Lgt instable ; phénotype normale. (185)
Hb Indianapolis	beta 112 (G14)	Cys → Arg	I <u>G</u> T → C <u>G</u> T	(Htgt) ; Hb X : 38-40 % de l'Hb totale ; Réticulocytose ; phénotype normale. (186)

Hb Crete	beta 129 (H7)	Ala → Pro	<u>G</u> CC → <u>C</u> CC	(Htgt) ; O ₂ (; phénotype normal. (187)
Hb La Desirade	beta 129 (H7)	Ala → Val	G <u>C</u> C → G <u>I</u> C	(Htgt) ; O ₂ (; phénotype normal. (188)
Hb Shelby	beta 131 (H9)	Gln → Lys	<u>C</u> AG → <u>A</u> AG	(Htgt) ; lgt instable ; Hb X : 35 % de l'Hb totale ; phénotype normal. (189)
Hb Shanghai	beta 131(H9)	Gln → Pro	<u>C</u> AG → <u>C</u> CG	(Htgt) ; Hb X : 35 % de l'Hb totale ; Réticulocytose ; Anémie hémolytique. (190)

(Htgt) signale que le phénotype est observé chez l'hétérozygote, c'est à dire l'individu chez qui un seul des deux allèles est variant.

Hb X : fraction anormale de l'hémoglobine correspondante à l'Hb instable.

O₂(: affinité pour l'oxygène diminuée.

O₂ (: affinité pour l'oxygène augmentée.

Lgt pour légèrement.

Tableau 5 : Exemples d'hémoglobines instables, variants de la chaîne beta globine.

Actuellement, plus de 100 variants d'hémoglobines instables différentes pour la chaîne beta globine ont été décrites et disponibles sur le serveur de la base de données des variants de l'hémoglobine humaine et de thalassémie (<http://www.globin gene server>).

L'analyse de ce tableau appelle plusieurs remarques en relation avec la physiopathologie des hémoglobines instables.

En une position plusieurs aminoacides sont possibles et compatibles avec une certaine survie du porteur (positions 28 et 92).

La modification d'un acide aminé peut ou non modifier la fonctionnalité de l'hémoglobine et agir ou non sur le phénotype du sujet (phénotype de l'Hb Okazaki (position 93) qui est normal et phénotype du sujet avec Hb Hammersmith (position 42) qui souffre d'une anémie sévère).

Pour une même position deux substitutions donnent des résultats différents (voir les variants avec mutation en position 81 : le remplacement d'une Leucine par une Histidine n'altère pas la globine dans l'Hb La Roche-sur-Yon, alors que l'arginine entraîne une affinité augmentée de la globine pour l'oxygène et donne une anémie hémolytique dans le cas de l'Hb Baylor).

Chez l'hétérozygote la maladie peut se manifester comme dans l'Hb Sabine, Yokohama, etc., alors que dans d'autres cas, et bien que la molécule de globine soit altérée, cela n'apparaît pas comme pour l'Hb Kansas, Toranomom, etc.

D'après ce polymorphisme moléculaire, on peut retenir donc que l'hémoglobine instable est l'exemple d'un polypeptide qui peut avoir de multiples formes de variants aux propriétés diverses. Connaître les propriétés

d'un variant ne permet en aucun cas d'inférer celles d'un autre variant du même polypeptide.

Ainsi, la répartition des variants simples d'hémoglobines instables en fonction de codons de la molécule de β -globine (figure 24) permet de connaître les positions des acides aminés, et donc des codons, les plus touchées par les mutations responsables de ces variants rares d'hémoglobines anormales et leur mise en relation avec la physiopathologie de ces dernières.

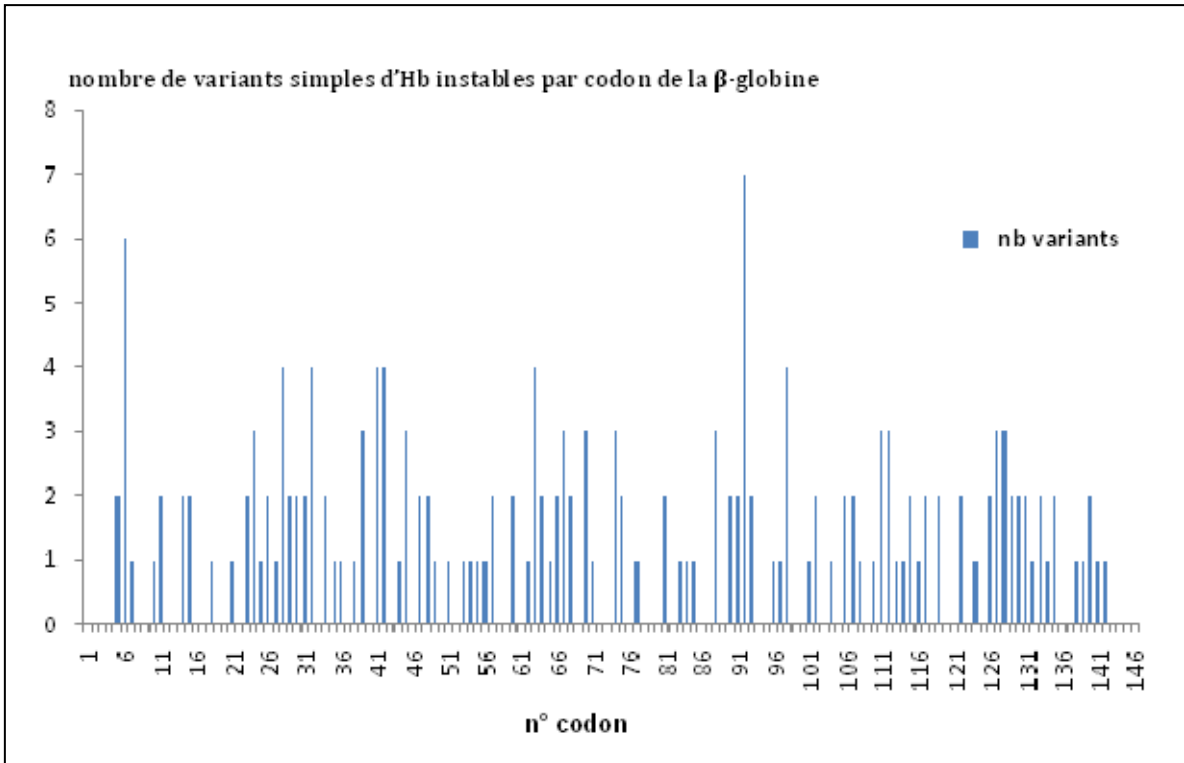


Figure 24 : Répartition des variants d'hémoglobines instables par codon le long de la molécule de β -globine.

4. Diagnostic différentiel (191; 192)

Les hémoglobines instables fonctionnellement anormales se présentent avec une symptomatologie clinique et hématologique qui leur est propre.

L'anémie hémolytique qu'entraîne une hémoglobine instable est typique. En revanche, le tableau d'une anémie hémolytique avec splénomégalie induit par ces hémoglobines instables impose, dans le cadre d'un diagnostic différentiel, l'élimination d'une sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard qui est une anémie hémolytique secondaire à des anomalies des protéines membranaires du globule rouge caractérisée par une splénomégalie.

Dans le cas d'une hémolyse provoquée par des médicaments ou tout autre agent oxydant avec formation de corps de Heinz, il faudra aussi penser à un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).

II. Attitude thérapeutique (193; 194; 195)

Le traitement adopté dans le cas des hémoglobines instables est fonction de degré de gravité de l'anémie hémolytique induite par ces dernières. Ainsi, un certain nombre de médicaments ou de pratiques médicales ou chirurgicales sont pourtant utilisés souvent :

Dans les cas modérés, le traitement est généralement préventif et supplétif. Il faut prévenir et traiter rapidement les infections, en limitant les épisodes fébriles avec de l'aspirine et éviter les médicaments oxydants (paracétamol, sulfamides). Une surveillance de lithiase biliaire et une supplémentation en acide folique peuvent être également envisagées.

Dans le cas d'une hémolyse sévère, le recours aux transfusions de "culots globulaires" c'est à dire des préparations de globules rouges humains purifiés à partir des dons de sang est indispensable.

Dans le cas d'une anémie hémolytique chronique, la question de la splénectomie doit toujours être posée en tenant compte du rôle important de la rate dans la petite enfance contre les infections bactériennes. Une vaccination antipneumococcique et une prévention antibiotique par la pénicilline doivent être mises en route en cas de splénectomie. La splénectomie n'est cependant pas toujours bénéfique.

Des cas graves d'hémoglobines instables ont été traités par hydroxyurée avec une augmentation du taux d'Hb F et diminution du taux d'Hb instable par compensation de la mutation survenue au niveau de la chaîne beta-globine.

CONCLUSION

Les hémoglobines instables, malgré leur caractère d'être rares, sont parmi les anomalies génétiques de l'hémoglobine qui peuvent être à l'origine de manifestations cliniques plus ou moins sévères et nécessitent parfois une prise en charge clinique.

Avec des cas sporadique, le Maroc reste une région de prédilection des désordres de l'hémoglobine de par sa situation géographique et des origines ethniques de sa population. Les mariages consanguins sont bien acceptés par sa culture et favorisent les complications cliniques plus ou moins sévères dans les familles à risque.

L'analyse phénotypique des maladies dues aux hémoglobines instables peut s'avérer parfois insuffisante, même avec une étude familiale complète, d'où l'intérêt de l'analyse génotypique qui permet le diagnostic de certitude. Cependant, il ne faut pas oublier que l'identification précise de mutations correspondant à une hémoglobine inconnue nécessite des investigations longues et coûteuses dont l'intérêt pratique est limité en l'absence de manifestations cliniques.

Résumés



Résumé

Les hémoglobines instables sont des anomalies génétiques de l'hémoglobine, et constituent un groupe de variants rares d'hémoglobines structurellement anormales caractérisées par un défaut de stabilité. Un nombre important d'entre eux montre une instabilité anormale avec tendance à la dénaturation et formation de corps amorphes ou corps de Heinz à l'intérieur du globule rouge. Ces inclusions diminuent la survie des globules rouges en produisant une anémie hémolytique d'intensité variable chez l'hétérozygote, généralement appelée anémie hémolytique à corps de Heinz. En conséquence les patients présentant une hémoglobine instable peuvent avoir des manifestations cliniques telles qu'une anémie hémolytique chronique avec jaunisse, une splénomégalie et parfois une cyanose.

L'objectif poursuivi à travers ce travail est double. Il s'agit d'abord, d'établir une revue des connaissances relatives aux hémoglobines humaines normales, puis le but ultime de ce travail est de rapporter les principaux aspects physiopathologiques moléculaires, diagnostics et thérapeutiques des hémoglobines instables en soulignant l'intérêt du diagnostic génotypique.

Les hémoglobines instables peuvent être associées à d'autres anomalies de l'hémoglobine telles que les thalassémies ou entraîner l'apparition d'anémies chroniques sévères transfusion-dépendantes.

ملخص

الهيموغلوبينات غير المستقرة هي عبارة عن تشوهات جينية في الهيموغلوبين، وتكون مجموعة من المتغيرات النادرة للهيموغلوبينات الشاذة هيكلية التي تتميز بانعدام الاستقرار • أظهر عدد كبير منها عن عدم استقرار غير طبيعي مع الاتجاه نحو التمسح وتشكيل أجسام غير متبلورة أو أجسام "Heinz" داخل كريات الدم الحمراء • هذه الأجسام تقلل من نسبة بقاء كريات الدم الحمراء حية، مما ينتج عنه فقر الدم الانحلالي متفاوت الشدة عند مختلف الاقتران، عادة ما يسمى فقر الدم الانحلالي الناتج عن أجسام "Heinz" • ونتيجة لذلك المرضى الذين يعانون من الهيموغلوبين غير المستقر قد يظهرون أعراض سريرية مثل فقر الدم الانحلالي المزمن مع اليرقان، تضخم الطحال وأحيانا ازرقاء •

الهدف من هذا العمل ذو شقين • الأول هو إقامة عرض لمعرفة هيموغلوبينات الإنسان العادي، والهدف النهائي من هذا العمل هو توضيح أهم مظاهر الفيزيولوجيا المرضية الجزيئية للهيموغلوبينات غير المستقرة وطرق التشخيص والعلاج مع التأكيد على أهمية التشخيص الجيني •

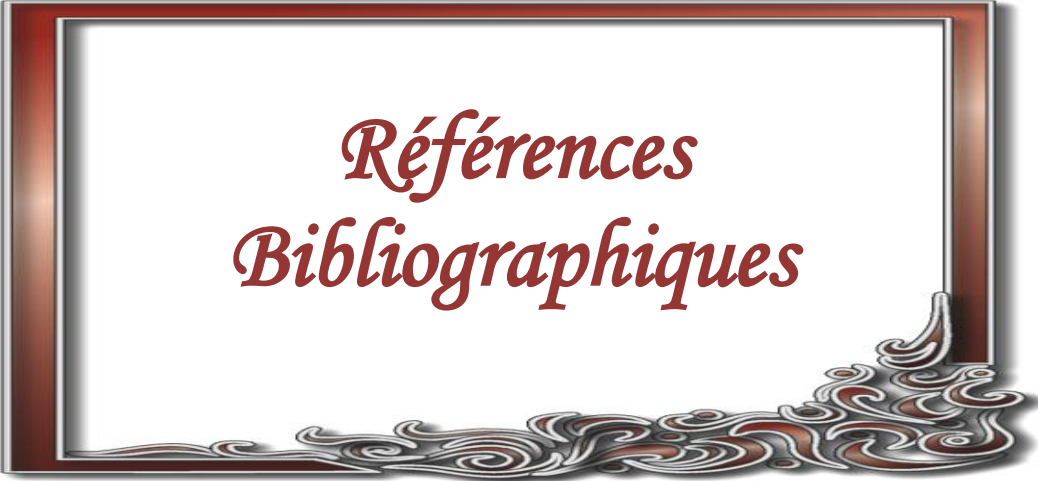
الهيموغلوبينات غير المستقرة قد ترافق أشكال أخرى من تشوهات الهيموغلوبين مثل الطلاسيميا أو التسبب في فقر دم شديد مزمن يحتاج لنقل دم متعمد •

Summary

The unstable hemoglobins are genetic abnormalities of hemoglobin, and are a group of rare variants hemoglobin structurally abnormal characterized by a lack of stability. A significant number of them showed abnormal instability with a tendency to denaturation and formation of amorphous bodies or Heinz bodies inside the red blood cell. These inclusions decrease the survival of red blood cells, producing a hemolytic anemia of varying intensity in the heterozygous, usually called hemolytic anemia, Heinz bodies. In consequence patients with unstable hemoglobin may have clinical manifestations such as chronic hemolytic anemia with jaundice, splenomegaly and occasionally cyanosis.

The objective through this work is twofold. The first is to establish a review of knowledge of normal human hemoglobins, and then the ultimate aim of this work is to report the main molecular pathophysiology aspects, diagnosis and treatment of unstable hemoglobins by emphasizing the importance of genotypic diagnosis.

The unstable hemoglobins may be associated to other hemoglobin abnormalities such as thalassemia or cause the occurrence of chronic severe anemia transfusion-dependent.



*Références
Bibliographiques*

1. **Cathie I.** Apparent idiopathic Heinz body anaemia. *Great Ormond Str J.* 1952. Vol. 3, pp. 43–9.
2. **Rosa J, Wacjman H, Blouquit Y.** Hémoglobine. Paris : *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS). Hématologie. 1993. p. 14. 13-000-S-10 .
3. **Grimes A, Meiser A.** Possible cause of Heinz bodies in congenital Heinz body anemia. *Nature.* 1962. Vol. 194, (190).
4. **Grimes A, Meisler A, Dacie J.** Congenital heinz body anaemia: further evidence on the cause of Heinz body production in red cells., *Br. J. Haematol.* 1964. Vol. 10, pp. 281–94.
5. **Carrel R, Lehmann H, Hutchison H.** Haemoglobin Koln (b98 Valine methionine): an unstable protein causing inclusion-body anaemia. *Nature .* 1966. Vol. 210, pp. 915–6.
6. **J. BRETON-GORIUS, F. REYES, H. ROCHANT, J. ROSA, J.P. VERNANT.** L'hématologie de Bernard Dreyfus. s.l. : Médecine-Sciences Flammarion, 1992.
7. **Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J. Seligsohn U.** Williams Hématology. [éd.] McGraw-Hil. 2001. pp. 417-425.
8. **H. Wajcman.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie. 2005. Vol. 2, p. 148.
9. **R. E. DICKERSON, I. GEIS.** Hemoglobin. [éd.] Menlo Park. California : s.n. Benjamin/Cummings Publishing Company. 1983. p. 176.
10. **Monod J, Wyman J, Changeux JP.** On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol.* 1965. Vol. 12, pp. 88–118.
11. **Perutz MF.** Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. Haem-haem interaction and the problem of allostery. The Bohr effect and combination with organic phosphates. *Nature.* 1970. Vol. 228, pp. 726–39.

12. **Perutz MF.** Molecular anatomy, physiology and pathology of hemoglobin. In: The molecular basis of blood diseases. [éd.] Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW Stamatoyannopoulos G. Philadelphia : WB Saunders, 1987. p. 127.
13. **H. Wajcman.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie. 2005. Vol. 2, pp. 149-150.
14. **Mihailescu MR, Russu IM.** A signature of the T → R transition in human hemoglobin. Proc Natl Acad Sci USA. 2001. Vol. 98, pp. 3773–7.
15. **Ackers GK, Holt JM, Huang Y, Grinkova Y, Klinger AL, Denisov I.** Confirmation of a unique intra-dimer cooperativity in the human hemoglobin $\alpha(1) \beta(1)$ half-oxygenated intermediate supports the symmetry rule model of allosteric regulation. Proteins. 2000. Vol. 4, pp. 23–43.
16. **Wajcman H, Leroux A.** Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. Paris : Elsevier SAS. Encycl Med Chi : Hématologie. 1998. p. 8. 13-007-D-10.
17. **Besa E. C., Catalano P. M., Kant J. A., Jefferies L. C.** Hematology. s.l. : Harwal Publishing. 2000. p. 59.
18. **Beaumont C.** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. Paris : s.n. Med Sci. 2004. Vol. 20, pp. 68-72.
19. **Grosveld F, Dillon N, Higgs D.** « The regulation of human globin gene expression », in the Haemoglobinopathies. Bailliere's editor. 1993.
20. **Gale RE, Clegg JB, Huehns ER.** Human embryonic haemoglobins Gower 1 and 2. Nature. 1979. Vol. 280, pp. 162–4.
21. **M. H. Steinberg.** " Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease". Trends Pharmacol Sci. 2006. Vol. 27, (4), pp. 204-10.
22. **Atul B. Mehta, A. Victor Hoffbrand.** Hématologie. De Boeck Université. 2003. p. 15.
23. **Wood WG, Clegg JB, Weatherall DJ.** Developmental biology of human hemoglobins. Prog Hematol. 1977. Vol. 10, pp. 43–90.

24. **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.** Hématologie et transfusion. s.l. : Masson, 2001. pp. 42-49.
25. **Stamatoyannopoulos G.** Molecular and cellular basis of hemoglobin switching. In: Disorders of hemoglobins, genetics, pathophysiology, and clinical management. [éd.] Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, Steinberg ML. New York: Cambridge University Press : s.n., 2000. pp. 131-45.
26. **Higgs DR, Wood WG, Jarman AP, Sharpe J, Lida J, Pretorius IM, et al.** A major positive regulatory region located far upstream of the human α -globin gene locus. *Genes Dev.* 1990. Vol. 4, pp. 1588-601.
27. **Grosveld F, van Assendelft GB, Greaves DR, Kolias G.** Position-independent, high-level expression of the human β -globin gene in transgenic mice. *Cell.* 1987. Vol. 51, pp. 975-85.
28. **P. S. Frenette and G. F. Atweh.** "sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise". *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117, (4), pp. 850-8.
29. **Stamatoyannopoulos G, Grosveld F. Hemoglobin switching.** The molecular basis of blood diseases. [éd.] Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H Stamatoyannopoulos G. Philadelphia : WB Saunders, 2001. pp. 135-82.
30. **KAZAZIAN HH & ANTONARAKIS S.** Molecular genetics of hemoglobin genes. In: Exploring the genetic mechanisms. [éd.] SINGER M & BERG P. Sausalito, California : s.n., University Science Book. 1997. pp. 301-336.
31. **Dusanter I., Mignotte V., Morlé F., Roméo P.H.** De la globine à l'hématopoïèse. 11ème conférence hemoglobin switching, hématologie. 1999. Vol. 5, p. 161.
32. **Deisseroth A, Nienhuis A, Lawrence J, Giles R, Turner P, Ruddle FH.** Chromosomal localization of the human β -globin structural gene on chromosome 11 in somatic cell hybrids. *Proc Natl Acad Sci.* 1978. Vol. 75, pp. 1459-1460.

33. **Annaix V, Thuillier A.** Hématologie: Pharmacie-Biologie- Préparation de l'internat-Enseignement post-universitaire. Tome 3. 2e édition. 2000.
34. **Rosa J, Wajkman H, Blouquit Y.** Hémoglobine. Fonction. Paris : Elsevier SAS, Hématologie. Encycl Méd Chir. 1993. p. 14. 13-000-S-10.
35. **Poyart C, Wajcman H, Kister J.** Frontiers in respiratory physiology. Molecular adaptation of hemoglobin function in mammals. *Respir Physiol.* 1992. Vol. 90, pp. 3–17.
36. **G.A. Truskey, F. Yuan, D.F. Katz.** Transport Phenomena in Biological Systems. NJ : Paerson Prentice Hill, Upper Saddle River. 2004.
37. **Kilmartin JV, Rossi-Bernardi L.** Interaction of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates. *Physiol Rev.* 1973. Vol. 53, pp. 836–89.
38. **Chanutin A, Curnish RR.** Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 1967. Vol. 121, pp. 96–102.
39. **Benesch R, Benesch RE.** The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1967. Vol. 26, pp. 162–7.
40. **Arnone A.** X-ray diffraction study of binding of 2,3-diphosphoglycerate to human deoxyhemoglobin. *Nature.* 1972. Vol. 237. pp. 146–9.
41. **Lukens JN.** Unstable hemoglobin disease. In: *Wintrobe's Clinical Hematology.* [éd.] Foerster J, Lukens J, et al Greer JP. 11e édition, 2004, pp. 1313 - 1318.
42. **Bernadette F. Rodak, George A. Fritsma, Kathryn Doig.** Hematology: clinical principles and applications. 3e édition . s.l. : Elsevier Health Sciences, 2007. p. 336. ISBN: 13:978-1-4160-3006-5.
43. —. Hematology: clinical principles and applications. 3e édition. s.l. : Elsevier Health Sciences. 2007. p. 348. ISBN: 13:978-1-4160-3006-5.

44. **Beutler E.** Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Williams hematology. [éd.] Beutler E, Kaushansky K, et al. Lichtman MA. 7e édition. 2006. pp. 667-700.
45. **Belinda Giardine et al.** HbVar Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations. Human mutation Database in Brief. 2007.
46. (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu/html>). HbVar : A Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations.
47. **M. Oliver, F. Simon, F. de Monbrison, A.H. Beavogui, B. Pradines, C. Ragot, J.L. Moalic, C. Rapp, S. Picot.** Médecine et maladies infectieuses. 2008. Vol. 38, pp. 169–179.
48. **Bernadette F. Rodak, George A. Fritsma, Kathryn Doig.** Hematology: clinical principles and applications/ Erythrocyte disorders : Unstable hemoglobin variants. 3e édition. s.l. : Saunders Elsevier Health Sciences, 2007. p. 348. ISBN-13: 978-1-4160-3006-5.
49. **Chang YH, Hur M, Lee DS, Park SS, Kim BK, Park S, Ohba Y, Hattori Y, Cho HI.** The first case of Hb Koln [b98(FG5) Val → Met] in Korea. 23, 1999, Hemoglobin, Vol. 3. pp. 287-289.
50. **Chang J-G, Yang T-Y, Perng L-I, Wang J-C, Tsan K-W.** Hb Koln [b98(FG5) Val → Met] : the first case found in a Chinese family. Hemoglobin. 1998. Vol. 22, (5 & 6), pp. 535-536.
51. **SCHIAVETO, Emanuele C. et al.** Hemoglobina Köln diagnosticada em programa de triagem neonatal em São José do Rio Preto, SP. Rev. Bras. Hematol. 2002. Vol. 24, (1), pp. 41-44.
52. **Silvia J Eandi Eberle et al.** Severe hemolytic anemia due to hemoglobin Hammersmith. Arch. Argent. Pediatr. 2009. Vol. 107, (4), pp. 347-349 .
53. **Darbellay R., Mach-Pascual S., Rose K., Graf J., Beris P.** Haemoglobin Tunis-Bizerte: a new alpha 1 globin 129 Leu → Pro unstable variant with thalassaemic phenotype. Br. J. Haematol. 1995. Vol. 90, pp. 71-76 .

54. **Lacan P, Aubry M, Francina A, Couprie N, Dementhon L, Becchi M.** Characterization of Hb Djelfa [β 98(FG5) Val \rightarrow Ala] by DNA sequencing in a French Caucasian family. *Hemoglobin*. 1999. Vol. 23, (1), pp. 73-7.
55. **Lacan P, Becchi M, Zanella-Cleon I, Aubry M, Ffrench M, Couprie N, Francina A.** Two new beta-chain variants: Hb Tripoli [β 26(B8)Glu \rightarrow Ala] and Hb Tizi-Ouzou [β 29(B11)Gly \rightarrow Ser]. *Hemoglobin*. 2004. Vol. 28, 3, pp. 205-12.
56. **Wajcman H, Drupt F, Henthorn JS, Kister J, Prehu C, Riou J, Promé D, Galactéros F.** Two new variants with the same substitution at position β 122: Hb Bushey [β 122(GH5) Phe \rightarrow Leu] and Hb Casablanca [β 65(E9) lys \rightarrow Met; β 122(GH5) Phe \rightarrow Leu]. *Hemoglobin*. May 2000. Vol. 24, (2), pp. 125-32.
57. **North ML, Duwig I, Riou J, Prome D, Yapo AP, Kister J, Bardakdjian-Michau J, Cazenave JP, Wajcman H.** Hb Tsukumi [β 117(G19) His \rightarrow Tyr] found in a Moroccan woman. *Hemoglobin*. 2001, Vol. 25, (1), pp. 107-10. .
58. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. *Hémoglobines instables : Physiopathologie*. EMC-Hématologie. Elsevier. 2004. Vol. 1, pp. 108.
59. **Carver MF, Huisman TH.** International Hemoglobin Information Center variant list. *Hemoglobin*. Aug. 1996. Vol. 20. (3), pp. 213-312.
60. **Huang Yue, Poyart Claude.** Interaction hème-protéine: discrimination du rôle de l'histidine proximale dans la fonction de l'hémoglobine. s.l. : Université de Paris. Travaux Universitaires - Thèse nouveau doctorat. 92 PA11 2071. p.149. 1992.
61. **Rees DC, Rochette J.** A novel posttranslational mechanism converts methionine to aspartate in Hemoglobin Bristol (β 67 [E11] Val-Met \rightarrow Asp). *Blood*. 1996, Vol. 88, pp. 341-348.
62. **Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, Margaret Wilson Thompson.** Thompson and Thompson genetics in medicine.

[éd.] Alexandra Stibbe. 6e édition. s.l. : SAUNDER ELSEVEIR. 2004. p. 191. ISBN: 0 7 2160 244 4.

63. **Beuzard Y, Courvalin J, Solal M, Garel M, Rosa J, Brizard C, et al.** Structural studies of hemoglobin Saint Etienne beta92 (F8) his → GLN: a new abnormal hemoglobin with beta chains. FEBS Lett. 1972. Vol. 27, pp. 76–80.

64. **Weinstein B. I, Plaseska-Karanfilska D, Efremov G. D.** Hb Saint Etienne or Hb Istanbul (beta-92(F8)his-to-gln) found in an Argentinean (sic) family. Hemoglobin. 2000. Vol. 24, pp. 149-152.

65. **Aguinaga MP, Wright CJ, Roa PD, Terrell F, Turner EA, Houston M.** Molecular diagnosis and characterization of Hb Zurich [beta63(E7) His → Arg] carriers in a Kentucky family. Hemoglobin. March 1998. Vol. 22 , (5-6), pp. 509-15 .

66. **Giacometti GM, Brunori M, Antonini E, Di Iorio EE, Winterhalter KH.** The reaction of Hemoglobin Zurich with oxygen and carbon monoxide. J Biol Chem. 1980. Vol. 255, pp. 6160-6165.

67. **Solal MC, Labie D.** A new case of hemoglobin Genova $\alpha_2 \beta_2$ 28(B10) Leu leads to Pro. Further studies on the mechanism of instability and defective synthesis. Biochim Biophys Acta. 1973. Vol. 295, (1), pp. 67-76.

68. **David L. Rimoin, J. Michael Connor, Reed E. Pyeritz, Bruce R. Korf, [éd.].** EMERY and RIMOIN'S Principles and Practice of Medical Genetics. 5e édition. Philadelphia : CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVEIR. 2006. p. 1651. Vol. 2. ISBN: 13:978-0-443-06870-6.

69. **Donald Voet, Judith G. Voet, Guy Rousseau.** Biochimie (Hémoglobine : fonction d'une protéine dans un microsome). 2e édition. s.l. : Chapitre 10. De Boeck Université. 2005. p. 340.

70. **Dacie J, Shinton N, Gaffney P, Carell R, Lehmann H.** Hb Hammersmith (b42 (CD1) Phe → Ser). Nature . 1967. Vol. 276, pp. 663–5.

71. **COLEMAN MB, STEINBERG MH, ADAMS JG.** Hemoglobin Terre Haute arginine β 106. *J Biol Chem.* 1991. Vol. 266, pp. 5798-5800.
72. **Vetter B, Vetter B, Neu-Yilik G, Kohne E, Arnold R, Sinha P, Gaedicke G, Ivancevic V, Kulozik AE.** Dominant β -thalassaemia: a highly unstable haemoglobin is caused by a novel 6 bp deletion of the β -globin gene. [éd.] Oxford, ROYAUME-UNI Blackwell. *British journal of haematology.* 2000. Vol. 108, (1), pp. 176-181.
73. **LABIE D.** Une forme de β -thalassémie avec inclusions cellulaires, à transmission dominante. *Médecine-Sciences.* 1991. Vol. 7, pp. 388-390.
74. **Efremov GD.** Dominantly Inherited beta-Thalassaemia. *Hemoglobin.* 2007. Vol. 31, (2), pp. 193-207.
75. **Galacteros F, Loukopoulos D, Fessas P, Kister J, Arous N, Bohn B, et al.** Hemoglobin Köln occurring in association with a beta zero thalassaemia: hematologic and functional consequences. *Blood.* 1989. Vol. 74, pp. 496–500.
76. **Winterbourne C, Carell R.** Characterization of Heinz bodies in instable haemoglobin haemolytic anaemia. *Nature.* 1972. Vol. 240, pp. 150– 4.
77. **Rachmilewitz E.** Denaturation of the normal and abnormal hemoglobin molecule. *Semin Hematol.* 1974. Vol. 11, pp. 441–52.
78. **CHRISTINE C. WINTERBOURN and R. W. CARRELL.** Studies of Hemoglobin Denaturation and Heinz Body Formation in the Unstable Hemoglobins. September. *The Journal of Clinical Investigation.* 1974. Vol. 54 , pp. 678-689.
79. **Bain Barbara J.** Haemoglobinopathy Diagnosis. 2e édition. s.l. : Blackwell Publishing. 2005. pp. 220-314. ISBN: 13: 9-7814-0513-516-0.
80. **Bunn HF.** Human hemoglobins : sickle hemoglobin and other mutants. In : *The molecular basis of blood diseases.* [éd.] Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H Stamatoyannopoulos G. 3e édition. 2001. pp. 227-74.

81. **May A, Huehns ER.** The oxygen affinity of haemoglobin Hammersmith. 1975. Vol. 30, (2), pp. 185-95.
82. **ELION J., DUCROCQ R.** Le diagnostic des hémoglobinopathies en 1990. Sem. Hôp. 1991, Vol. 67, pp. 1118-1126.
83. **WAJCMAN H, LANTZ B, GIROT R.** Les maladies du globule rouge. Médecine-Sciences. 1992.
84. **J. Bardakdjian-Michau, J.-L. Dhondt, R. Ducrocq, F. Galactéros, A. Guyard, F.-X. Huchet, A. Lahary, D. Lena-Russo, P. Maboudou, M.-L. North, C. Prehu, A.-M. Soummer, M. Verschelde, H. Wajcman.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Annales de Biologie Clinique. Revue générale. Juillet 2003. Vol. 61, (4), pp. 401-9.
85. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares : Diagnostic clinique. EMC-Hématologie. 2004. Vol. 1, p. 109.
86. **Girot R.** Maladies génétiques de l'hémoglobine. Journal de Pédiatrie et de Puericulture n ° 1, pp. 10-20. 1995.
87. **Alain J. Marengo-Rowe, MD.** Structure-function relations of human hemoglobins. Proc (Bayl Univ Med Cent). July. 2006. Vol. 19, (3), pp. 239–245.
88. **J.-D. Lelièvre, F. Morinet, S. Pillet.** Maladies infectieuses : Parvovirus B19. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 8-050-I-10, pp. 3-6. 2004.
89. **Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look.** Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7e édition. s.l. : Elsevier Health Sciences (Saunders Elsevier). 2009. Vol. 1. p. 936, ISBN: 978-1-4160-3430-8.
90. **Lee-Potter JP, Deacon-Smith RA, Simpkins MJ, Kamuzora H, Lehmann H.** A new cause of haemolytic anaemia in the newborn. A description of an unstable fetal haemoglobin: F Poole, alpha2-G-gamma2 130 tryptophan yields glycine. J Clin Pathol. 1975. Vol. 28, (4), pp. 317-20.

91. **Patricia Aguilar Martinez.** Diagnostic d'une hémoglobine instable. Congrès Tuniso-français. Tunis : s.n. 6-7 Sept. 2007.
92. **Messina J, Phyliky RL, Maurtua MA, Ballester OF, Miller L, Moscinski LC, Fairbanks VF.** Thromboembolic complication of splenectomy in unstable hemoglobin disorders: Hb Olmsted, Hb Koln. *Am J Hematol* . 1997. Vol. 55, (1), pp. 53-4 .
93. **Valerie Andrieu, Olivier Dumonceau, and Marie-Jose Grange.** Priapism in a Patient With Unstable Hemoglobin: Hemoglobin Koln. *American Journal of Hematology*. 2003. Vol. 74, pp. 73–74.
94. **Wajcman H, Galacteros F.** The unstable hemoglobins : Some genetic aspects. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2002. Vol. 5, (3), pp. 3-10.
95. **Giacometti GM, Brunori M, Antonini E, Di Iorio EE, Winterhalter KH.** The reaction of Hemoglobin Zurich with oxygen and carbon monoxide. *J Biol Chem*. 1980. Vol. 255, pp. 6160-6165.
96. **Nagel RL.** Unstable hemoglobins; hemoglobins with altered O₂ affinity; Hb M. In: *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, Clinical Management*. [éd.] Forget BG, Higgs DR, et al. Steinberg MH. Cambridge University Press. 1999.
97. **Miller DR, Weed RI, Stamatoyannopoulos G, Yoshida A.** Hemoglobin Köln disease occurring as a fresh mutation: erythrocyte metabolism and survival. *Blood*. 1971. p. 38:715.
98. **Molchanova TP, Pobedimskaya DD, Huisman TH.** The differences in quantities of alpha 2- and alpha 1-globin gene variants in heterozygotes. *Br J Haematol*. 1994. Vol. 88, 2, pp. 300-6.
99. **Tuohy AM, McKie VC, Sabio H, Kutlar F, Kutlar A, Wilson JB.** Hb Hammersmith [b42(CD1)Phe → Ser]: occurrence as a de novo mutation in Black monozygotic twins with multiple congenital anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998. Vol. 20, pp. 563-566.

100. **Wajcman H, Girodon E, Promé D, North ML, Plassa F, Duwig I, Kister J, Bergerat JP, Oberling F, Lampert E, Lonsdorfer J, Goossens M, Galacteros F.** Germline mosaicism for an alanine to valine substitution at residue b140 in Hemoglobin Puttrelange, a new variant with high oxygen affinity. *Hum Genet.* 1995. Vol. 96, pp. 711-716.
101. **Wajcman H, Blouquit Y, Vasseur C, LeQuerrec A, Laniece M, Melevendi C, Rasore A, Galacteros F.** Two new human hemoglobin variants due to rare mutational events : Hb Zaire that contains a five residue repetition within the α -chain and Hb Duino that has two residues substituted in the β -chain. *Hum Genet.* 1992. Vol. 89, (6), pp. 676-680.
102. **Agence française de sécurité sanitaire et de produits de santé (afssaps).** Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD): Index par substances actives. février 2008.
103. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. 1, s.l. : ELSEVIER. EMC-Hématologie p. 110. 2004
104. **Lainey E, Boirie M, Fenneteau O.** Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques. *Rev Fr Lab.* 2009. Vol. 419, pp. 49-59.
105. **Vincent Y.T. Cheung, MBBS, FRCOG, FRCSC, Jeffrey A. Silverman, MD, FRCPC.** Hemoglobin Köln and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 30 OCTOBRE 2008. pp. 907–909.
106. **Collectif, Michel Vaubourdolle.** Biochimie Hématologie : Le moniteur des pharmacies. 3e édition. 2007. p. 787. ISBN: 978-2-915585-39-1.
107. **J. Bardakdjian-Michau, J.-L. Dhondt, R. Ducrocq, F. Galactéros, A. Guyard, F.-X. Huchet, A. Lahary, D. Lena-Russo, P. Maboudou, M.-L. North, C. Prehu, A.-M. Soummer, M. Verschelde, H. Wajcman.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Annales de Biologie Clinique. Revue générale.* Juillet 2003. Vol. 61, (4), pp. 401-9.

108. **Jean-Paul Lévy, B. Varet, J.-P. Clauvel, F. Lefrère, A. Bezeaud, M. -C. Guillin.** Hématologie et transfusion : connaissances et pratique. 2e édition. s.l. : Elsevier Masson SAS. 2008. p. 48. ISBN: 978-2-294-02135-0.
109. **Laboratoire PASTEUR CERBA.** Guide des analyses spécialisées. [éd.] Sophie Gobert Muriel Chabert. 5e édition. s.l. : Elsevier Masson. 2007. p. 513. ISBN: 978-2-84299-837-0.
110. **Collectif, Michel Vaubourdolle.** Biochimie Hématologie : Le Moniteur des Pharmacies. 3e édition. 2007. pp. 787-790. ISBN: 978-2-915585-39-1.
111. **Wajcman H, Préhu C, Bardakdjian-Michau J, Promé D, Riou J, Godart C, Mathis M, Hurtrel D, Galactéros.** Abnormal hemoglobins : laboratory methods. Hemoglobin. 2001. Vol. 6, (25), pp. 169-181.
112. **Idelson LI, Didkowsky NA, Casey R, Lorkin PA, Lehmann H.** New unstable haemoglobin (Hb Moscva, beta24 (B4) Gly leads to Asp) found in the USSR. Nature. 1974. Vol. 249, (459), pp. 768-70 .
113. **Gilbert AT, Fleming PJ, Sumner DR, Hughes WG, Holland RA, Tibben EA.** Hemoglobin Windsor or beta 11 (A8)Val → Asp: a new unstable beta-chain hemoglobin variant producing a hemolytic anemia. Hemoglobin. 1989. Vol. 13, (5), pp. 437-53 .
114. **Stratta O, Capaldi A, Rege Cambrin G, Cravetto C, Furlani C, Bertello PD, Izzo P, Izzo P, Massa E, Ricco G.** A new case of Hb Torino found in a Lebanese woman. Panminerva Med. 1983. Vol. 24, (3), pp. 227-30.
115. **Farace MG, Bank A.** Control of human hemoglobin synthesis: translation of globin chains in heterozygotes with hemoglobin Riverdale-Bronx. Biochim Biophys Acta . 1973. Vol. 312, (3), pp. 591-7.
116. **Feliu-Torres A, Eberle SE, Bragos IM, Sciuccati G, Ojeda MJ, et al.** Hb S-San Martin: a new sickling hemoglobin with two amino acid substitutions [beta6(A3) Glu → Val ; beta105 (G7) Leu → Pro] in an Argentinean family. Hemoglobin. 2010. Vol. 34, (5), pp. 500-4.

117. **Brennan SO, Shaw JG, George PM, Huisman TH.** Posttranslational modification of beta 141 Leu associated with the beta 75(E19)Leu-->Pro mutation in Hb Atlanta. *Hemoglobin*. 1993. Vol. 17, (1), pp. 1-7 .
118. **Prehu C, Mazurier E, Riou J, Kister J, Prome D, Richelme-David S, Al Jassem L, et al.** A new unstable alpha2-globin gene variant: Hb Chartres [alpha33(B14)Phe--> Ser]. *Hemoglobin*. 2003. Vol. 27, (2), pp. 111-5.
119. **Geva A, Clark JJ, Zhang Y, Popowicz A, Manning JM, Neufeld EJ.** Hemoglobin Jamaica plain--a sickling hemoglobin with reduced oxygenaffinity. *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351, (15), pp. 1532-8 .
120. **F. Cotton, F. Vertongen, B. Gulbis.** Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2006. Vol. 21, pp. 45-50.
121. **C. Blessum, J.O. Jeppsson, F. Aguzzi, H. Bernon, J. Bienvenu.** L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Annales de Biologie Clinique*. Novembre - Décembre 1999. Vol. 57, (6).
122. **Lacan P et al.** Hb Aubagne [beta64(E8) Gly → Ala]: a new unstable beta-chain variant found in a French family. *Hemoglobin*. 2002.
123. **Chow EY, Haley LP, Krikler SH, Wadsworth LD.** Hb Seattle [beta 70(E14) Ala → Asp]: a report of a second kindred in a Ukrainian family. *Hemoglobin*. 1994. Vol. 18, (3), pp. 231-4 .
124. **Kim JY, Park SS, Jung HL, Keum DH, Park H, Chang YH, Lee YJ, Cho HI.** Hb Madrid [beta115 (G17)Ala-Pro] in a Korean family with chronic hemolytic anemia. *Hemoglobin*. 2000. Vol. 24, (2), pp. 133-8.
125. **Wajcman H, Riou J, Yapo AP.** Globin chain analysis by reversed phase high performance liquid chromatography: recent developments. *Hemoglobin*. 2002. Vol. 3, (26), pp. 271-284.

126. **Henri Wajcman, Jean Riou.** Globin chain analysis : An important tool in phenotype study of hemoglobin disorders. *Clinical Biochemistry. Hemoglobin Disorders*. December 2009. Vol. 42, pp. 1802-1806.
127. **Cunningham TA, Baker F, Kobrinsky NL, Cepreganova B, Baysal E, Wilson JB, Huisman TH.** The unstable Hb Hammersmith or alpha 2 beta 2(42)(CD1)Phe → Ser observed in an Indian child; identification by HPLC and by sequence analysis of amplified DNA. *Hemoglobin*. 1992. Vol. 16, (1), pp. 19-25.
128. **Divoky V, Luhovy M, Divoka M, Melicharkova R, Pospisilova, Indrak K.** Hemoglobin Hana or alpha 2 beta 2 63 (E7) His-Asn: a new unstable hemoglobin variant with a paradoxically different clinical manifestations in smokers and non-smokers in the same family. *Vnitr Lek*. 1998. Vol. 43, (5), pp. 267-72 .
129. **Plaseska-Karanfilska, Tsoi WC, Li CK, Efremov GD.** Hb Brockton [beta138(H16)Ala → Pro] observed in a Chinese boy. *Hemoglobin*. 1998. Vol. 22, (4), pp. 397-400 .
130. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. Électrophorèse de l'hémoglobine. EMC-Hématologie. 2004. Vol. 1, p. 110.
131. **Préhu C, Riou J, Henthorn J, Wajcman H.** A NEW SILENT CHAIN VARIANT : Hb HOUNSLOW [80(EF4)Asn→Tyr]. *Balkan Journal of Medical Genetics (BJMG)*. Avril 2007. Vol. 10, (1), pp. 29–32.
132. **P. Aguilar-Martinez.** EXPLORATION DE LA PATHOLOGIE ERYTHROCYTAIRE. Module de base 1 : Hématologie. Octobre 2004. p. 7.
133. **Bender J, Reilly M, Asakura T.** Molecular stability and function of hemoglobins Hasharon (alpha(2)47 [CD5] Asp → His beta 2) and Hasharon (alpha(2)47 [CD5] Asp → His delta 2). *Hemoglobin*. 1984. Vol. 8, pp. 61–73.
134. **Carrell RW, Kay R.** A simple method for the detection of unstable hemoglobins. *Br J Haematol*. 1972. Vol. 23, pp. 615-9.

135. **V. Siguret, J.-P. Andreux.** Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. *Annales de Biologie Clinique*. Mars - Avril 1997. Vol. 55, (2), pp. 103-12.
136. **Nicole COUPRIE.** Les Hémoglobinopathies. [éd.] Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée. Formation Continue. 2000.
137. **J. Bardakdjian-Michau, J.-L. Dhondt, R. Ducrocq3, F. Galactéros1, et al.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin. Revue générale*. juillet-août 2003, Vol. 61, (4), p. 405.
138. **Wajcman H, Galacteros F.** Abnormal hemoglobin with high oxygen affinity and erythrocytes. *Hematol Cell Therapy*. 1996. Vol. 38, pp. 305-12.
139. **Patricia Aguilar Martinez.** Diagnostic d'une hémoglobine instable. Recherche de corps de Heinz. Congrès Tuniso-Français. Tunis : s.n., 6-7 Sept, 2007.
140. **Robert I. Handin, Samuel E. Lux, Thomas P. Stossel.** Blood: principles and practice of hematology. 2e édition. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 17. Vol. 1. ISBN: 0-7817-1993-3.
141. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. Examen hématologique et corps de Heinz. *EMC-Hématologie* . 2004. Vol. 1, p. 110.
142. **Laboratoire PASTEUR CERBA.** Guide des analyses spécialisées. Techniques d'étude de l'hémoglobine. [éd.] Sophie Gobert Muriel Chabert. 5e édition. s.l. : Elsevier Masson, 2007. p. 513. ISBN: 978-2-84299-837-0.
143. **Bain BJ.** Haemoglobinopathy diagnosis. 2e édition. s.l.: Oxford : Blackwell Publishing. 2006. p. 313 .
144. **Old JM Eds MH Steinberg, BG Forget, DR Higgs & RL Nagel.** DNA based diagnosis of the hemoglobin disorders. In *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge University Press. 2001. pp. 941-957.

145. **Belinda Giardine, Sjozef van Baal, Polynikis Kaimakis, Cathy Riemer, et al.** HbVar Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations : 2007 Update. Human Mutation Database in Brief. 2007. p. 6.
146. **Patricia Aguilar Martinez.** Diagnostic d'une hémoglobine instable. Diagnostic moléculaire. Congrès Tuniso-français. Tunis : s.n., 6-7 Sept. 2007.
147. **Supaporn Kradtap Hartwella, Boonraksa Srisawanga, Prachya Kongtawelertb.** Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. [éd.] Kate Grudpana Gary D. Christianc. Talanta, 15 March, 2005. Vol. 65, pp. 1149-1161.
148. **Nedjma Ameziane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril.** Principes de biologie moléculaire en biologie clinique : Principales techniques de détection des mutations. [éd.] Dragos Bobu. Paris : Elsevier Masson SAS. 2005. p. 312. ISBN: 2-84299-685-2.
149. **Nedjma Ameziane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril .** Principes de biologie moléculaire en biologie clinique : Techniques de séquençage de l'ADN. [éd.] Dragos Bobu. Paris : Elsevier Masson SAS. 2005. p. 409-410. ISBN: 2-84299-685-2.
150. **Christopoulou G, Tserga A, Patrinos GP, Papadakis MN.** Molecular characterization and diagnosis of Hb Crete [beta129(H7)Ala-->Pro]. Hemoglobin. 2005. Vol. 28, (4), pp. 339-42 .
151. **Ioannis Papassotirioua, Joanne Traeger-Synodinosb, Michael C. Mardenc, Jean Kisterc, et al.** The homozygous state for Hb Crete [h129 (H7) AlaPro] is associated with a complex phenotype including erythrocytosis and functional anemia. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2005. Vol. 34, p. 231.
152. **Thein SL, Best S, Sharpe J, Paul B, Clark DJ, Brown MJ.** Hemoglobin Chesterfield (beta 28 Leu → Arg) produces the phenotype of inclusion body beta thalassemia. Blood. 1991. Vol. 77, (12), pp. 2791-3.
153. **Hojas R, McNab-Martin P, Fairbanks VF, Hoyer JD, McCormick DJ, Kubik K.** Hemoglobin in press. 1998.

154. **Wiedermann BF, Indrak K, Wilson JB, Webber BB, Yang KG, Kutlar F, Kutlar A, Huisman TH.** Hb Saint Louis or alpha 2 beta 2 (28) (B10) Leu → Gln in a Czechoslovakian male. *Hemoglobin*. 1986. Vol. 10, (6), pp. 673-6.
155. **Hopmeier P, Binder C, Gadner H, Fischer M.** A case of the unstable Hb Genova (beta 28 Leu → Pro) in an Arab child associated with severe haemolytic anaemia and growth retardation. *Acta Haematol*. 1990. Vol. 83, (1), pp. 39-41 .
156. **Gurgey A, Altay C, Gu LH, Leonova JY, Delibalta A, Oner C, Huisman TH.** Hb Hakkari or alpha 2 beta 2 31(B13)Leu-->Arg, a severely unstable hemoglobin variant associated with numerous intra-erythroblastic inclusions and erythroid hyperplasia of the bone marrow. *Hemoglobin*. 1995. Vol. 19, (3), pp. 165-72 .
157. **Plaseska D, Jankovic L, Dimovski AJ, Milenovic D, Juricic D, Efremov GD.** Hb Yokohama [beta 31 (B13)Leu----Pro] detected as a de novo mutation in a Yugoslavian boy. *Hemoglobin*. 1991. Vol. 15, (6), pp. 469-76 .
158. **Smiley RK, Gravely ME, Wilson JB, Huisman TH.** Hemoglobin Louisville (beta 42 (CD1) phenylalanine replaced by leucine) occurring as a fresh mutation in a Canadian woman. *Hemoglobin*. 1978. Vol. 2, (1), pp. 89-90.
159. **Ogata K, Ito T, Okazaki T, Dan K, Nomura T, Nozawa Y, Kajita A.** Hemoglobin Sendagi (beta 42 Phe → Val): a new unstable hemoglobin variant having an amino acid substitution at CD1 of the beta-chain. *Hemoglobin*. 1986. Vol. 10, (5), pp. 469-81 .
160. **Cunningham TA, Baker F, Kobrinsky NL, Cepreganova B, Baysal E, Wilson JB, Huisman TH.** The unstable Hb Hammersmith or alpha 2 beta 2(42) (CD1)Phe → Ser observed in an Indian child; identification by HPLC and by sequence analysis of amplified DNA. *Hemoglobin*. 1992. Vol. 16, (1), pp. 19-25.
161. **James D Hoyer, Jason K Baxter, Anna M Moran, Kathleen S Kubic, W Christopher Ehmann.** Two unstable beta chain variants associated with beta-thalassemia: Hb Miami [beta116(G18)his → Pro], and Hb Hershey

[beta70(E14)Ala → Gly], and a second unstable Hb variant at 170: Hb Abington [beta70(E14)Ala → Pro]. Hemoglobin. 2005. Vol. 29, pp. 241-8. 0363-0269.

162. **Chow EY, Haley LP, Krikler SH, Wadsworth LD.** Hb Seattle [beta 70(E14)Ala- > Asp]: a report of a second kindred in a Ukrainian family. Hemoglobin. 1994. Vol. 18, (3), pp. 231-4 .

163. **Antonino Giambona, Margherita Vinciguerra, Cristina Passarello, Maria A. La Rosa, et al.** Co-inheritance of Hb Hershey [β 70(E14) Ala → Gly] and Hb La Pommeraiie [β 133(H11)Val→Met] in a Sicilian subject. European Journal of Haematology. May 2010. Vol. 84, pp. 453-457.

164. **Schneider RG, Hettig RA, Bilunos M, Brimhall B.** Hemoglobin. 1977. Vol. 1, p. 85.

165. **Wajcman H, Kister J, Vasseur C, Blouquit Y, Trastour JC, Cottenceau D, Galacteros F.** Structure of the EF corner favors deamidation of asparaginyl residues in hemoglobin: the example of Hb La Roche-sur-Yon [beta 81 (EF5) Leu → His]. Biochim Biophys Acta. 1992. Vol. 1138, (2), pp. 127-32 .

166. **De Weinstein BI, White JM, Wiltshire BG, Lehmann H, Bradley TB, Wohl RC, Murphy SB, Oski FA, Bunn HF.** A new unstable haemoglobin: Hb Buenos Aires, beta 85 (F1) Phe leads to Ser. Acta Haematol. 1973. Vol. 50, (6), pp. 357-63.

167. **Bird AR, Elliot TE, Wilson JB, Webber BB, Kutlar F, Kutlar A, Huisman TH.** Hb Boras or alpha 2 beta 2(88)(F4)Leu----Arg in a South African female. Hemoglobin. 1987. Vol. 11, (2), pp. 157-60 .

168. **Goncalves MS, Sonati MF, Kimura M, Arruda VR, Costa FF, Nechtman JF, Stoming TA.** Association of Hb Santa Ana [alpha 2 beta (2)88(F4)Leu- > Pro] and Hb Porto Alegre [alpha 2 beta (2)9(A6)Ser- > Cys] in a Brazilian female. Hemoglobin. 1994. Vol. 18, (3), pp. 235-9 .

169. **Hull D, Lappin TRJ, Winter PC, McHale CM, Mayne EE,.** Familial hemolytic anemia due to Hb Sabine [beta 91(F7)Leu-->Pro] identified by polymerase chain reaction. Hemoglobin. 1998. Vol. 22, (3), pp. 263-6.

170. **Waye JS, Patterson M, Eng B, Chui DH, Sher GD, Olivieri NF.** DNA diagnosis of Hb S and Hb Caribbean (alpha 2 beta 2 91 Leu-->Arg) in a Jamaican family. *Am J Hematol.* 1994. Vol. 47, (1), pp. 33-5.
171. **Harano T, Harano K, Kushida Y, Ueda S, Yoshii A, Nishinarita M.** Hb Isehara (or Hb Redondo) [beta 92 (F8) His → Asn]: an unstable variant with a proximal histidine substitution at the heme contact. *Hemoglobin .* 1991. Vol. 15, (4), pp. 279-90.
172. **Finney R, Casey R, Lehmann H, Lehmann H, Walker W, Molchanova TP, Kolodey SV, Pronina LCh, Mirgorodskaya OA, Musolyamov ACh, Abaturov LV, Huisman THJ.** Hb Newcastle: beta92 (F8) His replaced by Pro. *FEBS Lett.* 1975. Vol. 60, (2), pp. 435-8.
173. **Spivak VA, Molchanova TP, Postnikov YuV, Aseeva EA, Lutsenko IN, Tokarev YuN.** A new abnormal hemoglobin: Hb Mozhaisk beta 92(F8)His leads to Arg. *Hemoglobin.* 1982. Vol. 6, (2), pp. 169-81.
174. **de Weinstein BI, Plaseska-Karanfilska D, Efremov GD.** Hb Saint Etienne or Hb Istanbul [beta92(F8)His → Gln found in an Argentinean family [In Process Citation]. *Hemoglobin.* 2000. Vol. 24, (2), pp. 149-52.
175. **Adams JG, Przywara KP, Heller P, Shamsuddin M.** Hemoglobin J Altgeld Gardens. A hemoglobin variant with a substitution of the proximal histidine of the beta-chain. *Hemoglobin.* 1978. Vol. 2, (5), pp. 403-15.
176. **Hutt PJ, Pisciotta AV, Fairbanks VF, Thibodeau SN, Green MM.** DNA sequence analysis proves Hb M-Milwaukee-2 is due to beta-globin gene codon 92 (CAC-->TAC), the presumed mutation of Hb M-Hyde Park and Hb M-Akita. *Hemoglobin.* 1998. Vol. 22, (1), pp. 1-10.
177. **Harano K, Harano T, Shibata S, Ueda S, Mori H, Seki M.** Hb Okazaki [beta 93(F8) Cys → Arg], a new hemoglobin variant with increased oxygen affinity and instability. *FEBS Lett.* 1984. Vol. 173, (1), pp. 45-7.
178. **Ohba Y.** Unstable hemoglobins. *Hemoglobin.* 1990. Vol. 14, (4), pp. 353-88.

179. **Wajcman H, Behnken LJ, Riou J, Galacteros F.** Abstract 258. *Br J Haematol.* 1994. Vol. 87, (Suppl. 1), p. 66.
180. **Cepreganova B, Wilson JB, Huisman TH, Hume HA.** Hb Nottingham or alpha 2 beta 2(98)(FG5)Val → Gly observed as a de novo mutation in a Canadian child. *Hemoglobin.* 1992. Vol. 16, (1), pp. 77-9.
181. **Lacan P, Aubry M, Francina A, Couprie N, Dementhon L, Becchi M.** *Hemoglobin* in press. 1998.
182. **Ishiguro K, Ohba Y, Hattori Y, Miyaji T, Oshida Y, Tachinami T, Takabatake S, Nakaizumi K.** Hemoglobin Kansas in a Japanese family. *Hemoglobin.* 1983. Vol. 7, (6), pp. 573-9.
183. **Nagel RL, Lynfield J, Johnson J, Landau L, Bookchin RM, Harris MB.** Hemoglobin Beth Israel. A mutant causing clinically apparent cyanosis. *N Engl J Med,* 1976, Vol. 295, (3), pp. 125-30.
184. **Harano T, Harano K, Kawasaki R, Kawakami K.** Hb Toranomom [beta 112(G14)Cys → Trp]: a new unstable electrophoretically silent hemoglobin. *Hemoglobin.* 1996. Vol. 20, (4), pp. 361-9.
185. **Brennan SO, Potter HC, Kubala LM, Carnoutsos SA, Carnoutsos SA, Ferguson MM.** Hb Canterbury [beta112(G14)Cys-->Phe]: a new, mildly unstable variant. *Hemoglobin.* 2002. Vol. 26, (1), pp. 67-9.
186. **Baiget M, Gomez, Pereira C, Jue DL, Johnson MH, McGuffey JE, Moo-Penn WF.** A case of hemoglobin Indianapolis [beta 112(G14) Cys→Arg] in an individual from Cordoba, Spain. *Hemoglobin.* 1986. Vol. 10, (5), pp. 483-94.
187. **Christopoulou G, Tserga A, Patrinos GP, Papadakis MN.** Molecular characterization and diagnosis of Hb Crete[beta129(H7)Ala-->Pro]. *Hemoglobin.* 2005. Vol. 28, (4), pp. 339-42 .
188. **Merault G, Keclard L, Garin J, Poyart C, Blouquit Y, Arous N, Galacteros F, Feingold J, Rosa J.** Hemoglobin La Desirade alpha A2 beta 2

129 (H7) Ala → Val: a new unstable hemoglobin. Hemoglobin . 1986. Vol. 10, (6), pp. 593-605 .

189. **Curuk MA, Kutlar A, Huisman TH.** Hb Shelby [alpha 2 beta 2(131)(H9)Gln → Lys]-beta zero-thalassemia [codon 15 (TGG → TGA)] identified by DNA sequencing. Hemoglobin. 1992. Vol. 16, (5), pp. 417-9.

190. **Zeng YT, Ren ZR, Chen MJ, Zhao JQ, Qiu XK, Huang SZ.** A new unstable haemoglobin variant: Hb Shanghai [beta 131(H9)Gln → Pro] found in China. Br J Haematol. 1987. Vol. 67, (2), pp. 221-3.

191. **D. Labie, J. Elion.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2. 2005. p. 222.

192. **Martinez, Patricia Aguilar.** Diagnostic d'une hémoglobine instable. Diagnostic différentiel. Tunis : s.n. Congrès Tuniso-français. 6-7 Sept. 2007.

193. **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. Traitement. EMC-Hématologie . 2004. Vol. 1 , pp. 110–111.

194. **Patricia Aguilar Martinez.** Diagnostic d'une hémoglobine instable. Traitement. Tunis : s.n. Congrès Tuniso-français. 6-7 Sept. 2007.

195. **David L. Rimoïn, J. Michael Connor, Reed E. Pyeritz, Bruce R. KORF, [éd.].** EMERY and RIMOIN'S Principles and Practice of Medical Genetics. 5e édition. Philadelphia : CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVEIR. 2006. p. 1652-1653. Vol. 2. ISBN: 13:978-0-443-06870-6.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيمة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



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.*



هيموغلوبينات غير مستقرة : من الفيزيولوجيا المرضية

إلى العلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : ياسين زاهر
المزاداد في 7 يوليوز 1983 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : هيموغلوبينات الإنسان الغير مستقرة – أجسام هاينز – الفيزيولوجيا المرضية – التشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: أمال تهيمو

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي