

UNIVERSITÉ MOHAMMED V - Souissi

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT -

ANNÉE: 2014

THÈSE N°: 57

**Hémoglobinoses C : Étude de Cohorte réalisée au
Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital
Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) - Rabat**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle CHABI ILOUGBADE O. T. Tatiana

Née le 20 Septembre 1989 à Cotonou (BÉNIN)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Hémoglobine C - Hémoglobinopathie - Diagnostic biologique -
Conseil génétique.

JURY

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mme. Z. OUZZIF

Professeur de Biochimie

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

Mr. K. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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



DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed
Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopéd
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie



Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie



Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologi
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie



Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie



Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie



Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopé
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

DÉDICACES

À mes très chers parents



Je ne saurais vous remercier suffisamment, quant aux sacrifices et au dévouement que vous avez consacrés à mon éducation et mes études. Les mots aussi expressifs soient-ils, restent faibles pour vous exprimer ma gratitude hautement profonde. Puisse Dieu vous exaucer de santé, de prospérité, de bien-être, et vous octroyer une longue vie.

✚ *Maman chérie, tu es mon modèle de vie : une femme de foi, une femme forte, une femme de caractère. Tu as consacré le meilleur de toi-même à l'éducation et à la réussite de tes enfants. Ce travail n'aurait vu le jour sans tes prières et tes encouragements. Aussi, en ce jour mémorable, je te témoigne ma vive reconnaissance et ma fierté de t'avoir comme mère. Sois rassurée chère maman, de mon indéfectible attachement, et du fait que je n'oublierais jamais tes peines, tes privations, tes sacrifices. Puisse le Très-Haut me permettre de me réaliser et de te combler à mon tour.*

✚ *Cher papa, tu m'as toujours encouragé dans la voie des études et tes conseils ont à chaque instant guidé mes pas vers la réussite. Tu m'as inculqué de façon très rigoureuse l'amour du travail bien fait ; et c'est ainsi que je suis devenue la femme exigeante que je suis aujourd'hui. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci pour tout ce que tu as fait et feras encore pour moi. Que Dieu t'accorde santé et longévité et qu'il m'aide à accomplir pleinement mes devoirs envers toi.*



À mes sœurs et à mes frères

✚ *À toi Christelle partie trop tôt. Je sais que de là-haut tu veilles sur moi, et je t'en remercie. Je voulais au tout départ travailler sur un sujet portant sur la drépanocytose, mais je n'ai pu le faire. Sache que je pense très souvent à toi et que je t'aime. J'aurais préféré te l'avoir dit de ton vivant. Puisse la lumière et la grâce de Dieu, te recouvrir pour l'éternité.*

✚ *À toi Modukpè, pour tes nombreux conseils et ton soutien en toutes choses. J'ai longtemps voulu te ressembler, être plus « pétillante » mais on est ce qu'on est, et c'est ce qui fait notre richesse sur terre. Que Dieu te bénisse ainsi que ta petite famille (clin d'œil à ma petite nièce A. K.), qu'il t'accorde stabilité professionnelle et financière, et plein épanouissement.*

✚ *À toi Rodolphe, tu as l'avenir devant de toi. Que cette année voit ta réussite au baccalauréat avec la mention « Bien » ou mieux. Et que le Tout-Puissant t'éclaire dans le choix de ta carrière de vie. Qu'il te donne de vivre de très belles expériences et d'être heureux et épanoui.*

✚ *À Kola et Eyitayo que je n'ai jamais connus, je suis certaine que la demeure de l'Éternel est vôtre, et que vous jouissez à jamais de sa lumière.*

REMERCIEMENTS





A Notre Maître et Président de Jury

Monsieur Mohamed ADNAOUI

C'est avec une profonde gratitude et une immense joie que nous avons reçu votre acceptation à présider ce jury de thèse malgré toutes les occupations liées à votre poste de doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Vous nous faites un grand honneur et nous y sommes très sensibles.

Nous souhaitons que ce travail soit pour vous l'expression de notre plus profond respect et de notre admiration devant vos qualités humaines et vos compétences professionnelles.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et vous adressons ici, cher maître, notre vive reconnaissance.

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Madame ZOÛRA OÛZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

HMIMV-RABAT



Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous vous remercions pour la confiance que vous avez placée en nous, la liberté que vous nous avez laissée et vous assurons que ce travail n'aurait pu aboutir sans vos précieuses indications et vos judicieuses corrections.

Durant la courte période où nous vous avons côtoyée, nous avons été impressionnées par votre amour du travail bien fait, vos qualités humaines et scientifiques. Votre rigueur et votre désir permanent de perfectionnement dans tout travail ont forcé notre admiration.

Vous avez su trouver la disponibilité pour faire aboutir ce travail. Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici toute notre gratitude ainsi que notre profond respect.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur K, DOGHMI

*C'est un privilège et un grand honneur pour nous de vous avoir dans
notre jury de thèse.*

*Votre amabilité et votre accueil chaleureux n'ont pas manqué de nous
toucher. Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble
idéal. Et l'immense travail que vous accomplissez au niveau de
l'HMIMV nous impressionne grandement.*

*Nous tenons ici à vous adresser nos remerciements quant à la
collaboration qu'entretient le service d'Hématologie Clinique avec le
laboratoire de Biochimie.*

*Recevez ici l'expression de notre reconnaissance et, veuillez accepter
cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame N. MESSAOUDI

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi notre jury de thèse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir sont des qualités que nous vous envions fortement.

Nous vous exprimons ici notre admiration quant à l'immense travail que vous abattez au Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV, spécialement dans le cadre du diagnostic des hémoglobinopathies. Votre collaboration avec le Laboratoire de Biochimie est absolument primordiale.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Veillez recevoir ici l'expression de notre respectueuse considération.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur K, ENNIBI

C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi ce jury de thèse. Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.

Votre chaleureux accueil n'a pas manqué de nous toucher.

Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.

Veillez accepter ici, cher maître, l'assurance de notre estime et l'expression de notre profonde reconnaissance.



A Mr Abdellatifi Mohamed

Biologiste Directeur du Laboratoire Ibn Sina

Nous tenons à vous adresser nos remerciements les plus sincères pour votre fructueuse collaboration avec le Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV dans le cadre du diagnostic génotypique des hémoglobinopathies.

Vos qualités humaines, votre sens du devoir, vos connaissances et vos compétences professionnelles ont suscité en nous une profonde admiration.

Veillez trouver ici, l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre profonde considération.



A M^{lle} Nadia OU-KHEDA

Pharmacien Interne du CHU-Rabat

Nous tenons à vous remercier infiniment quant à l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la réalisation de ce travail.

Votre gentillesse, votre disponibilité ainsi que vos compétences nous ont énormément marquées.

Ce travail n'aurait indéniablement pu voir le jour sans votre concours. Aussi, veuillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.



A Toute l'équipe du Laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV (Pharmaciens, officiers, techniciens et résidents)

Ce travail n'aurait pu se faire sans votre contribution, selon leurs diverses compétences, à la réalisation des examens biochimiques, inclus dans l'étude de l'hémoglobine, leur validation technique et biologique ainsi qu'au renseignement des fiches d'exploitation.

Nous vous adressons ici nos sincères remerciements et vous dédions le fruit de notre travail.

A Mme Asmaa BIAZ, Mr Morad, Mme Amina, Mr le Major de service, Pr Dami, Jafaar et Hassan (résidents), nous disons un spécial merci.



**LISTE DES ABRÉVIATIONS
ET LEXIQUE**

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A/C	Hétérozygote sain A/C
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ala	Alanine
Asn	Acide aspartique
β^C	Mutation à l'origine de l'hémoglobine C
β^S	Mutation à l'origine de l'hémoglobine S
C/β^+-thal	Hétérozygote composite C/ β^+ -thalassémie
C/C	Homozygote C/C
C/O-Arab	Hétérozygote composite C/O-Arab
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CLHP	Chromatographie Liquide Haute performance
CVO	Crise vaso-occlusive
Cys	Cystéine
2,3 DPG	2,3-di-phosphoglycérate
dL	Décilitre
EDTA	Ethylène-diamine-tétra-acétate
FIV	Fécondation In Vitro
fl	Femtolitre (1fl = 10 ⁻¹⁵ L)
g	Gramme
G/L	Giga/Litre
Glu :	Acide glutamique
GR	Globule Rouge
Hb	Hémoglobine

LISTE DES ABRÉVIATIONS (SUITE)

HbP	Hémoglobinopathie
HMIMV	Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
Hpt	Haptoglobine
Lys	Lysine
mL	Millilitre
nm	Nanomètre
NFS	Numération formule sanguine
NR	Non Réalisé
PCR	Polymerase Chain Reaction
pg	Picogramme
pH	Potentiel d'hydrogène ($-\log H^+$)
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
tR	Temps de rétention
VGM	Volume Globulaire Moyen
μL	Microlitre
μm	Micromètre
L	Litre

LEXIQUE

Acide désoxyribonucléique (ADN)	Acide nucléique caractéristique des chromosomes et constitué de deux brins (enroulés en double hélice) formés chacun d'une succession de nucléotides. C'est le support de l'information génétique héréditaire.
Amplicon	Fragment d'ADN amplifié par PCR (Réaction en chaîne par polymérase).
Anisocytose	Inégalité anormale des diamètres des différentes hématies.
Anisopoïkilocytose	Variation de diamètre et de forme des hématies.
Asthénie	Etat de faiblesse générale caractérisé par une diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme, non consécutive au travail ou à l'effort et ne disparaissant pas avec le repos.
Cellule cible	Globule rouge dans lequel l'hémoglobine n'est pas répartie de façon homogène, mais forme des anneaux concentriques.
Chromoprotéine	Protéine associée à un groupement prosthétique coloré, souvent de type métallifère.
Cluster	Ensemble de gènes appartenant à la même famille, groupés les uns derrière les autres au niveau d'une même région chromosomique et codant pour une protéine identique ou similaire.
Codon	Séquence de trois bases nucléotidiques dans la molécule d'un acide nucléique (ADN ou ARN).
Délétion	Mutation génétique caractérisée par la perte d'un fragment d'ADN sur un chromosome)
Drépanocyte	Hématie de forme allongée, classiquement en forme de faucille ou de croissant (hématie falciforme).

LEXIQUE (SUITE 1)

Électroendosmose	Courant liquidien (de l'anode vers la cathode) lié à la migration électrophorétique.
Érythroblastopénie	Anomalie sanguine caractérisée par la diminution ou la disparition des érythroblastes (cellules de la moelle osseuse spécialisées dans la synthèse de l'hémoglobine) et entraînant une anémie.
Exon	Partie codante du gène qui détermine la structure d'une protéine. Il correspond aux fragments d'ARN primaire retrouvés dans l'ARN cytoplasmique après épissage.
Gène	Structure nucléotidique (portion d'ADN) portant l'information génétique. Il conditionne la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.
Génotype	Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype (ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu). Il correspond à la composition allélique de tous les gènes de cet individu.
Hétérozygote	Se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont différentes.
Hétérozygote composite	Individu possédant deux allèles mutés au même locus.
Homozygote	Individu possédant deux copies identiques d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire).

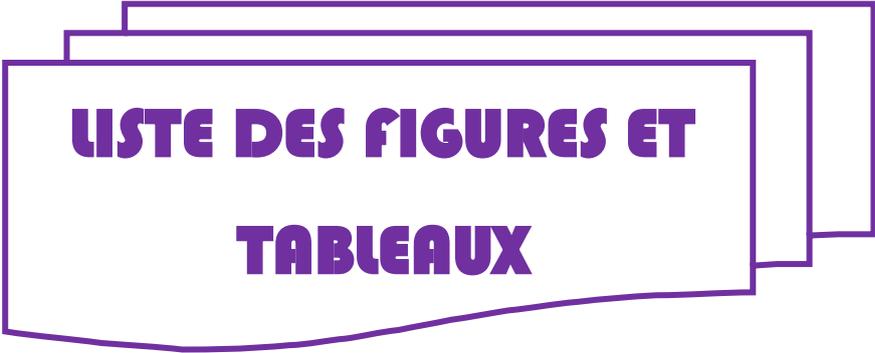
LEXIQUE (SUITE 2)

Intron	Fraction d'ADN présente dans un gène, intercalée entre les exons et dépourvue d'information relative à la synthèse d'une protéine (non codante). Il ne se retrouve pas dans l'ARN cytoplasmique après épissage.
Maladie monogénique	Maladie génétique qui est due à la présence d'une ou plusieurs mutations au sein d'un seul gène.
Microcytose	Diminution de la taille des globules rouges
Microsphérocyte	Hématie de forme sphérocytaire (sphérique) anormale ayant l'aspect d'une petite bille. Sa coloration est foncée et homogène.
Mutation	Modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère préexistant ou l'apparition d'un caractère nouveau.
Mutation ponctuelle	Mutation de structure portant sur une seule base (substitution d'une base par une autre). On distingue deux classes de mutations ponctuelles celles ne modifiant qu'un seul codon et celles qui modifient le cadre de lecture.
Poïkilocytose	Variation de forme des hématies avec association de nombreux aspects morphologiques différents.
Pseudo-gène	Désigne un gène inactif au sein d'un génome, du fait d'altérations génétiques le rendant non-fonctionnel et donc incapable de conduire à l'expression d'une protéine
Priapisme	Erection prolongée. Elle est inappropriée devient rapidement douloureuse.
Schizocyte	Fragments d'hématies irréguliers de taille et de forme variables.

LEXIQUE (SUITE 3)

Syndrome anémique	Ensemble des symptômes cliniques d'une anémie (pâleur, asthénie, signes cardio-vasculaires, manifestations neurologiques [lipothymies, vertiges, céphalées] et fièvre).
Splénomégalie	Augmentation du volume de la rate.
Substitution	Mutation résultant du remplacement d'un (ou plusieurs) nucléotides par un autre (ou plusieurs autres) nucléotide comportant une base azotée différente.
Variant	Hémoglobine structurellement anormale/ pathologique.

Références : Larousse



**LISTE DES FIGURES ET
TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Automate Beckman® de la société Coulter (Laboratoire d'Hématologie, HMIMV)	12
Figure 2	Automate Hydrasys® de Sebia (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	13
Figure 3	Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin (Hydrasys®)	14
Figure 4	Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin	15
Figure 5	Automate Capillarys® de Sebia (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	16
Figure 6	Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	17
Figure 7	Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents en électrophorèse de l'Hb à pH acide (pH 6,2)	19
Figure 8	Exemples de profils en CPLH sur colonne échangeuse de cations (Programme β -thal short, Bio-Rad®)	20
Figure 9	Intervalles de rétention prédéfinis pour le Variant II de Bio-Rad	21
Figure 10	Pics obtenus en électrophorèse capillaire	25
Figure 11	Pics obtenus en électrophorèse sur gel d'agarose	26

LISTE DES FIGURES (SUITE 1)

Figure 12	Répartition des cas d'hémoglobine C selon le service prescripteur	28
Figure 13	Répartition géographique des cas d'hémoglobine C	29
Figure 14	Répartition de la population selon le sexe	30
Figure 15	Répartition de la population selon l'âge	31
Figure 16	Motifs prescription de l'étude de l'hémoglobine dans la présente série	33
Figure 17	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (a) et acide (a') dans le groupe étiologique A/C	36
Figure 18	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (b) et acide (b') dans le groupe étiologique C/C	38
Figure 19	Profil électrophorétique de l'Hb dans le groupe étiologique S/C	41
Figure 20	Profil électrophorétique des Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique C/ β^+ -thal.	42
Figure 21	Photo-lame objectivant des hématies cibles	43
Figure 22	Photo-lame présentant l'hypochromie et la microcytose	43
Figure 23	Photo-lame objectivant de rares drépanocytes dans le groupe étiologique S/C	43
Figure 24	Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose	43
Figure 25	Structure (tétramérique) de l'hémoglobine	46

LISTE DES FIGURES (SUITE 2)

Figure 26	Synthèse des chaînes de globine au cours du développement ontogénique	48
Figure 27	Structure des gènes de globine	51
Figure 28	Transmission autosomique récessive de l'Hb C	58
Figure 29	Distribution globale des enquêtes sur l'Hb C	61
Figure 30	Distribution de l'Hb C au Nord-ouest de l'Afrique	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Répartition des cas d'hémoglobino­se C selon le service prescripteur	28
Tableau II	Répartition des cas d'hémoglobino­se C selon l'origine géographique	29
Tableau III	Répartition des cas d'hémoglobino­se C selon le sexe	30
Tableau IV	Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge	31
Tableau V	Signes révélateurs de l'hémoglobino­se C dans la présente étude	32
Tableau VI	Profil clinico-biologique de l'hémoglobino­se C dans les différents groupes étiologiques	34
Tableau VII	Résultats des paramètres hématologiques de l'hémoglobino­se A/C	35
Tableau VIII	Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobino­se A/C	35
Tableau IX	Résultats des paramètres hématologiques de l'hémoglobino­se C/C	36
Tableau X	Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobino­se C/C	37
Tableau XI	Résultats des paramètres hématologiques dans les formes d'hémoglobino­se S/C, C/OArab et C/ β^+ -thal	39

LISTE DES TABLEAUX (SUITE)

Tableau XII	Résultats des paramètres biochimiques dans les formes de l'hémoglobine S/C, C/OArab et C/ β^+ -thal	40
Tableau XIII	Formules moléculaires des hémoglobines humaines	50



SOMMAIRE

INTRODUCTION / OBJECTIFS	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
I. MATÉRIELS	6
I.1. Patients inclus	6
I.2. Caractéristiques étudiées	6
II. MÉTHODES	7
II.1. Circonstances d'étude de l'hémoglobine au laboratoire	7
II.2. Phase pré-analytique	9
II.2.1. Fiche d'exploitation	10
II.2.2. Prélèvements	10
II.3. Explorations biologiques	11
II.3.1. Techniques de diagnostic phénotypique	11
II.3.1.1. <i>Bilan hématologique</i>	11
II.3.1.2. <i>Examens biochimiques</i>	13
II.3.1.2.1. <i>Electrophorèse de l'hémoglobine</i>	13
II.3.1.2.2. <i>Technique chromatographique (CLHP)</i>	19
II.3.1.2.3. <i>Autres examens biochimiques</i>	21
II.3.2. Techniques de diagnostic génotypique	22
II.4. Phase post analytique	23
II.4.1. Bases adoptées pour l'interprétation des résultats	23
II.4.2. Analyse et traitement des données	26
RÉSULTATS	27

I. ASPECT ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE L'HÉMOGLOBINOSE C	28
I.1. Répartition de l'hémoglobinose C	28
I.1.1. Selon le service prescripteur	28
I.1.2. Selon l'origine géographique	29
I.1.3. Selon le sexe	30
I.1.4. Selon l'âge	31
I.1.5. Selon les motifs de prescription de l'étude de l'Hb	32
II. TABLEAUX BIOLOGIQUES DE L'HÉMOGLOBINOSE C	33
II.1. Forme hétérozygote	34
II.2. Forme homozygote	36
II.3. Formes hétérozygotes composites	38
DISCUSSION	44
I. RAPPELS	45
I.1. Hémoglobine normale	45
I.1.1. Définition	45
I.1.2. Structure	45
I.1.3. Fonction	46
I.1.4. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines	47
I.1.5. Les gènes de globine	50
I.1.5.1. Structure des gènes de globine	50
I.1.5.2. Localisation et organisation des gènes de globine	51
I.2. Hémoglobinopathies	52

I.2.1. Hémoglobinopathies qualitatives ou structurales	52
I.2.2. Hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies	54
I.2.3. Bases moléculaires des hémoglobinoses	55
II. DISCUSSION DE LA PRÉSENTE ÉTUDE	57
II.1. Définition, pathogénie et distribution de l'hémoglobine C	57
II.1.1. Définition	57
II.1.2. Pathogénie	57
II.1.3. Distribution et incidence	61
II.2. Propriétés physicochimiques et physiopathologie de l'Hb C	64
II.2.1. Propriétés physicochimiques de l'hémoglobine C	64
II.2.2. Physiopathologie de l'hémoglobinosose C	65
II.3. Tableaux cliniques et biologiques de l'hémoglobinosose C	67
II.3.1. Forme hétérozygote	68
II.3.2. Forme homozygote	69
II.3.3. Forme hétérozygote composite	71
III. CONSEIL GÉNÉTIQUE	76
LIMITES DE L'ÉTUDE	79
CONCLUSION	81
ANNEXES	
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
RÉSUMÉS	

INTRODUCTION / OBJECTIFS

L'hémoglobine (Hb) est une protéine tétramérique, constituée de deux chaînes alpha et deux chaînes non alpha, les quatre protomères étant identiques deux à deux [1]. Elle est présente dans les globules rouges à une concentration élevée, variable selon les espèces, et sa fonction essentielle est d'assurer le transport d'oxygène vers les tissus [2].

Comme toutes les protéines, les chaînes de l'hémoglobine sont codées par des gènes situés sur les chromosomes et susceptibles d'être affectées dans leur structure comme dans leur synthèse par des mutations, c'est-à-dire des modifications brusques et permanentes du matériel héréditaire.

Les conséquences pathologiques d'un événement mutationnel sur les gènes qui codent pour les chaînes de l'hémoglobine, les hémoglobinopathies, sont habituellement de deux types : elles peuvent affecter soit la structure de l'hémoglobine (et aussi sa fonction), soit les mécanismes de sa synthèse. Dans le premier cas on parle d'hémoglobinose, dans le deuxième cas on parle de thalassémie. Il existe aussi des anomalies mixtes et des associations. [3]

Avec approximativement 7% de porteurs dans la population mondiale, les hémoglobinopathies sont les *maladies monogéniques les plus répandues dans le monde* [4, 5]. Bien qu'elles touchent à l'origine les populations du pourtour méditerranéen, d'Afrique, d'Inde et d'Asie du Sud-Est, leur distribution tend à devenir mondiale du fait des mouvements de population qui ont eu lieu vers l'Amérique du Nord et du Sud puis, plus récemment, vers l'Europe du Nord-Ouest [4, 5, 6]. Ces mouvements ont été assez importants, quantitativement, pour modifier les données épidémiologiques de ces affections génétiques. Actuellement, les hémoglobinopathies constituent un *véritable problème de*

santé publique [4, 5, 7]. On estime qu'il naît chaque année dans le monde, et en majorité dans les pays à revenu faible ou moyen, plus de 300.000 enfants présentant une forme grave d'hémoglobinopathie [8]. Environ 3,4 % de décès sont enregistrés chez les moins de 5 ans. L'épidémiologie de ces maladies reste mal connue au Maroc. L'OMS y estime toutefois le taux des porteurs à **6,5%** [9].

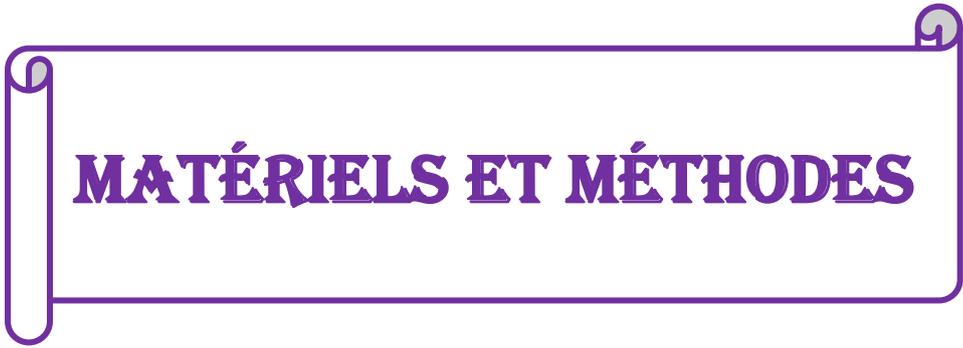
Plus de 1500 variants d'hémoglobines anormales ont été répertoriés à l'heure actuelle [10]. Mais seuls un tiers d'entre eux ont des répercussions cliniques, la mutation intervenant dans une zone critique pour le fonctionnement de la molécule [11,12]. Parmi ces variants, les mieux connus sont l'hémoglobine S (Hb S) à l'origine de drépanocytose, l'hémoglobine C (Hb C) et l'hémoglobine E (Hb E). Toutefois, une majorité des variantes est asymptomatique et reste de ce fait de découverte fortuite.

L'hémoglobine C est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée après l'hémoglobine S [13]. Étant présente dans des régions où l'Hb S est elle-même répandue, la coexistence des deux variants chez le même individu ne doit guère étonner ; c'est d'ailleurs en association avec l'Hb S que l'Hb C est réellement pathogène [14]. L'Hb C est aujourd'hui très répandue et il est largement assumé qu'elle s'est étendue à sa distribution actuelle à partir d'une origine unique en Afrique occidentale, bien qu'une origine indépendante en Asie du Sud-Est ait été suggérée. Sa distribution actuelle est mal documentée, pourtant ces informations sont nécessaires pour évaluer sa contribution à la santé publique croissante et à la charge économique des hémoglobinopathies [15]. En effet, la plupart des publications existantes sur les cas de cette hémoglobinopathie remontent à

l'époque de la découverte de l'Hb C dans les années 1950 et s'étendent un peu plus au-delà des années 1980 [16]. Contrairement à sa sœur la drépanocytose, star des publications car plus pathologique, l'hémoglobinoase C manque, de données actualisées.

Le Maroc, de par sa situation géographique et les origines ethniques de sa population, est une région de prédilection des désordres de l'hémoglobine. Les mariages consanguins bien encrés dans sa tradition, favorisent des complications cliniques plus ou moins sévères dans les familles à risque [17]. Il n'existe cependant à ce jour aucun registre relatif au report des cas d'hémoglobinopathies au Maroc. Les cas reportés dans la littérature demeurent sporadiques. La série de cas d'hémoglobinoase C, objet de la présente étude, semble la première rapportée à l'échelle nationale. C'est du moins ce que révèlent nos infructueuses démarches de recherche au niveau des divers centres de documentation de la ville de Rabat,

Dans le présent travail, nous rapportons les cas d'hémoglobinoase C colligés au cours de ces onze dernières années au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) à Rabat. Nous présenterons, dans un premier temps, la démarche diagnostique adoptée au laboratoire puis les résultats de la présente étude. Ensuite, nous discuterons des particularités notées, par rapport aux données de la littérature. Enfin nous soulignerons l'intérêt dans ce contexte du conseil génétique, outil incontournable dans la prévention de ce type de pathologie.



MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. MATÉRIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 40 cas d'hémoglobinoase C colligés au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV de Rabat sur une période d'environ 11 ans (depuis Juillet 2003 jusqu'à Mai 2014), et pour lesquels un dossier médical est exploitable.

I.1. Patients inclus

Le registre de l'unité « Electrophorèse/Immunotypage » du laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV, a été utilisé pour collecter les cas d'hémoglobinoase C.

Les patients constituant cette cohorte, ont été adressés au laboratoire, par divers services de l'HMIMV ou encore par des services privés, dans le cadre de leur suivi médical systématique, pour étude de l'hémoglobine. Ces patients ont été pris en charge à l'occasion d'une simple consultation ou d'une hospitalisation.

Nous devons signaler que, pour mener à bien cette étude, seuls les dossiers médicaux archivés et les fiches d'exploitation dûment renseignées ont été exploités.

I.2. Caractéristiques étudiés

L'analyse du dossier médical de chaque patient a fourni de nombreux renseignements, notamment :

- les données démographiques (âge, sexe, origine géographique/ethnique, situation familiale...),
- les antécédents médicaux (circonstances de diagnostic, antécédents familiaux, pathologies associées...),
- l'état de santé à l'inclusion,
- l'examen clinique (motifs de consultation),
- les examens biologiques (examens biochimiques, NFS+/- frottis, ferritine, CRP, HPT dans certains cas).

II. MÉTHODES

L'exploration adéquate des hémoglobinopathies requiert une étude phénotypique, à laquelle se trouve très souvent associée une analyse génotypique en vue de confirmer le diagnostic.

II.1. Circonstances d'étude de l'hémoglobine au laboratoire

Une anomalie de l'hémoglobine peut être recherchée [12,18] dans diverses situations :

📍 devant des signes clinico-biologiques :

↳ le plus souvent un syndrome anémique (par extension devant une pâleur, un ictère, une asthénie, un essoufflement), ou encore des signes d'hémolyse notamment une splénomégalie,

↳ plus rarement une cyanose ou une polyglobulie (par extension devant des céphalées, des acouphènes, des vertiges).

- Ⓜ en raison de la constatation d'éléments purement biologiques comme une hémolyse, une microcytose, une hypochromie, une pseudo-polyglobulie ou encore la présence de cellules particulières (cellules cibles par exemple) identifiées à l'étude du frottis sanguin,
- Ⓜ lors d'une enquête familiale,
- Ⓜ lors d'un dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique subsaharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient). L'HMIMV reçoit, en effet, très fréquemment des patients venus de nombreux pays dont la majorité est étiquetée à risque pour ce type de pathologie. L'intérêt se justifie particulièrement chez la femme enceinte et lors de tout bilan préopératoire.
- Ⓜ Les hémoglobines anormales peuvent être également découvertes de manière incidente, fortuite, au cours de la réalisation d'une électrophorèse de l'Hb ou d'un dosage de l'Hb A_{1c} demandé dans le cadre du suivi du diabète sucré. [19]
- Ⓜ Des fois, c'est dans le cadre d'un bilan d'aptitude qu'une anomalie de l'Hb est détectée.
- Ⓜ La recherche d'une hémoglobine anormale peut être également demandée devant un syndrome douloureux osseux, abdominal. [18, 20]

II.2. Phase pré-analytique

II.2.1. Fiche d'exploitation

L'identification adéquate d'une anomalie de l'hémoglobine suppose de disposer de renseignements précis accompagnant la demande d'examens [21].

C'est ainsi qu'au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV, une fiche d'exploitation (*cf. annexe 1*) a été renseignée pour les patients inclus dans cette étude. Elle mentionne :

- l'identité univoque du patient (nom, prénom, sexe, date de naissance, origine géographique / ethnique) ;
- le nom ou tout autre moyen d'identification unique du médecin ou de la personne ayant fait la prescription, ainsi que son adresse ;
- la nature des analyses prescrites ;
- les renseignements cliniques (motifs d'hospitalisation, signes cliniques, antécédents pathologiques, antécédents familiaux, notion de consanguinité dans le couple) ;
- les traitements (notion de transfusion récente ou de traitement par un inducteur de l'Hb F comme l'érythropoïétine ou l'hydroxyurée) ;
- les résultats des examens biologiques réalisés, notamment :
 - l'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin et/ou à pH acide,

- la technique chromatographique (CPLH) lorsque cet examen était pratiqué,
- le bilan hématologique :
 - ✓ numération formule sanguine (NFS) avec indices érythrocytaires (VGM, TCMH...) en vue de déterminer s'il y a une anémie et de caractériser sa nature (hypochrome ?, microcytaire ?) régénérative ou non ? (Taux de réticulocyte).
 - ✓ frottis sanguin pour noter les anomalies morphologiques des érythrocytes (anisopoïkilocytose, cellules cible).
- le bilan biochimique complémentaire : bilan martial (ferritine complétée par la CRP) pour éliminer une carence en fer, paramètres biochimiques de l'hémolyse (Haptoglobine, bilirubine, LDH), lorsqu'ils étaient réalisés.

➤ Le résultat après interprétation : il s'agit du diagnostic étiologique.

II.2.2. Prélèvements [18,20]

Pour chacun des patients inclus dans la présente étude, les prélèvements sanguins utilisés sont des échantillons de sang total recueillis sur EDTA.

La date de prélèvement, l'identification du patient et sa date de naissance sont mentionnés sur les tubes. On dénombre au total :

- **Deux tubes EDTA (bouchon violet)** : l'un est adressé au service d'hématologie pour hémogramme et étude du frottis sanguin ; l'autre est

utilisé au laboratoire de biochimie pour explorations biochimiques et étude de l'hémoglobine (électrophorèse aux pH alcalin et acide, analyse chromatographique).

- *Un tube sec (bouchon rouge)* : pour le bilan martial, CRP, LDH, bilirubine, haptoglobine lorsque ces examens ont été réalisés.

Le sang total sur EDTA peut être conservé au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), un mois à -20 °C et quelques mois à -80°C. Cependant, l'idéal est de travailler sur du sang frais (moins de quatre jours) afin de minimiser les difficultés d'interprétation liées à l'apparition de fractions hémoglobiniques dénaturées ou à l'augmentation possible de la méthémoglobine dans les prélèvements vieilliss [21].

Par ailleurs, l'étude des hémoglobines doit se faire à distance (3 à 4 mois) de toute transfusion et en l'absence de carence martiale de préférence. [20]

II.3. Explorations biologiques

Les explorations biologiques ont, dans le présent travail, inclus un bilan hématologique réalisé au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV, le dosage de certains paramètres biochimiques, ainsi que la séparation et l'estimation quantitative des fractions d'Hb.

II.3.1. Techniques de diagnostic phénotypique

II.3.1.1. Bilan hématologique

L'hémogramme ou NFS (Numération Formule Sanguine) consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines (leucocytes, hématies et plaquettes sanguines) et renseigne sur le taux des réticulocytes. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il se fait à distance de toute transfusion. [19]

Le frottis sanguin permet, quant à lui, d'étudier la morphologie des éléments figurés du sang et de déterminer s'il y a une anomalie (présence/absence, aspect, nombre) des cellules sanguines.

Dans le présent travail, les hémogrammes ont été réalisés avec un compteur automatique d'hématologie de type Beckman® de la société Coulter (voir *Figure 1*).



Figure 1 : Automate Beckman® de la société Coulter

(Laboratoire d'Hématologie, HMIMV)

II.3.1.2. Examens biochimiques

II.3.1.2.1. Électrophorèse de l'hémoglobine

Le but est de séparer et d'évaluer le taux des différentes fractions d'hémoglobine. Les techniques utilisées au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV sont les suivantes :

► Électrophorèse de l'Hb à pH alcalin (pH=8,5) sur Hydrasys® de Sebia

L'Hydrasys, acquis depuis 2001, est un instrument multiparamétrique semi-automatique qui assure le traitement des HYDRAGEL selon les étapes suivantes : *application des échantillons, migration électrophorétique, séchage, coloration, décoloration, séchage final* [22] *et lecture*. Les étapes manuelles consistent en la préparation des échantillons et du gel puis au lancement des séquences automatiques. [22, 23]



Figure 2 : Automate Hydrasys® de Sebia

(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

Les HYDRAGEL 7 & 15 HEMOGLOBIN(E) sont des gels d'agarose qui permettent la séparation des Hb normales (A et A₂) et la détection des principales Hb anormales : S ou D et C ou E, par électrophorèse [22].

L'analyse est réalisée sur hémolysat de globules rouges lavés et les fractions d'hémoglobine sont séparées en milieu alcalin. En effet, à pH alcalin, les Hb sont chargées négativement et migrent vers l'anode. Si le variant de l'Hb présente un acide aminé de surface ayant un résidu qui modifie sa charge, il va être séparé de l'Hb A lorsqu'il est soumis au champ électrique. [12]

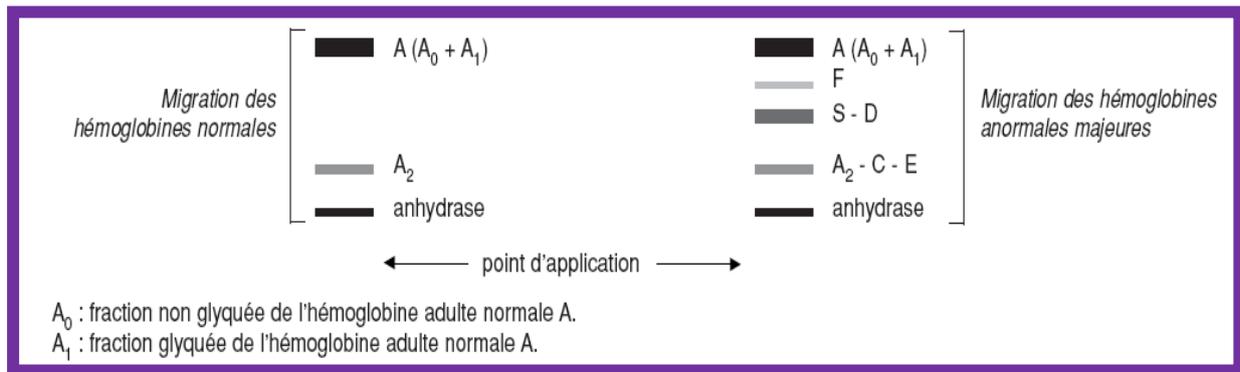


Figure 3 : Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin
 (Hydrasys®)

Une fois la migration terminée, les fractions séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz. L'analyse qualitative des hémoglobines normales et anormales peut alors être réalisée [22]. La lecture se fait à **570 nm** par densitométrie et permet de définir les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction de l'hémoglobine.

Les valeurs normales (moyennes) pour chaque fraction sur gel HYDRAGEL 7/15 HEMOGLOBIN(E), ont été établies à partir d'une population de 200 adultes (hommes et femmes), en bonne santé : [22]

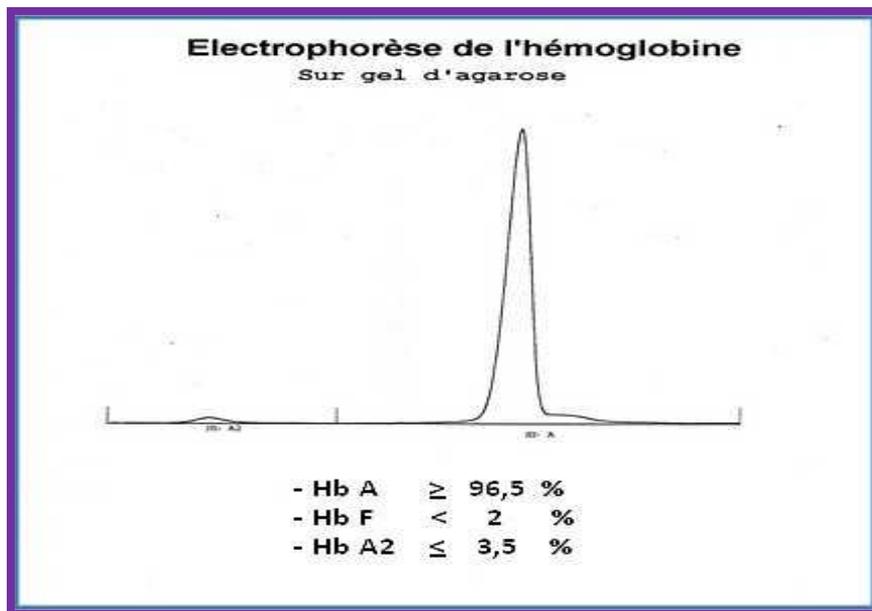


Figure 4 : Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin

Cette technique est facile à mettre en œuvre, mais présente l'inconvénient de ne pas permettre une quantification fiable des fractions mineures et d'être peu résolutive [12].

► Électrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur Capillarys® de Sebia [24, 25, 26]

C'est une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube (diamètre interne inférieur à 100µm) rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Elle s'est développée car elle offre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse, de séparations rapides et d'une bonne résolution. Le laboratoire de Biochimie a procédé à l'acquisition de cet équipement en Juin 2008 (*Figure 5*).

Le système Capillarys® (Sebia) utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre, qui représente la forme la plus courante de l'électrophorèse capillaire. Il permet la séparation de molécules chargées en

fonction de leur mobilité électrophorétique propre, dans un tampon de pH donné, et, selon le pH de l'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important.

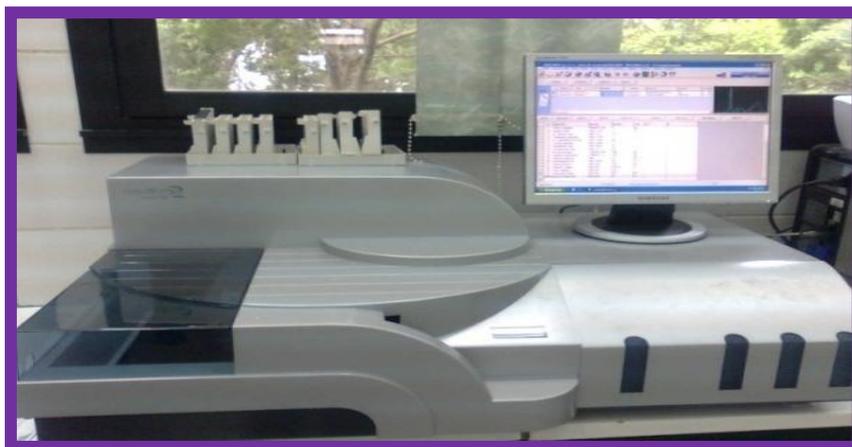


Figure 5 : Automate Capillarys® de Sebia
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) permet la séparation en milieu alcalin (pH = 9,4) des Hb normales (A, F et A₂) du sang humain et la détection des principales Hb anormales (notamment S, C, E et D). Ce système permet de réaliser toutes les séquences de l'électrophorèse jusqu'à l'obtention du profil des hémoglobines pour l'analyse qualitative ou quantitative. L'analyse peut être réalisée sur hémolysat de globules rouges sédimentés, centrifugés ou lavés (le lavage des globules rouges n'est pas indispensable).

Le système CAPILLARYS est équipé d'un réseau de 7 capillaires en silice, fonctionnant en parallèle, et permettant l'analyse simultanée de 7 échantillons, pour quantification d'hémoglobine. Avant chaque analyse, les capillaires sont lavés avec une solution de lavage. Les étapes de l'analyse sont les suivantes :

- injection dans les capillaires (extrémité anodique) de l'échantillon dilué dans la solution hémolysante,
- séparation par application d'une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire,
- détection directe des hémoglobines à 415 nm (longueur d'onde spécifique aux hémoglobines).

Dès la fin de l'analyse, la quantification relative des fractions est automatiquement effectuée et les profils peuvent être interprétés visuellement pour détecter les anomalies.

Des valeurs normales pour les différentes fractions d'hémoglobine ont été établies à partir d'une population saine de 113 adultes (hommes et femmes) présentant des valeurs normales en CPLH [24].

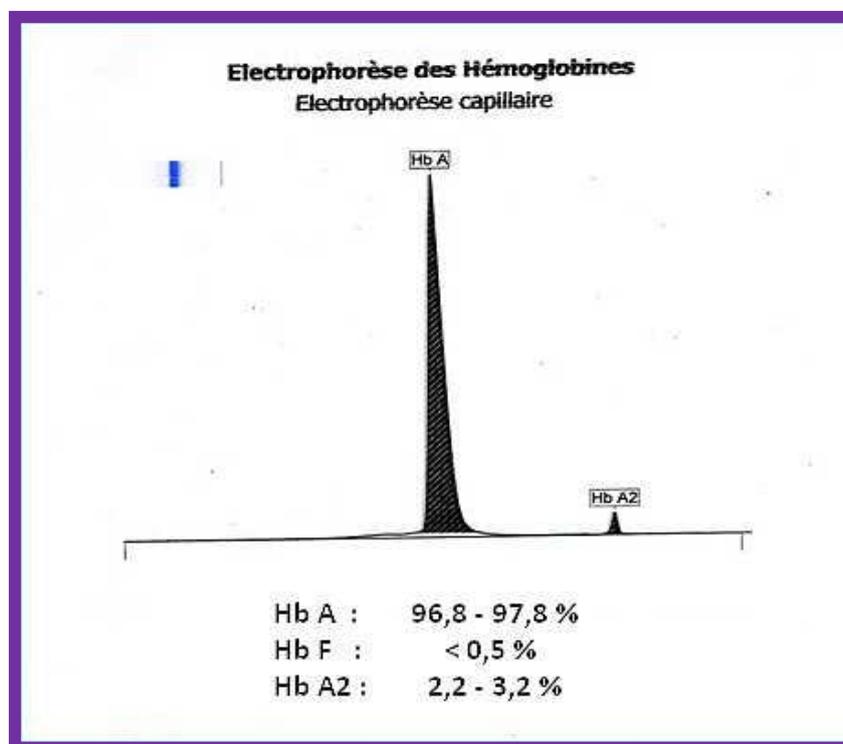


Figure 6 : Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin.

(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

Cette technique est parfaitement adaptée à la quantification des Hb F, A₂, Bart et H. Elle donne une très bonne individualisation des Hb S et D, ainsi que des Hb E, A₂ et C. [26]

► **Électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH = 6,0) sur citrate-agar**

Lorsque la séparation de plusieurs bandes est insuffisante, l'électrophorèse sur agar à pH acide donne d'indispensables renseignements complémentaires [21]. Il s'agit d'un test de seconde intention, permettant de confirmer l'identification des variants de l'hémoglobine [23].

L'HYDRAGEL 7 ACID(E) HEMOGLOBIN(E) et l'HYDRAGEL 15 ACID(E) HEMOGLOBIN(E) constituent un indispensable complément de l'électrophorèse en gel alcalin [HYDRAGEL 7 HEMOGLOBIN(E) et HYDRAGEL 15 HEMOGLOBIN(E)]. [22]

La migration d'une hémoglobine anormale en agar [27] citraté dépend d'abord de la localisation de la mutation et secondairement du changement de la charge. En effet, à pH acide, la mobilité des hémoglobines chargées positivement est affectée par des interactions électrostatiques avec les charges négatives de l'agar [23]. Cette migration résulte de :

- l'électroendosmose → flux de liquide vers la cathode
- la liaison réversible de l'Hb à l'agaropectine → complexe formé migrant vers l'anode.
- l'effet de l'ion citrate → compétition avec l'agaropectine pour sa fixation à l'Hb. [27, 28]

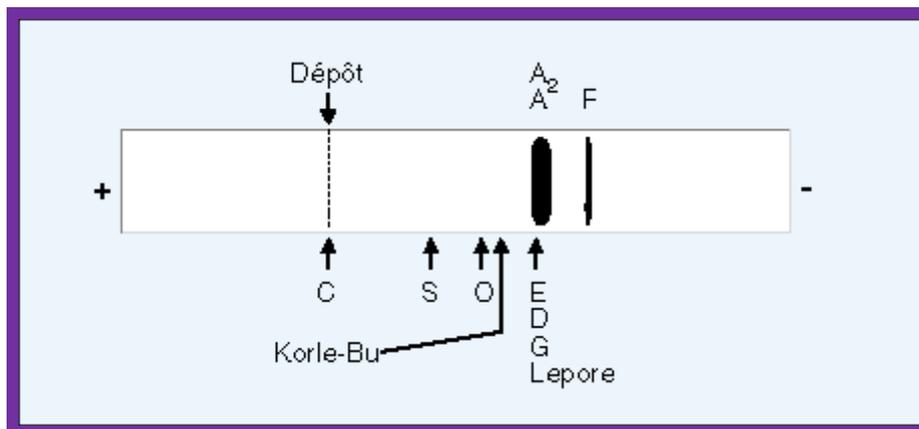


Figure 7 : Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents en électrophorèse de l'Hb à pH acide (6,2) [21]

II.3.1.2.2. Technique chromatographique (CLHP) : Variant II® de Bio-Rad

Elle est pratiquée au niveau des laboratoires privés avec lesquels le Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV entretient de nombreuses collaborations.

Le Variant II® de Bio-Rad fonctionne avec une technique CLHP par échange de cations [27]. Elle permet la séparation des différentes fractions d'Hb en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Les molécules d'hémoglobine chargées positivement dans le tampon utilisé interagissent avec la colonne chargée négativement (résidu carboxyl greffé sur une résine).

Suite à l'injection d'un gradient de tampon de haute force ionique, les différentes fractions d'hémoglobines sont éluées au fur et à mesure que la force ionique du tampon devient supérieure à leur interaction avec la colonne. Cette

élution se fait à un temps donné qui est caractéristique : c'est le temps de rétention (tR).

La détection est spectrophotométrique et s'effectue à 415 nm. Les différents pics obtenus sont donc reconnus en fonction du temps de rétention : les hémoglobines normalement présentes (Hb A, A₂, F), ainsi que les variants d'hémoglobine les plus fréquents, sont reconnus de façon présomptive.

Le chromatogramme imprimé donne les informations suivantes : les fractions d'hémoglobine éluées, le tR, l'aire des pics, et les pourcentages des différents composants de l'hémoglobine. Les variants dont le temps de rétention n'est pas répertorié par le fournisseur sont dits « unknown ». Chaque cycle analytique, de l'échantillonnage jusqu'à l'impression de résultats prend environ 6.5 min. [29]

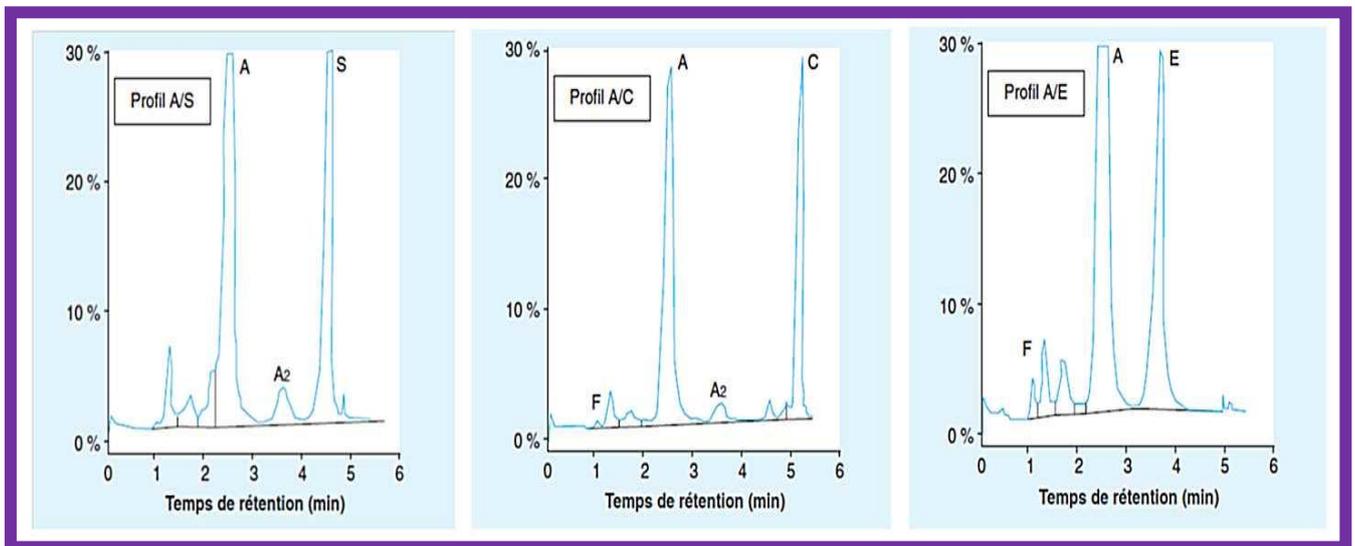


Figure 8 : Exemples de profils en chromatographie liquide haute performance sur colonne échangeuse de cations (Programme β -thal short, Bio-Rad®) [18]

Peak name	Retention time, min
P1 window	0.63–0.85
F window	0.98–1.20
P2 window	1.24–1.40
P3 window	1.40–1.90
A ₀ window	1.90–3.10
A ₂ window	3.30–3.90
D window	3.90–4.30
S window	4.30–4.70
C window	4.90–5.30

Figure 9 : Intervalles de rétention prédéfinis pour le Variant II de Bio-Rad

La CPLH est une technique automatisée, rapide, reproductible et quantitative [12]. Les valeurs de référence chez l'adulte sont:

- Hb A : 96-98%
- Hb A₂ : 2-3.2%
- Hb F < 1%

II.3.1.2.3. Autres examens biochimiques

Les autres paramètres biochimiques explorés sont :

- *La ferritine + CRP (paramètres du bilan martial)*
- *La bilirubine totale +/- bilirubine conjuguée ; l'ASAT ; la LDH ; l'haptoglobine (bilan d'hémolyse).*

Ces examens biochimiques complémentaires n'ont malheureusement pas été explorés chez tous nos patients, rendant ainsi l'exploitation des résultats de ces paramètres, statistiquement non significative.

II.3.2. Techniques de diagnostic génotypique

Seuls des laboratoires spécialisés et agréés la pratiquent. Les techniques de biologie moléculaire sont coûteuses et ne sont pas toujours accessibles dans les pays les moins avancés où les examens sont à la charge du patient. [20]

Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [30]. Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est du *sang total prélevé sur tube EDTA*. Le consentement écrit du patient (ou des parents pour un mineur) ou l'attestation de consultation de génétique rédigée par le médecin prescripteur est indispensable pour la réalisation de ces analyses par les laboratoires de référence. [31]

Les mutations ponctuelles, responsables de la majorité des variants de l'Hb sont classiquement mises en évidence par séquençage des gènes α et β -globine. Pour les gènes α , qui sont dupliqués et donc très homologues, le séquençage différentiel des gènes α_1 , α_2 ou d'un gène α -hybride (α_2/α_1) est délicat et nécessite l'utilisation d'amorces très spécifiques [32].

La recherche d'une mutation connue peut être réalisée, en alternative au séquençage, par une *PCR-RFLP*, par *PCR en temps réel* avec révélation par sondes fluorescentes spécifiques [33, 34] ou encore par la technique de *reverse dot-blot* [35]. L'étude du profil de dénaturation d'un amplicon par HRM (High Resolution Melting) permet aussi le génotypage de mutations ponctuelles [36].

II.4. Phase post analytique

Une fois les analyses effectuées, les échantillons devenus inutiles sont éliminés en toute sécurité conformément aux instructions ou aux recommandations relatives à la gestion des déchets. Les comptes rendus d'analyses sont réceptionnés par la personne concernée (prescripteur, patient, famille dans le cadre de l'enquête) dans le délai convenu. Des copies ou archives des résultats enregistrés sont conservées par le laboratoire de manière à pouvoir retrouver rapidement les informations.

II.4.1. Bases adoptées pour l'interprétation des résultats

La validation biologique des résultats de l'étude de l'Hb des cas colligés au laboratoire de Biochimie s'est toujours basée sur un faisceau d'arguments cliniques (âge, origine ethnique, antécédents pathologiques, signes cliniques, notion de transfusion récente, etc.), hématologiques (NFS, frottis) et biochimiques (résultats de l'électrophorèse de l'Hb aux pH acide et alcalin, de la CLHP, du bilan martial, du bilan d'hémolyse, etc.) rendant facile le diagnostic, dans la majorité des cas. Devant des profils ambigus, comme cela a déjà été précisé, le recours à l'étude moléculaire, lorsqu'elle est possible, permet de typer l'hémoglobinopathie.

La présence d'un pic dans la « fenêtre de variants potentiels » incluant l'Hb C en électrophorèse capillaire (*figure 10*), ou au niveau de la zone de migration de l'Hb A₂ sur Hydrasys (*figure 11*) sont deux éléments présomptifs de la présence de l'Hb C. La réalisation de l'électrophorèse de l'Hb à pH acide et des autres investigations décrites ci-dessus, permet de compléter les

investigations requises pour confirmer la présence du variant C de l'Hb, à l'état hétérozygote, homozygote et hétérozygote composite.

✎ Présence d'une bande anormale migrant au niveau de l'Hb C, taux d'expression d'environ 30 à 50 % en association à de l'Hb A (50-60%)

Ce profil est caractéristique du sujet hétérozygote A/C. Le taux d'expression de l'Hb C est diminué en cas de carence martiale et/ou d'alpha-thalassémie mineure [12].

✎ Présence d'une bande anormale migrant au niveau de l'Hb C (taux > 75%), absence d'Hb A, présence Hb F à un taux variable (0-10%)

Ce profil est celui d'un patient homozygote C/C qui devra bénéficier d'un suivi médical rigoureux.

✎ Présence d'une bande anormale migrant au niveau de l'Hb C, présence d'Hb A avec : $Hb C > Hb A$, présence d'Hb F à un taux variable [12]

Ce profil correspond à une hétérozygotie composite C/ β^+ -thalassémique.

✎ Présence d'Hb C, présence d'une Hb X, absence d'Hb A, présence d'Hb F à un taux variable

Il s'agit d'une hétérozygotie composite C/X. Dans le cas de l'association à l'Hb S, les proportions des Hb S et C sont voisines (45-50%).

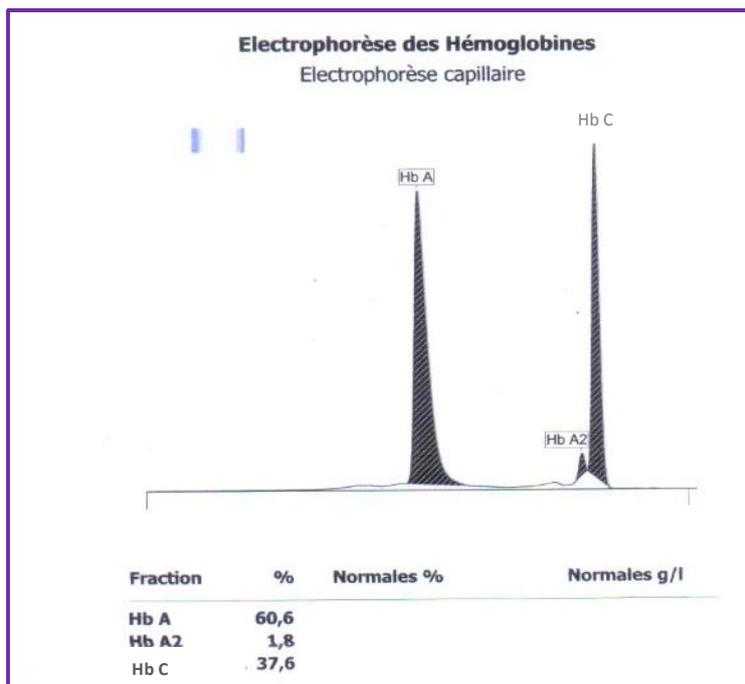


Figure 10 : Pics obtenus en Electrophorèse capillaire

(Laboratoire de biochimie, HMIMV : profil A/C)

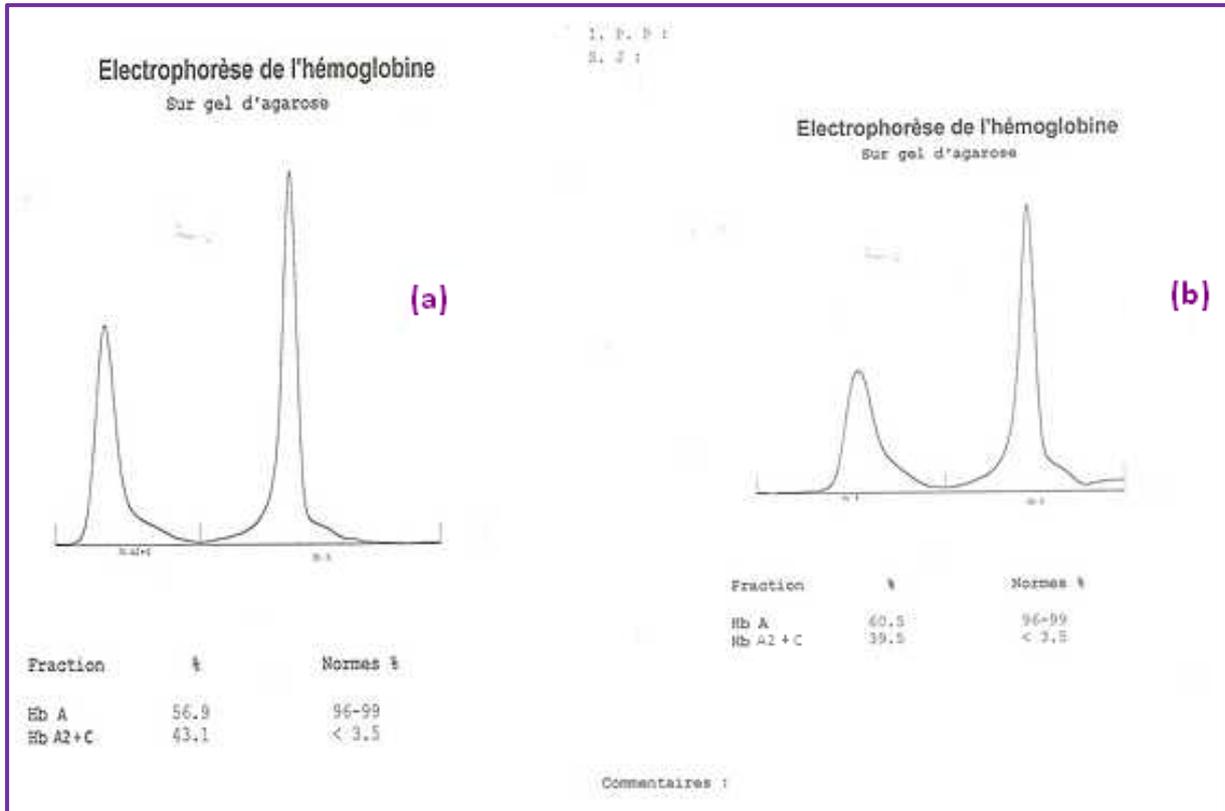


Figure 11 : Pics obtenus en Electrophorèse sur gel d'agarose

(Laboratoire de biochimie, HMIMV : (a) et (b) : profils A/C)

II.4.2. Analyse et traitement des données

Les données recueillies ont été saisies et traitées par le logiciel Excel 2007 pour Windows. Les résultats ont été exprimés par moyenne \pm écart-type et quantiles pour les variables quantitatives et par pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous forme d'histogrammes et de secteurs.



RÉSULTATS

I. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE L'HÉMOGLOBINOSE C

I.1. Répartition de l'hémoglobinoase C

I.1.1. Selon le service prescripteur

Le *tableau I* et la *figure 12* reflètent le résultat de cette répartition.

Tableau I : Répartition des cas d'hémoglobinoase C selon le service prescripteur

Service clinique	Nombre de cas	%
Médecine Interne	17	42,5
Hématologie clinique	13	32,5
Pédiatrie	4	10
Autres (Secteur privé)	6	15
Total	40	100

Malgré la diversité des services cliniques d'où proviennent les cas étudiés, nous constatons une prédominance des prescriptions adressées par les services de **Médecine Interne** (services de médecine A1, A2, B1 et B2) et d'**Hématologie clinique**, qui représentent à eux deux les $\frac{3}{4}$ des cas étudiés, soit respectivement **42,5** et **32,5%**.

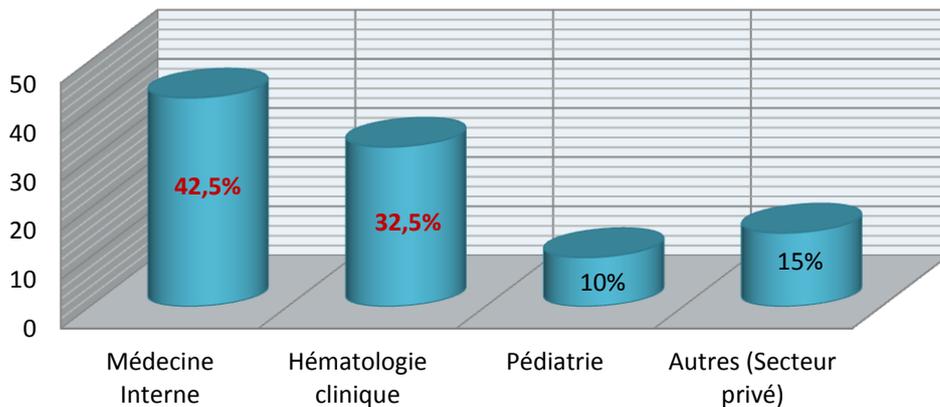


Figure 12 : Répartition des cas d'hémoglobinoase C selon le service prescripteur

I.1.2. Selon l'origine géographique

Les résultats de cette répartition sont illustrés dans le *tableau II* et la *figure 13*.

Tableau II: Répartition des cas d'hémoglobinose C selon l'origine géographique

Origine géographique	Nombre de cas	%
Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	17	42,5
Gharb-Cherarda-Béni Hssen	10	25
Meknès-Tafilalet	8	20
Chaouia-Ouardigha	5	12,5
Total	40	100

Nous notons une nette prédominance des cas d'Hb C au niveau de la région de « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër », soit presque la moitié des cas étudiés (**42,5%**)

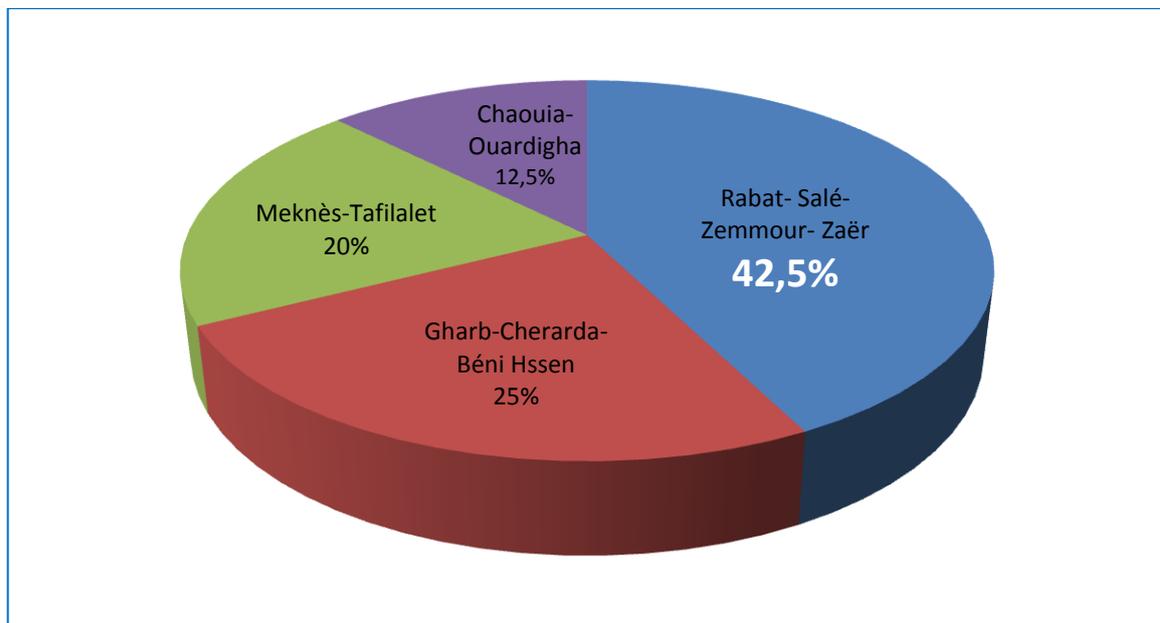


Figure 13 : Répartition géographique des cas d'hémoglobinose C

I.1.3. Selon le sexe

Les cas collectés pour cette étude, ont été répartis selon le sexe des patients et, les résultats de cette répartition sont illustrés par le *tableau III* et la *figure 14*.

Tableau III: Répartition des cas d'hémoglobinoase C selon le sexe

Sexe	Nombre de cas	%
Féminin	20	50%
Masculin	20	50%

Nous notons que la population étudiée comprend autant de sujets de sexe masculin et que de sexe féminin (**50%** pour chaque sexe). Le « sex-ratio » est égal à **1**.

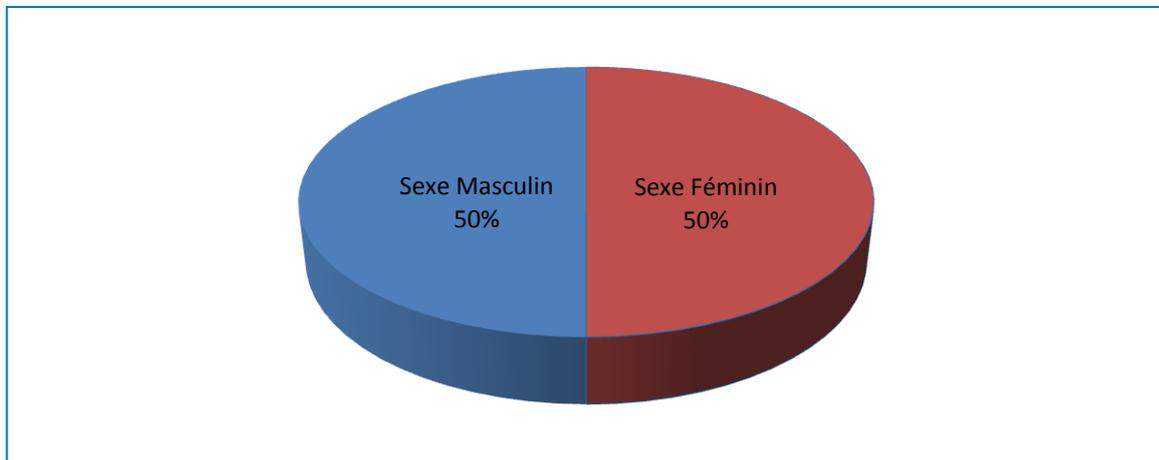


Figure 14 : Répartition de la population selon le sexe

I.1.4. Selon l'âge

D'après nos données, l'âge des sujets au moment du diagnostic fluctue entre 4 et 59 ans. La population a été répartie selon diverses tranches d'âge. Les résultats de cette répartition sont illustrés par le *tableau IV* et la *figure 15*.

Tableau IV : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	[0-14ans]	[15-29ans]	[30-44ans]	[45-59ans]	Total
Nombre de cas	7	8	10	15	5
%	17,5%	20%	25%	37,5%	100%

Nous relevons un pourcentage élevé de cas d'hémoglobinoase C chez les personnes dont l'âge se situe dans les tranches de [45-59ans] et [30-44ans] qui correspondent respectivement à **37,5%** et **25%**.

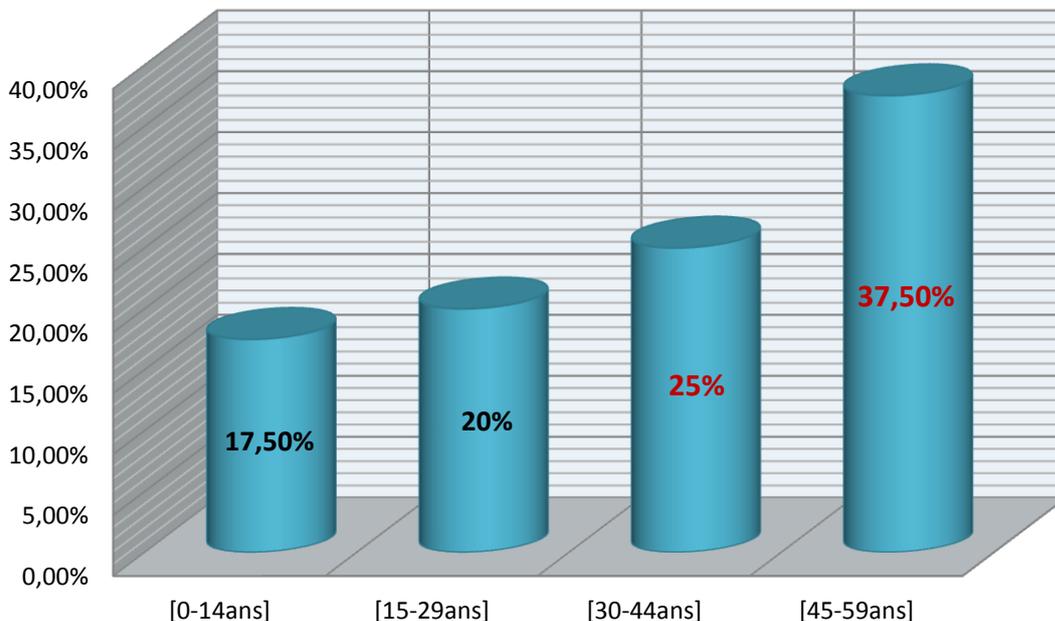


Figure 15 : Répartition de la population selon l'âge

I.1.5. Selon les motifs de prescription de l'étude de l'Hb

Les différents signes révélateurs, cliniques et/ou biologiques, qui ont constitué des motifs de prescription de l'étude de l'Hb dans le présent travail sont regroupés dans le *tableau V* et la *figure 16*. Il s'agit des **anomalies biologiques** (cellules cibles associées ou non à des drépanocytes à l'examen du frottis, anémie à l'hémogramme, anisopoïkilocytose, ...), de la **splénomégalie**, du **syndrome anémique** et de la **crise douloureuse**.

Les motifs insuffisamment précis, ne rejoignant aucune des catégories précédemment citées, ont été classés dans la catégorie « Autres ».

Tableau V: Motifs d'hospitalisation des cas d'hémoglobinoase C de la présente étude

Données Motifs d'hospitalisation	Nombre de cas ayant consulté pour ce motif	%
Anomalies biologiques	7	17,5%
Splénomégalie	15	37,5%
Syndrome anémique	11	27,5%
Crise douloureuse	4	10%
Autres	3	7,5%
Total	40	100

La **splénomégalie**, le **syndrome anémique** et les **anomalies biologiques** constituent les motifs les plus fréquemment objectivés.

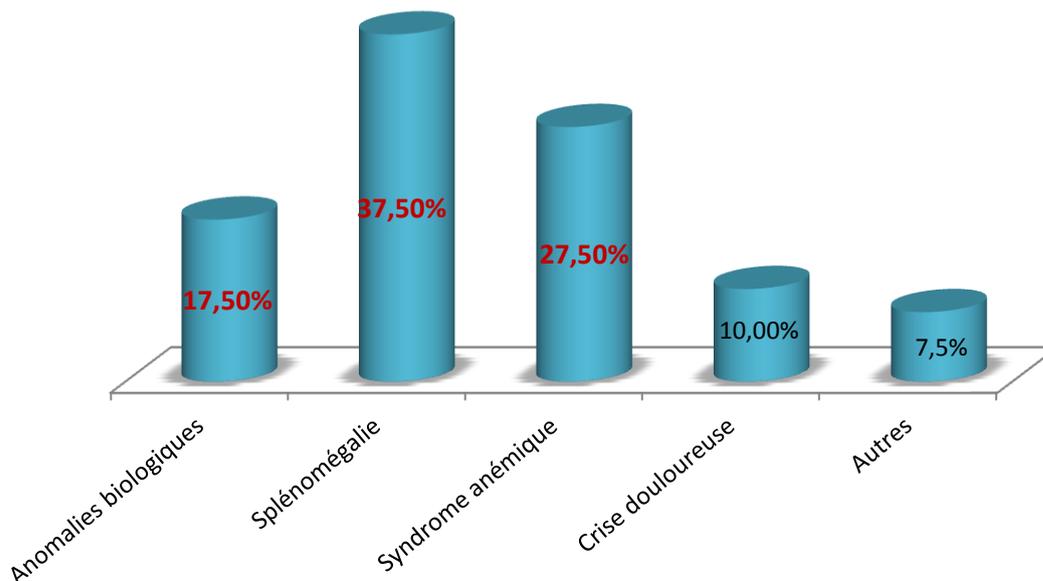


Figure 16 : Motifs de prescription de l'étude de l'hémoglobine dans la présente série

II. TABLEAUX BIOLOGIQUES DE L'HÉMOGLOBINOSE C

Nous avons relevé dans la population étudiée différents groupes étiologiques génotypiques :

- Groupe A/C : 27 patients (67,5%)
- Groupe S/C : 6 patients (15%)
- Groupe C/C : 4 patients (10%)
- Groupe C/ β^+ -thal : 2 patients (5%)
- Groupe C/O-Arab : 1 patient (2,5%)

Le tableau (*Tableau VI*) suivant propose une répartition des signes clinico-biologiques (après investigations), dans les groupes étiologiques de l'hémoglobinoase C dans la série étudiée.

Tableau VI : Profil clinico-biologique de l'hémoglobinoase C dans les différents groupes étiologiques de la série étudiée

Groupes Etiologiques	Anomalie biologique	Splénomégalie	Syndrome anémique	Crise douloureuse
Groupe A/C (n=27)	84%	--	7%	--
Groupe C/C (n=4)	100%	75%	100%	--
Groupe S/C (n=6)	33.33%	33.33%	50%	66.66%
Groupe C/ β^+ -thal (n=2)	100%	100%	50%	--
Groupe C/O-Arab (n=1)	100%	100%	--	--

Le groupe A/C est surtout marqué par les anomalies biologiques. Chez les formes homozygotes (C/C) et hétérozygotes composites (S/C et C/ β^+ -thal) nous notons la présence de presque tous les signes (anomalies biologiques, splénomégalie et syndrome anémique). Les patients S/C, manifestent en plus la crise douloureuse. Le groupe C/O-Arab quant à lui, est marqué par la splénomégalie et les anomalies biologiques.

II.1. Forme hétérozygote

Il s'agit des hétérozygotes sains présentant le phénotype A/C. Les paramètres biologiques (hématologiques et biochimiques) concernant ce groupe sont présentés dans les *tableaux VII* et *VIII*.

Tableau VII : Résultats des paramètres hématologiques de l'hémoglobinoase A/C

	GR (10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RET (G/L)	FROTTIS SANGUIN
Forme A/C (n = 27)	4,50 ± 0,50	13,59 ± 1,13	83,90 ± 1,48	28,39 ± 1,13	NR	Hématies en cibles
Valeurs de référence	4 - 5,2	12 - 16	82 - 98	27 - 33	120	--

NR : Non réalisé

Ces résultats révèlent des anomalies morphologiques (hématies en cible) à l'étude du frottis sanguin. Les taux de globules rouges, d'hémoglobine, ainsi que les valeurs des VGM et TCMH sont normaux.

Tableau VIII : Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobinoase A/C

	Hb A (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb C (%)	Hb O (%)	HbS (%)
Forme A/C (n = 27)	60,50 ± 0.20	2,04 ± 0.51	0,98 ± 0.70	37,48 ± 2.40	--	--
Valeurs de référence	96,8 - 97,8	2,2 - 3,2	≤ 0,5	--	--	--

Les résultats des explorations biologiques chez les patients A/C révèlent :

- ✎ la présence de l'Hb A à un pourcentage compris entre 50 et 60% ;
- ✎ un taux de l'Hb F compris dans l'intervalle 0,2-2,8%
- ✎ un taux d'Hb A₂ oscillant entre 0,4 et 2%

La *figure 17* montre les profils électrophorétiques des Hb dans le groupe étiologique A/C.

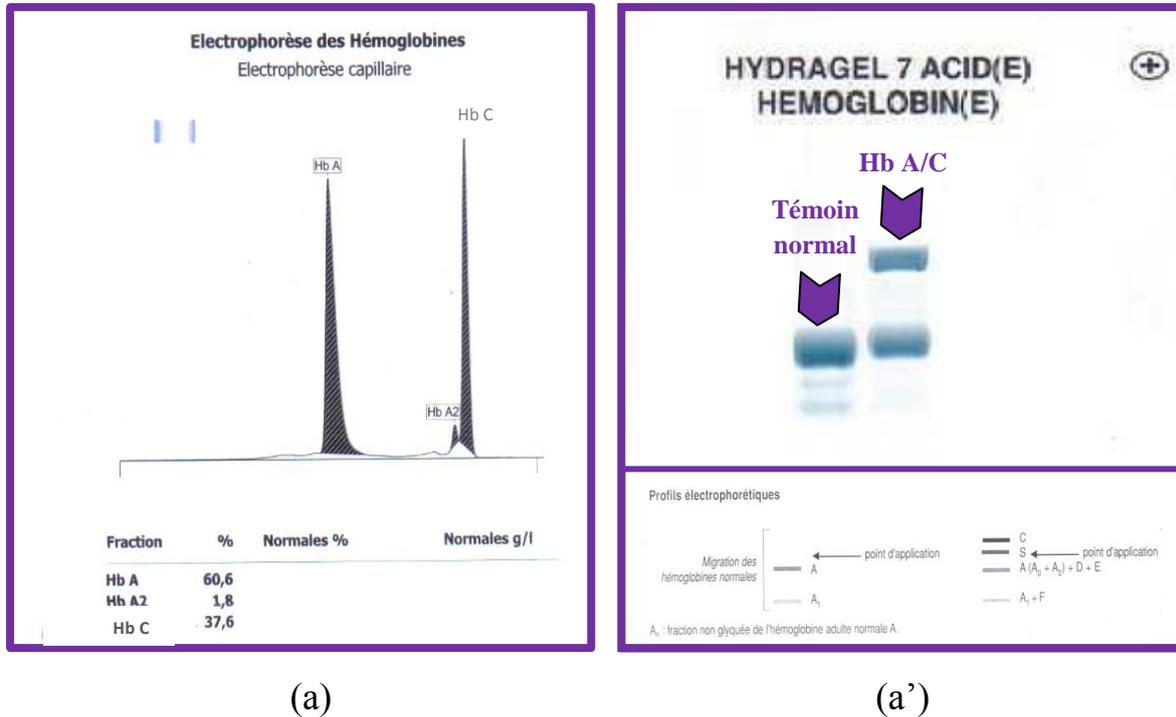


Figure 17 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (a) et acide (a') dans le groupe étiologique A/C

II.2. Forme homozygote

Elle correspond au groupe étiologique C/C. Les résultats des explorations hématologiques et biochimiques concernant ce groupe sont présentés dans les *tableaux IX* et *X*.

Tableau IX : Résultats des paramètres hématologiques de l'hémoglobinose C/C

	GR (10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RET (G/L)	FROTTIS SANGUIN
Forme C/C (n = 4)	4,10 ± 0,20	10,23 ± 1,15	79,26 ± 2,60	29,33 ± 2,18	150,36 ± 9,58	Nombreuses cellules cibles Anisopoikilocytose
Valeurs de référence	4 - 5,2	12 - 16	82 - 98	27 - 33	120	--

Ces résultats révèlent :

- un taux de réticulocytes supérieur à la normale.
- des anomalies morphologiques plus marquées, à l'étude du frottis sanguin (cellules cibles, anisopoïkilocytose).

Le taux d'hémoglobine ainsi que la valeur des VGM sont très légèrement diminués.

Tableau X : Résultats des paramètres biochimiques dans l'hémoglobinose C/C

	Hb A (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb C (%)	Hb O (%)	HbS (%)
Forme C/C (n = 4)	--	2,50 ± 0,50	1,90 0± 0,10	95,60 ± 4,60	--	--
Valeurs de référence	96,8 - 97,8	2,2 - 3,2	≤ 0,5	--	--	--

Dans cette forme d'hémoglobinose C nous notons :

- l'absence de l'Hb A
- taux d'Hb A₂ oscillant entre 0,6 et 3,5%
- un taux d'Hb F < 5% ;
- un taux d'Hb C situé entre 87,9 et 99,4%

La *figure 18* montre les profils électrophorétiques des Hb dans le groupe étiologique C/C.

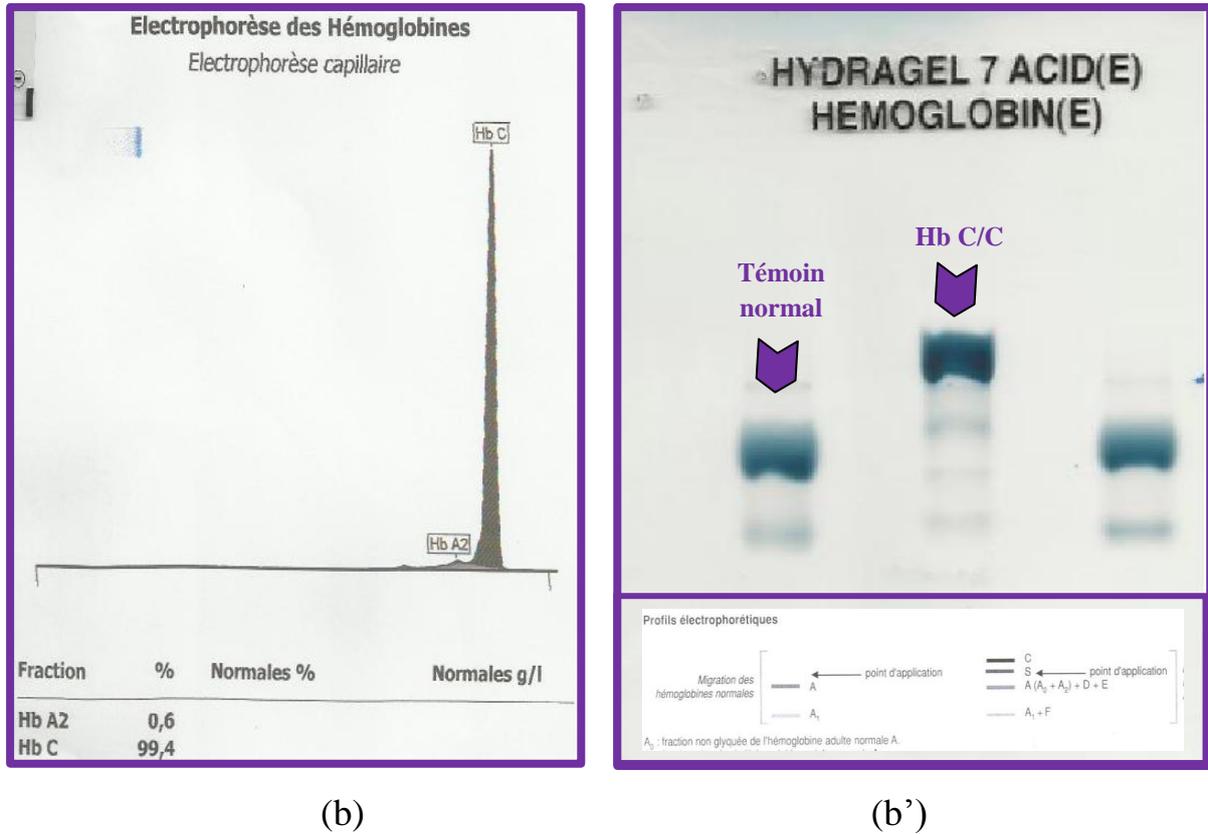


Figure 18 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (b) et acide (b') dans le groupe étiologique C/C

II.3. Formes hétérozygotes composites

Il s'agit des formes manifestant la présence de deux variants différents. Dans la cohorte étudiée, les formes hétérozygotes composites rencontrées sont les formes S/C, C/O-Arab et C/ β^+ -thal.

Dans le cas particulier de la double hétérozygotie C/O-Arab, une CLHP sur le Variant II été réalisée. Le profil chromatographique se présentait comme suit : Hb A = 0.3%, Hb A₂ = 2.9%, Hb F = 0.8%, Hb C = 50,2%, Hb O = 43.9%. Le recours aux techniques de biologie moléculaire (PCR-séquençage)

(Laboratoire Cerba) a permis de révéler l'existence de l'Hb **O-Arab**, pour laquelle la mutation est la suivante : **$\beta 121 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$** .

Les résultats des explorations hématologiques et biochimiques concernant ce groupe sont présentés dans les *tableaux XI* et *XII*.

Tableau XI : Résultats des paramètres hématologiques dans les formes d'hémoglobino

S/C, C/O_{Arab} et C/ β^+ -thal

	GR ($10^6/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RET (G/L)	FROTTIS SANGUIN
Forme S/C (n = 6)	4,61 ± 0,46	11,88 ± 2,07	84.44 ± 3.22	27,8 ± 1,22	NR	Nombreuses hématies en cibles. Quelques drépanocytes
Forme C/O Arab (n = 1)	4,5	14	88	33	NR	Nombreuses cellules cibles. Quelques schizocytes avec anisopoïkilocytose
Forme C/ β^+ -thal (n = 2)	5,70 ± 0,20	8,35 ± 1,19	66.65 ± 2.19	20.90 ± 0.14	NR	Nombreuses cellules cibles. Anisopoïkilocytose
Valeurs de référence	4 - 5,2	12 - 16	82 - 98	27 - 33	120	--

NR : Non Réalisé

Ces résultats révèlent :

- un taux d'Hb normal chez les sujets C/O-Arab, légèrement diminué chez les sujets S/C et très diminué chez les sujets C/ β^+ -thal.
- des anomalies morphologiques, à l'étude du frottis sanguin, dans les trois groupes S/C, C/O-Arab et C/ β^+ -thal.

- un VGM et une TCMH à des taux normaux dans le groupe S/C et très diminués dans le groupe C/β⁺-thal.
- des taux de globules rouges augmentés dans le dans le groupe C/β⁺-thal.

Tableau XII : Résultats des paramètres biochimiques dans les formes de l'hémoglobino

S/C, C/O_{Arab} et C/β⁺-thal

	Hb A (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb C (%)	Hb O (%)	HbS (%)
Forme S/C (n = 6)	--	3,17 ± 0,26	2,83 ± 0,26	43,86 ± 1,20	--	50,30 ± 1,21
Forme C/O _{Arab} (n = 1)	--	3	0,80	53	43,20	--
Forme C/β ⁺ -thal (n = 2)	22.30 ± 1,50	4,48 ± 0,63	2,82 ± 1,15	70,40 ± 1,76	--	--
Valeurs de référence	96,8 - 97,8	2,2 - 3,2	≤ 0,5	--	--	--

Ces résultats révèlent :

- l'absence de l'Hb A dans les groupes S/C et C/O-Arab par rapport au groupe C/β⁺-thal.
- des taux d'Hb F et d'Hb A₂, nettement augmentés dans le groupe C/β⁺-thal.

Les *figures 19* et *20* montrent les profils électrophorétiques des Hb respectivement dans les groupes étiologiques S/C, et C/β⁺-thal.

Les *figures 21 à 24* quant à elles, montrent les anomalies morphologiques à l'étude du frottis sanguin : les hématies en cibles, l'anisopoïkilocytose, les drépanocytes.

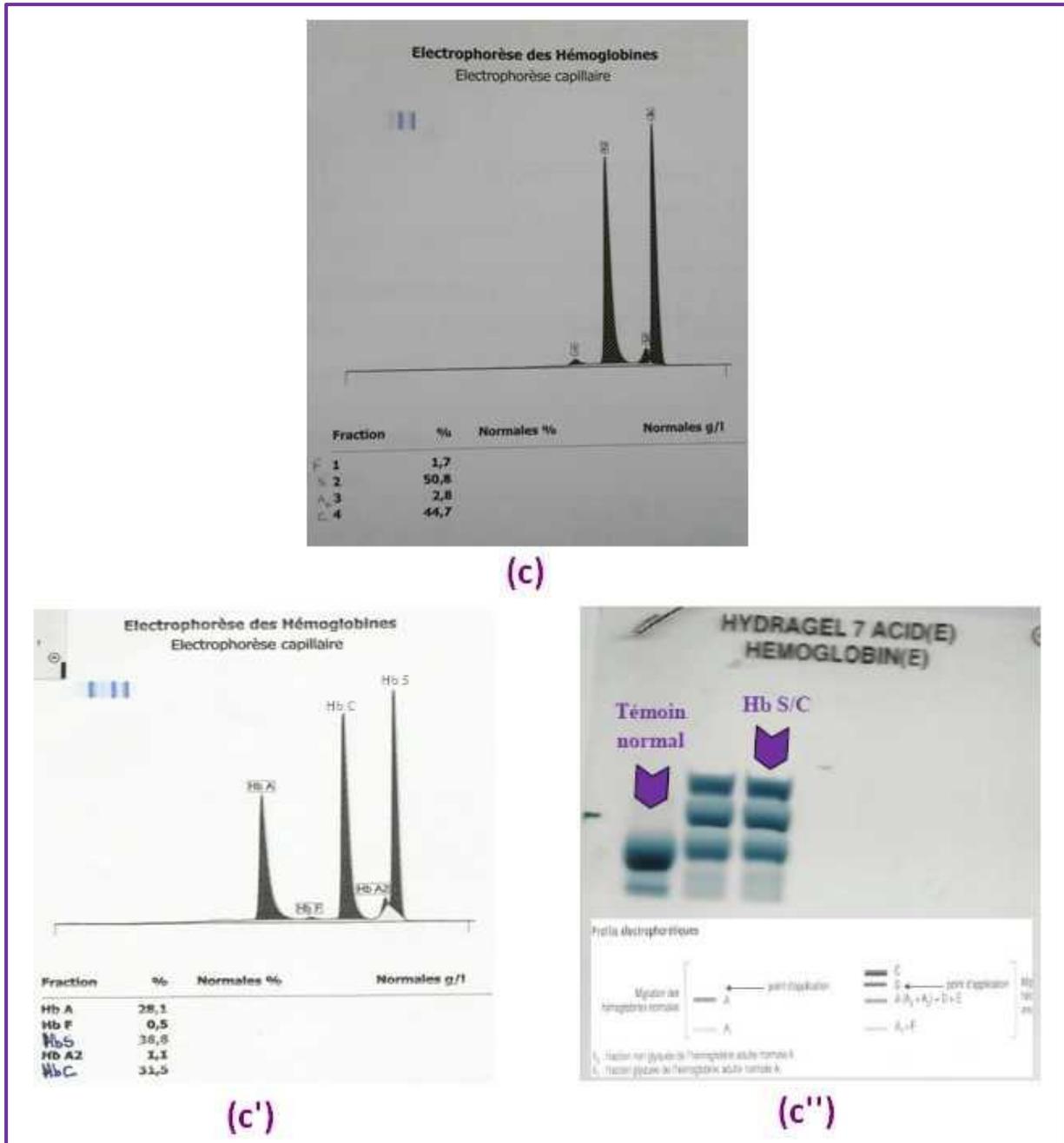


Figure 19 : Profil électrophorétique de l'Hb dans le groupe étiologique S/C

(c) : Profil d'un patient S/C (non transfusé) en électrophorèse capillaire ;

(c') et (c'') : Profils en électrophorèse capillaire et en électrophorèse à pH acide d'un patient S/C récemment transfusé.

Dans la *figure 19* : Contrairement à l'image (c), les images (c') et (c'') montrent un pic de l'Hb A (normalement absente dans les profils S/C) et des taux légèrement abaissés des Hb S et C. Seule la transfusion peut expliquer cet état de fait.

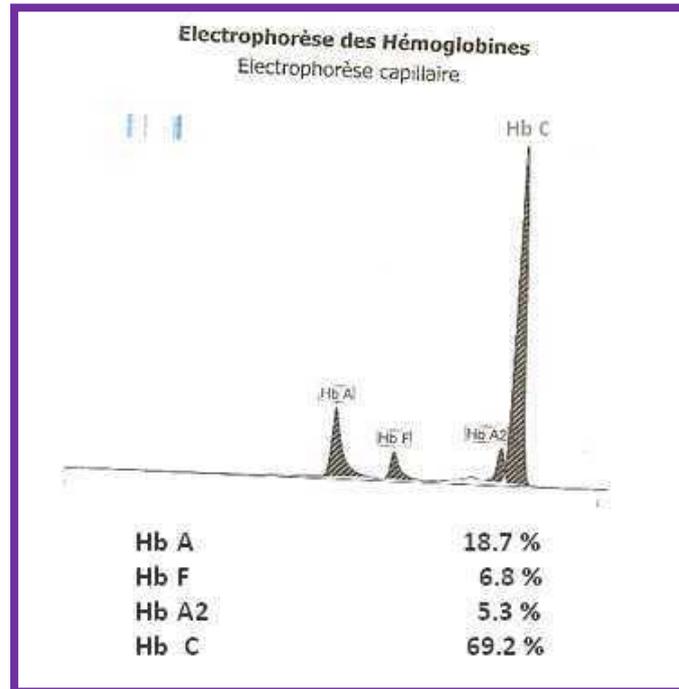


Figure 20 : Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique C/ β^+ -thal.

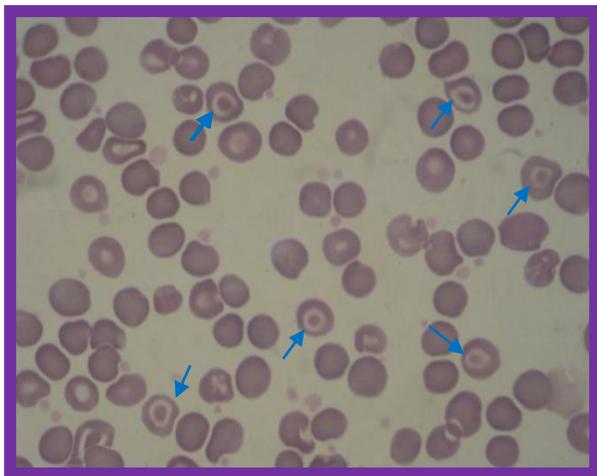


Figure 21 : Photo-lame objectivant des hématies cibles

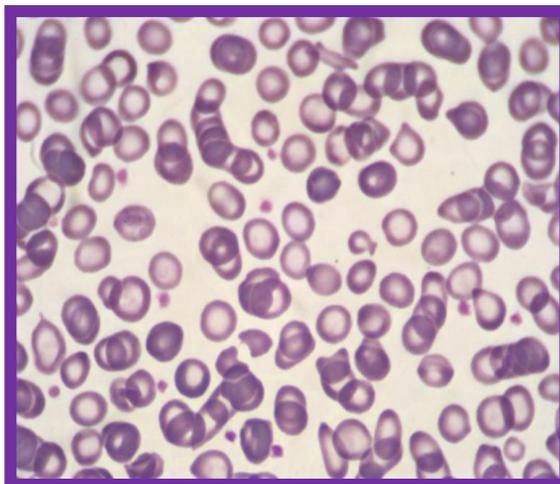


Figure 22 : Photo-lame présentant l'hypochromie et la microcytose

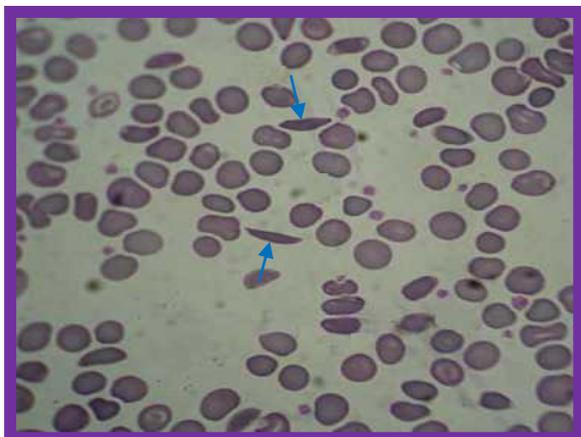


Figure 23 : Photo-lame objectivant de rares drépanocytes dans le groupe étiologique S/C

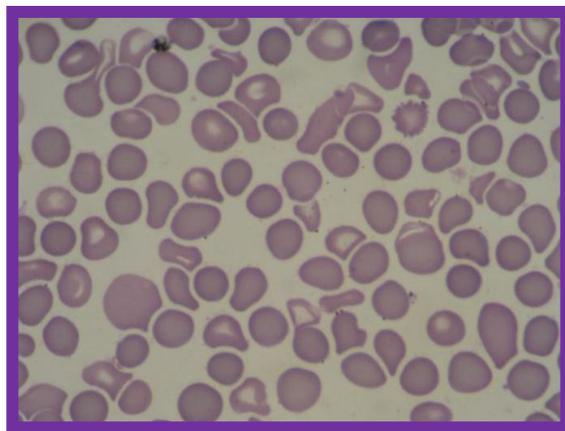


Figure 24 : Photo-lame montrant l'anisopoïkilocytose

(Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)



DISCUSSION

I. RAPPELS

I.1. Hémoglobine normale

I.1.1. Définition

Le terme « hémoglobine » a été introduit en 1862 par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler pour désigner le pigment respiratoire du globule rouge [2, 37]. L'hémoglobine caractérise l'aspect moléculaire du globule rouge (GR) et est responsable de sa fonction principale dans l'organisme. C'est un hétérotétramère chez tous les vertébrés du monde vivant. A chaque stade d'évolution de la vie, cette protéine voit son contenu modifié au niveau de la nature des différentes chaînes qu'elle porte.

L'hémoglobine représente 33% du poids du GR. Sa concentration moyenne est de 34g/dL et son poids moléculaire de 64500 daltons [38].

I.1.2. Structure

L'Hb est une chromoprotéine qui a une structure tétramérique. Elle est constituée 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). Chaque globine possède un groupe prosthétique : *l'hème* [5, 11]. La molécule complète d'hémoglobine comporte donc quatre chaînes globiniques et quatre groupements hèmes avec quatre noyaux de fer (*figure 25*); elle peut fixer quatre molécules d'oxygène [39].

L'hème constitue la partie non protéique colorée, commune à toutes les Hb. Sa molécule est plane, formée de l'union d'un cycle tétra pyrrolique (protoporphyrine IX) et d'un atome de fer divalent (Fe^{++}) fixé au centre sur les quatre azotes des noyaux pyrrol [39, 40].

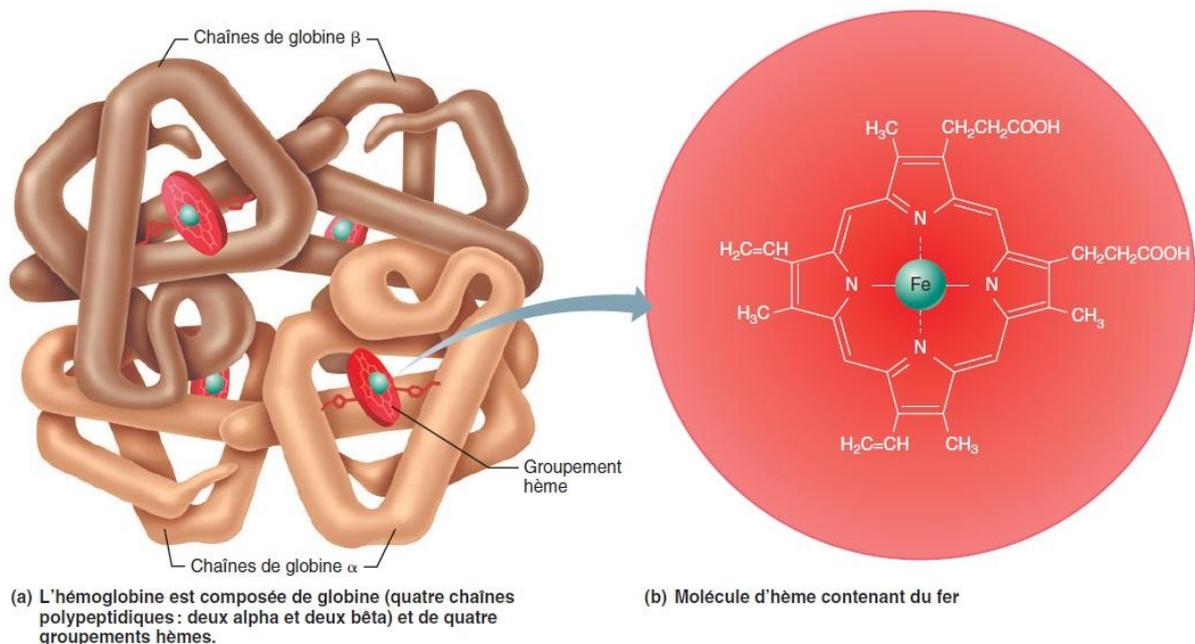


Figure 25 : Structure (tétramérique) de l'hémoglobine

L'hémoglobine présente une structure primaire définie par la séquence en acides aminés des chaînes de globine, une structure secondaire (alternance d'hélices alpha et non-alpha), une structure tertiaire définie par l'arrangement tridimensionnel du monomère de globine qui permet de délimiter une poche à hème, et une structure quaternaire (ou tétramérique) définie par les interactions entre les monomères au sein du tétramère. [12]

I.1.3. Fonction

La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus. L'Hb est également impliquée dans le transfert d'une partie du CO₂ des tissus vers les poumons [40], et dans le maintien de l'équilibre acido-basique. [41]

Il a récemment été proposé qu'en plus de ses fonctions physiologiques de transporteur d'O₂ et de CO₂, l'hémoglobine pourrait avoir un rôle dans le stockage et le transport du NO. Cette théorie est très controversée et s'oppose au fait que l'Hb sert de piège à NO dans le sang. Dans l'hypothèse d'une fonction de transport, le NO se lierait à la Cysβ93 de l'HbO₂ et s'en détacherait lors de la désoxygénation, permettant alors une meilleure oxygénation des tissus périphériques par son effet vasodilatateur. [37]

I.1.4. Évolution ontogénique des hémoglobines humaines

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. La *figure 26* représente la succession de ces diverses sous-unités au cours de l'évolution ontogénique.

La proportion relative des diverses Hb évolue parallèlement au changement du lieu de l'érythropoïèse : *sac vitellin* chez l'embryon ; *foie, rate* et *moelle osseuse* chez le fœtus ; *moelle osseuse* chez l'adulte normal.

Chez l'homme, le profil des Hb 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.

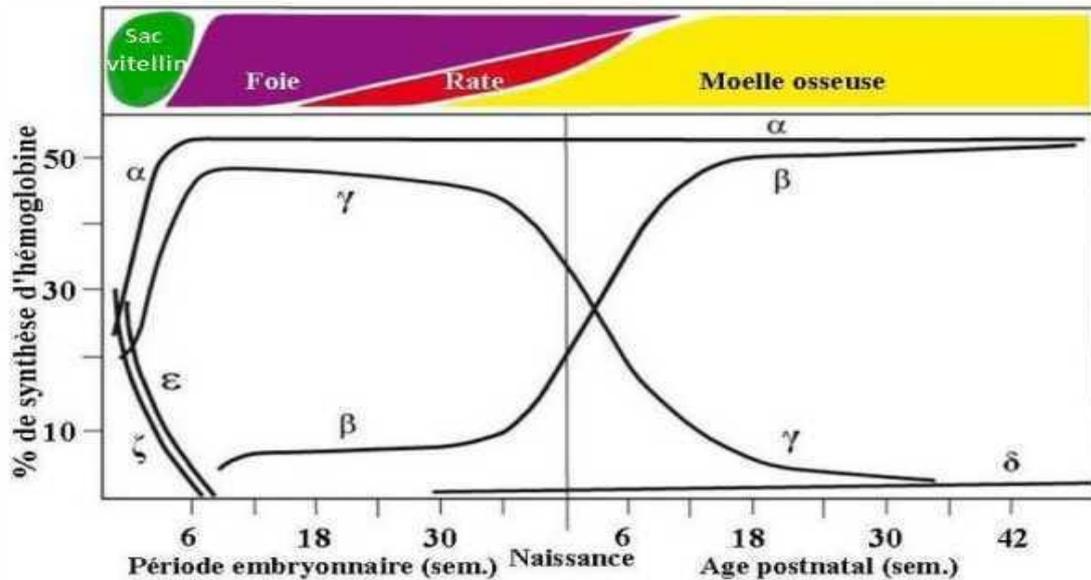


Figure 26 : Synthèse des chaînes de globine au cours du développement ontogénique [42, 43]

► Chez l'embryon [37]

Durant la vie embryonnaire, deux chaînes de la famille alpha coexistent : ζ qui apparaît la première, puis α . De même, il existe deux chaînes de type bêta : 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 ($\zeta_2 \epsilon_2$), l'Hb Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) et l'Hb Portland ($\zeta_2 \gamma_2$). Pendant les 3 premiers mois de la gestation, les GR contiennent les Hb embryonnaires.

► Chez le fœtus [37]

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure $\alpha_2 \gamma_2$ est détectable à partir de la 5e semaine de vie intra-utérine et représente le constituant principal de la période fœtale. Sa synthèse débute dès les stades précoces de la gestation et s'élève, entre les 8e et 10e semaines, à un taux de 90%. L'Hb F a une affinité intrinsèque pour l'oxygène identique à l'Hb A de l'adulte, mais ses liaisons au

2,3-DPG sont beaucoup plus faibles. Ainsi, les hématies fœtales ont une affinité pour l'oxygène sensiblement supérieure à celle des hématies maternelles, ce qui favorise le transport d'oxygène de la mère vers le fœtus.

Peu avant la naissance, entre les 32^e et 36^e semaines de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte.

► A la naissance et chez l'adulte [42, 44]

A la naissance, la proportion de l'Hb F est de 70-85% et celle de l'Hb A de 15-30%. Cette dernière monte à 75% vers l'âge de trois mois. L'érythropoïèse est devenue médullaire. Il faut attendre 6 mois après la naissance pour que les proportions des Hb A, A₂, et F de l'adulte s'équilibrent. En effet, le switch $\gamma\beta$ est effectué à 90 % à 6 mois, et à 95 % à 1 an. Il est terminé vers 5-6 ans.

L'Hb A représente plus de 95 % de la totalité des Hb adultes. Il existe un constituant mineur, l'Hb A₂, dont la synthèse débute pendant la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5 %.

L'Hb F ne subsiste plus qu'à l'état de traces (<1%) et sa synthèse, restreinte chez l'adulte, concerne moins de 8% de la population érythrocytaire.

Le tableau suivant présente les formules des différentes hémoglobines humaines.

Tableau XIII : Formules moléculaires des hémoglobines humaines [modifié d'après 19,45]

Hémoglobines	Formules	Proportions	
Hb embryonnaires	Hb Gower 1	$\zeta_2 \epsilon_2$	--
	Hb Gower 2	$\alpha_2 \epsilon_2$	--
	Hb Portland	$\zeta_2 \gamma_2$	--
Hb fœtales	Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	80 - 95%
	Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	5 - 20%
Hb à la naissance (sang de cordon)	Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	75 - 85%
	Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	20 - 25%
	Hb A2	$\alpha_2 \delta_2$	Traces
Hb adultes (au-delà de 2 ans)	Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	97%
	Hb A2	$\alpha_2 \delta_2$	2 - 3%
	Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	< 1%

I.1.5. Les gènes de globine

I.1.5.1. Structure des gènes de globine

La synthèse de la globine suit le schéma de la synthèse des protéines (transcription, traduction) et est sous la dépendance de gènes de structure autosomique [39]. Ces derniers ont une structure similaire à celle de tout gène fonctionnel (promoteur, codon d'initiation de la traduction, exons, introns, codon stop).

Plus précisément, les gènes de globine comprennent deux introns et de trois exons (*figure 27*) ; le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine [41, 42]. La région transcrite est précédée d'un promoteur (boites TATAA et CCAAT) et de séquences régulatrices « enhancers » en amont qui synchronisent l'expression des gènes des différentes globines en fonction des cellules érythropoïétiques. [12, 42]

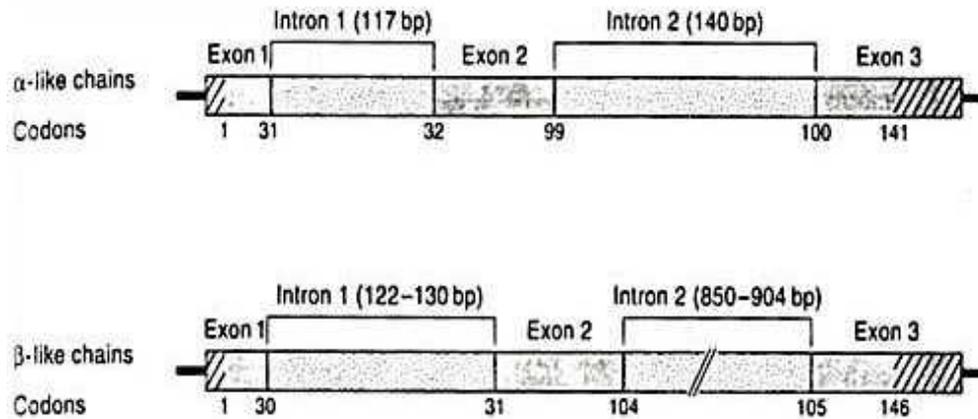


Figure 27 : Structure des gènes de globine

1.1.5.2. Localisation et organisation des gènes de globine

Les différentes chaînes de globine sont codées par des gènes localisés sur deux « clusters » : le cluster alpha et le cluster bêta. [12]

+ Cluster α [41, 42, 43, 45]

Les chaînes α correspondent à des chaînes polypeptidiques de 141 résidus dont la synthèse est sous le contrôle de gènes situés sur le **chromosome 16** au niveau de la partie terminale du bras court. Sur une petite séquence de DNA de 35Kb, on retrouve :

- trois gènes fonctionnels :
 - ↳ le gène ζ qui code pour la chaîne embryonnaire ζ et qui précède
 - ↳ les deux gènes des chaînes α : **$\alpha 1$** et **$\alpha 2$** .
- trois pseudo-gènes non fonctionnels : **$\psi\zeta$** , **$\psi\alpha 1$** et **$\psi\alpha 2$** .

+ Cluster β [12, 41, 42, 43]

Les chaînes β (auxquelles se rattachent les chaînes γ , δ et ϵ) comportent 146 résidus et dépendent de gènes situés à l'extrémité distale du bras court du *chromosome 11*. Dans un fragment de DNA de 60 Kb le groupe de la famille β comprend :

- 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire ϵ qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ : $^G\gamma$ et $^A\gamma$, puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β qui codent pour les chaînes δ et β des hémoglobines A_2 et A respectivement.
- et un pseudo-gène non fonctionnel $\psi\beta$.

I.2. Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine transmises de façon autosomique [46]. Elles se répartissent en deux grands groupes :

- ◆ les anomalies de structure ou **hémoglobinoses**, et
- ◆ les anomalies de synthèse ou **thalassémies**.

Il existe dans certains cas une association d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'hémoglobine. [42]

I.2.1. Hémoglobinopathies qualitatives ou structurales : hémoglobinoses

On parle d'hémoglobinoase lorsqu'il y a synthèse [42] d'une hémoglobine pathologique ou anormale (encore appelée *variant*) qui se distingue des

hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'Hb.

La plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. La majorité des variants structuraux est latente. Mais il y a certains qui ont un retentissement clinique et biologique, provoquant ainsi des phénomènes pathologiques plus ou moins graves [39]. L'hyper-hémolyse est la traduction classique la plus fréquente. Mais on peut observer également des accidents de micro thrombose par diminution de la solubilité de l'Hb, une instabilité de la molécule avec des accidents médicamenteux, une méthémoglobinémie lorsque la substitution est au voisinage de l'insertion de l'hème, enfin une modification de l'affinité pour l'oxygène avec pseudo anémie ou polyglobulie. [40]

Les anomalies structurales les plus fréquentes affectent les chaînes polypeptidiques bêta, plus rarement les chaînes alpha, et exceptionnellement les chaînes gamma ou delta [5, 47]. Elles peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule (ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine) et/ou à un changement des mobilités électrophorétiques [39]. Deux Hb anormales peuvent toutefois avoir la même mobilité.

Il existe plusieurs types d'hémoglobinoses différentes les unes des autres par la qualité et la position de l'acide aminé substitué dans la chaîne de la globine. L'hémoglobinoase S est de loin l'hémoglobinoase la plus fréquente et la plus étudiée. Ensuite vient l'hémoglobinoase C. [42]

I.2.2. Hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies

Les thalassémies constituent un groupe d'affections génétiques, le plus souvent transmises selon le mode autosomique récessif. Elles sont caractérisées par une absence, une insuffisance ou une anomalie de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine [5, 47]. Ce qui a pour conséquence un déséquilibre entre les chaînes α et non α , entraînant ainsi la précipitation des chaînes non appariées en excès, une érythropoïèse inefficace et une anémie.

Selon la chaîne de globine touchée et on distingue les α -thalassémies, les β -thalassémies, les δ - et γ -thalassémies (sans effet clinique), les $\delta\beta$ -thalassémies (quand les chaînes δ et β sont touchées). Du point de vue de la santé publique, seules les α et β thalassémies sont importantes. [5, 47]

Selon que le défaut de synthèse soit total ou partiel, on différencie les formes désignées par un « + » où la protéine est synthétisée mais en quantité limitée, et les formes désignées par un « ⁰ », où le gène atteint ne permet aucune synthèse. La présentation clinique permet de classer les thalassémies en trois tableaux :

- **les thalassémies mineures** : Également appelées « trait thalassémique », elles sont habituellement asymptomatiques (sans aucune traduction clinique), et peuvent être évoquées devant une pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome. Sur le plan moléculaire, elles correspondent aux β -thalassémies, aux $\delta\beta$ -thalassémies hétérozygotes et aux α -thalassémies avec délétion d'un ou deux gènes α . [20]

- **les thalassémies intermédiaires** : Elles forment un groupe très hétérogène où sont rassemblés tous les patients dont l'expression clinique et hématologique est plus sévère que celle d'une thalassémie mineure, sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure. Sur le plan moléculaire, on retrouve des homozygotes ou des hétérozygotes composites pour diverses anomalies. L'hémoglobinose H et la β^+ -thalassémie homozygote sont classés dans cette catégorie.
- **les thalassémies majeures** : Elles associent à des degrés variables hémolyse sévère, érythropoïèse inefficace et surcharge en fer nécessitant des transfusions sanguines régulières. Elles correspondent à des formes où les deux gènes β sont atteints par une lésion thalassémique grave. La maladie de Cooley (ou β^0 -thalassémie homozygote) et l'hydrops foetalis sont classés dans cette catégorie.

I.2.3. Bases moléculaires des hémoglobinoses

Les hémoglobinoses sont dues à une mutation ponctuelle au niveau des gènes codant pour l'une des chaînes de la globine. Les différentes localisations possibles de cette mutation sont la poche de l'hème, les zones de contact entre sous-unités et la cavité centrale de la molécule d'Hb.

Les variants de l'Hb sont presque toujours des *variants de surface*. Ils touchent les résidus polaires qui maintiennent la molécule en solution et ne sont impliqués dans aucune fonction majeure. Ils sont donc en majorité silencieux et restent un fait d'observation sans conséquence. [48, 49]

Les Hb anormales peuvent être classées en 4 groupes : [7, 11, 48, 21]

- les mutants qui sont à l'origine de problèmes de santé publique majeurs. Il s'agit surtout des Hb S dans la population africaine et des Hb E dans les populations du Sud-est asiatique ;
- les variants plus rares, mais présents dans les populations où l'Hb S a une forte prévalence. C'est le cas des Hb C, O-Arab et D-Punjab, qui par elles-mêmes n'ont qu'un effet pathogène minime, mais qui, associées à l'Hb S, conduisent à des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) ;
- les variants rares, à l'origine de désordres hématologiques variés : Hb instables (qui sont la cause d'anémies hémolytiques chroniques), Hb hyperaffines (responsables de polyglobulies), Hb hypoaffines (responsables d'anémies avec cyanose), Hb M (cause de méthémoglobinémies) ;
- les polymorphismes ou les mutations privées, habituellement totalement silencieux sur le plan clinique. Ils ont été découverts lors d'études systématiques de population ou parce qu'ils interfèrent avec le dosage de l'Hb glyquée. Ces mutants doivent être caractérisés et rapportés dans les banques de données pour éviter qu'ils ne soient confondus avec des mutants aux conséquences cliniques sévères.

D'autres hémoglobines rares ne se retrouvent que dans certaines populations et constituent des marqueurs génétiques : l'Hb D Ouled Rabah ($\beta 19 [B1] Asn \rightarrow Lys$) fréquente chez les Touaregs, ou l'Hb G Coughatta ($\beta 22 [B4] Glu \rightarrow Ala$) chez les Indiens d'Amérique. [11]

II. DISCUSSION DE LA PRÉSENTE ÉTUDE

II.1. Définition, pathogénie et distribution de l'hémoglobine C

II.1.1. Définition [43, 50, 51]

Découverte en 1951 par Itano et Neel [16], l'hémoglobine C est un variant de l'Hb, formé suite à une mutation ponctuelle au niveau du codon 6 (GAG AAG) dans le gène bêta globine. Cette mutation concerne le premier nucléotide de ce codon : il s'agit de la *substitution de la guanine par l'adénine*. Cela a pour conséquence le remplacement de l'acide glutamique (sixième acide aminé de la chaîne β) par une lysine : $\alpha 2\beta 2$ 6Glu \rightarrow Lys, en même position que la mutation drépanocytaire (Hb S). *La lysine est un monoacide diaminé. Sa présence dans la chaîne polypeptidique entraîne le remplacement de deux charges négatives par deux charges positives. Ainsi, l'hémoglobine C migre moins vite que l'Hb S.*

On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou trait C), à l'état homozygote (C/C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites : génotype C/thalassémique ($^+$ ou 0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose.

II.1.2. Pathogénie

L'hémoglobinoase C est une maladie monogénétique transmise selon le mode autosomique récessif [52]. C'est-à-dire que le gène en cause est porté par

un autosome, chromosome non sexuel, et que la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont donc homozygotes pour le gène en cause. Il y a autant de filles que de garçons atteints et les personnes malades n'apparaissent pas à toutes les générations, car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains de génotype A/C.

Un couple à risque est formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes (A/C). Et, à chaque grossesse il y a :

- ✓ un risque de 25% d'avoir un enfant atteint (homozygote C/C).
- ✓ une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote A/C) qui peut avoir un enfant atteint si, et seulement si, son conjoint est lui-même porteur sain (avec un risque de 1/4).
- ✓ une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant sain (homozygote A/A) qui ne peut pas avoir d'enfant atteint.

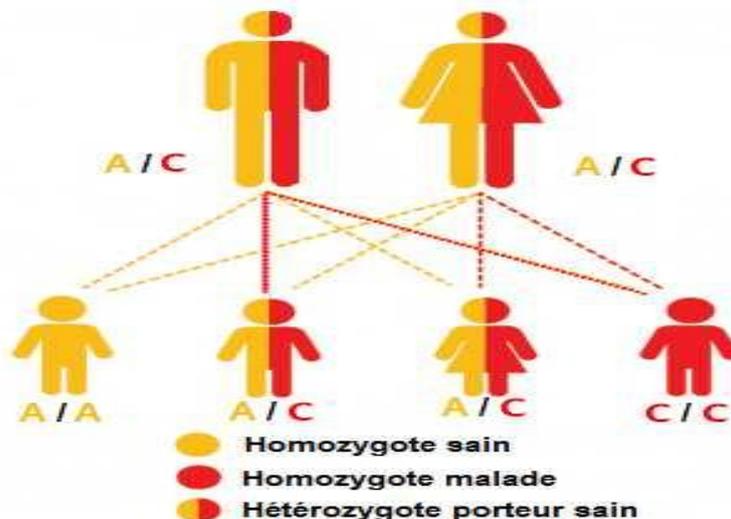


Figure 28 : Transmission autosomique récessive de l'Hb C

Cette transmission autosomique récessive explique tout à fait la répartition sexuelle de l'hémoglobine C dans la présente cohorte. Rappelons en effet que nous avons relevé dans la population étudiée autant de patients de sexe masculin que de sexe féminin (sex-ratio=1) et un pourcentage élevé (67,5%) de patients hétérozygotes porteurs sains A/C. Ce fait rend encore une fois compte de la transmission autosomique de cette anomalie.

La fréquence des patients homozygotes C/C (10%) quant à elle, est très faible surtout lorsqu'on considère que le Maroc fait partie des pays touchés par l'hémoglobinoase C, et qu'il est le terrain d'un grand nombre de mariages consanguins. Cette faible fréquence des individus C/C est toutefois conforme aux données de la littérature.

D'autres génotypes (S/C, C/C, C/ β^+ -thal, C/O-Arab) apparaissent dans la cohorte étudiée. Leur présence peut s'expliquer par l'existence de plusieurs autres variants de l'hémoglobine dans la population marocaine, et par l'union de personnes ignorant leur génotype hémoglobinique et s'étant marié sans avoir bénéficié d'un conseil génétique. La forme S/C étant la deuxième en termes de fréquence (15%) dans la présente étude, nous pouvons supposer que la mutation β^S responsable de la drépanocytose est assez fréquente au Maroc. Une étude réalisée en 2013 à l'HMIMV, sur 172 cas d'hémoglobinopathies en témoigne d'ailleurs : 47% de cette population portaient la mutation β^S à l'origine de l'Hb S. [45]

L'hémoglobinoase C est déterminée par la présence d'au moins un seul allèle transportant la mutation β 6Glu \rightarrow Lys [50]. Lorsque qu'un seul allèle est présent, la maladie ne se manifeste pas. Le patient est cliniquement

asymptomatique. Il faut l'association à un autre allèle portant la mutation ou une toute autre mutation pour que des signes cliniques soient décelés. La détection d'Hb C est donc souvent tardive comme le souligne notre étude. En effet, la majorité des patients avaient un âge assez avancé au moment du diagnostic : 37,5% étaient dans la tranche [45-59ans] et 25% dans la tranche [30-44ans]. Seuls trois patients du groupe S/C avaient bénéficié d'une détection plus ou moins précoce de leur état. Le premier avait un antécédent de consanguinité de premier degré chez ses parents, le deuxième avait des antécédents d'hospitalisation à un très jeune âge, et le dernier avait tout simplement connaissance de son état depuis l'enfance. Cette situation est certainement due au fait qu'ils possèdent la mutation drépanocytaire responsable de fréquentes douleurs osseuses ou tout simplement parce qu'ils descendaient de parents possédant des gènes mutés à risque. Dans les autres cas, le diagnostic a été porté soit de façon fortuite, dans le cadre de la prise en charge d'une autre pathologie ou sur la base de l'observation d'un tableau clinique ou biologique évocateur.

Cet état de fait n'est pas idéal, puisqu'une détection précoce permettrait une meilleure prise en charge des patients. Parlant de détection, nous devons rappeler que la majorité (75%) des cas d'Hb C colligés, provenait des services de Médecine Interne (42,5%) et d'Hématologie Clinique (32,5%). Il est cependant important de signaler que le service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV n'existait pas avant octobre 2006 [45]. Cela explique donc le taux élevé recueilli au niveau des services de Médecine Interne. Les 32,5% relevés en service d'Hématologie Clinique quoiqu'inférieurs, ne sont pas en reste, et

peuvent s'expliquer par l'augmentation du taux de recrutement des HbP depuis la création de ce service.

Les cas adressés par les services de pédiatrie sont étonnamment peu nombreux (10%). C'est d'autant plus surprenant que, la littérature recommande une détection des HbP depuis l'enfance. Il est clair que le taux de recrutement de ce service aurait été plus significatif si le dépistage néonatal était réalisé systématiquement au Maroc comme il l'est dans d'autres pays.

II.1.3. Distribution et incidence [5, 40, 43]

L'origine de la mutation β^C a été localisée au niveau du plateau voltaïque. On explique la répartition de l'hémoglobine C par un effet fondateur, situation réalisée lorsqu'une population est fondée par un petit groupe d'individus [3]. De son foyer d'origine, l'Hb C a gagné au gré des migrations humaines par les caravanes : le golfe de Guinée, l'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) et l'Afrique de l'Est par le pèlerinage à la Mecque.

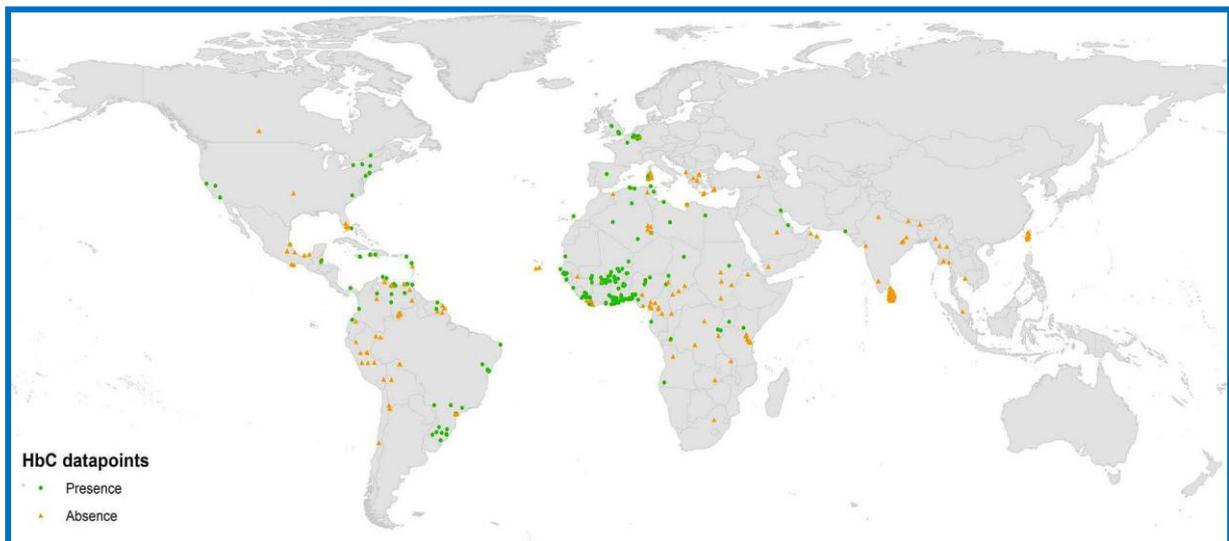


Figure 29 : Distribution globale des enquêtes sur l'Hb C [15]

Les points verts et les triangles oranges indiquent respectivement les enquêtes qui ont constaté la présence et l'absence de l'Hb C.

L'Hb C est surtout répandue en Afrique de l'Ouest (Ghana, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Togo, Bénin, Nigéria), caractéristique des peuples voltaïques où son taux de prévalence dépasse 15% (38% chez certaines ethnies du nord du Ghana). Le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, est également concerné. L'Hb C est aussi retrouvée aux Antilles françaises (environ 3%) ainsi que chez les populations d'origine africaine vivant aux États-Unis ou dans les Caraïbes. Elle n'est pas présente en Afrique équatoriale (Congo, Gabon, Centrafrique, pays de l'est africain). Elle est occasionnellement rencontrée dans la péninsule arabique, au Proche-Orient, dans les Balkans, en Sicile.

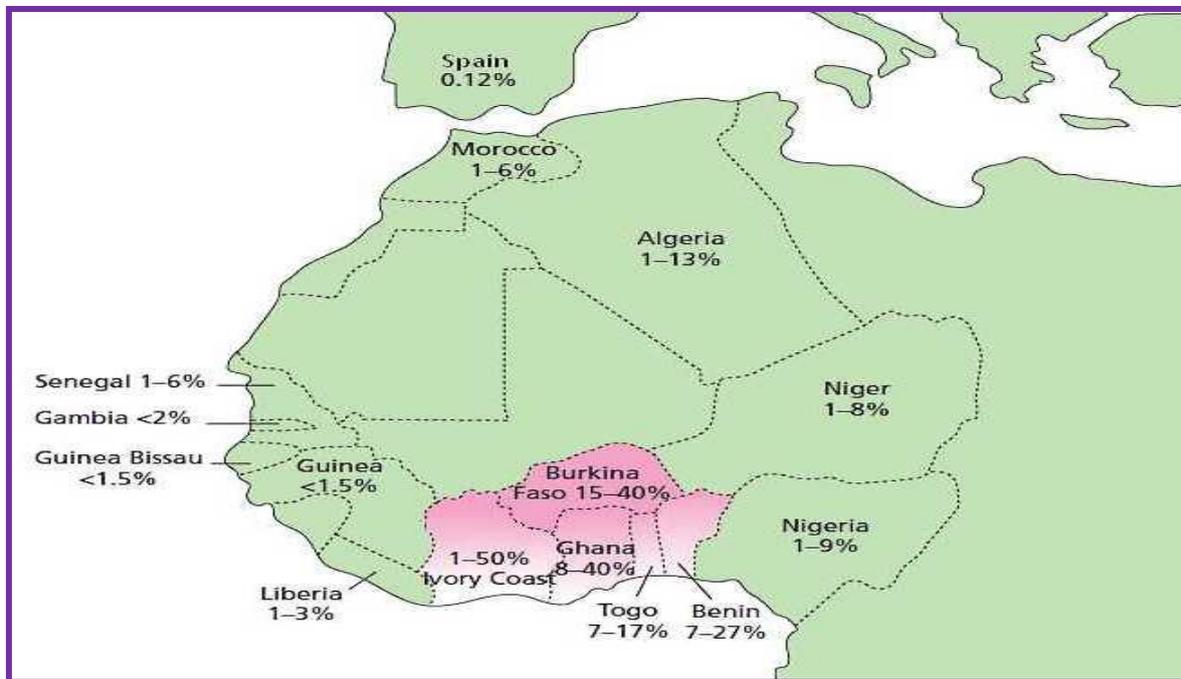


Figure 30 : Distribution de l'Hb C au Nord-ouest de l'Afrique [53]

Le gène β^C existe à des fréquences polymorphes (c'est-à-dire >1%) dans plusieurs populations humaines suggérant que sa présence aurait un avantage sélectif. En effet, l'Hb C est fréquente dans les régions malariques de l'Afrique occidentale, avec un épicode au Burkina Faso [54]. Le rôle de la mutation β^C dans la protection vis-à-vis du paludisme à *P. falciparum* a fait l'objet de plusieurs études. Comme pour l'Hb S, la pression de sélection résultant de la protection contre la malaria a été suggérée pour expliquer la forte prévalence de ce polymorphisme dans un certain nombre de populations [15].

Plusieurs travaux expérimentaux ont, en effet, permis de montrer in vivo l'effet délétère de l'Hb C sur le développement du *Plasmodium falciparum* dans les GR des sujets homozygotes. Cet effet délétère est rattaché à une inhibition du développement du parasite à l'intérieur du GR malade aboutissant à un blocage de son cycle de développement [40]. *Modiano et al*, dans une étude de cas réalisée au Burkina Faso sur 4348 sujets, a constaté que l'Hb C est associée à une réduction fortement significative de 29% du risque de la malaria clinique chez les hétérozygotes A/C et une réduction de 93% chez les homozygotes C/C [55]. Ces découvertes établissent que l'Hb C est sélective pour le paludisme à *Plasmodium falciparum*. [54]

La fréquence de la mutation β^C atteint 1 à 10 % en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Mauritanie) et 20 à 50 % en Afrique de l'Ouest. La prévalence de l'Hb C est inférieure à 1% en Afrique centrale et nulle en Afrique de l'Est (Hb C inexistant). La prévalence du syndrome clinique est estimée entre 1/3000 et 1/6000 chez les populations d'origine africaine [50, 56]. Aux États-Unis, la

prévalence du trait A/C est de 2.400/100.000 habitants ayant des origines africaines [57], soit un peu moins de 3%. Elle est de 3,5% aux Caraïbes [54].

La présence de l'Hb C au Maroc n'est plus à démontrer. L'étude marocaine précédemment mentionnée [45] en témoigne : 20% de la population (172 patients) portait la mutation β^C . Dans ce travail, nous notons la prédominance des cas originaires du Nord-Ouest Marocain, notamment les régions de « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër » (**42,5%** des cas) et « Gharb-Cherarda-Béni-hssen » (**25%** des cas). Ce résultat est similaire à celui d'une étude marocaine réalisée en 2003 et ayant porté sur 1025 échantillons de cordons adressés par la maternité Souissi de Rabat [17].

II.2. Propriétés physicochimiques et physiopathologie de l'Hb C

II.2.1. Propriétés physicochimiques de l'hémoglobine C

⊙ Composition en acides aminés

Une comparaison de la composition en acide aminé des Hb C, A, S et F, montre que l'Hb C contient un nombre plus important de résidus *lysine* et *histidine*. Cette augmentation s'élève à quatre résidus par mole pour la lysine et un résidu par mole pour l'histidine. [58]

⊙ Mobilité [40, 50]

❖ En électrophorèse

En électrophorèse sur acétate de cellulose ou sur gel d'agarose à pH alcalin, l'Hb C a la même mobilité que les variants communs de l'hémoglobine :

E, A₂, O-Arab. Son identification précise requiert donc une électrophorèse sur citrate agar.

En électrophorèse capillaire, l'Hb C est séparée de l'Hb E, de l'Hb A₂ et de l'Hb O-Arab.

❖ En chromatographie

La CPLH donne un profil très spécifique de l'Hb C. L'association électrophorèse à pH alcalin - électrophorèse sur citrate agar et/ou CPLH permet de différencier l'Hb C de l'Hb E, l'Hb O-Arab et l'Hb C Harlem.

En chromatographie échangeuse de cations avec une solution tampon d'acide citrique à pH 6 et une concentration d'ion sodium de 0.15, l'Hb C se déplace sensiblement plus lentement que les hémoglobines S, A et F [58].

Ⓢ **Solubilité**

L'Hb C a une solubilité diminuée et une tendance d'agrégation augmentée. Elle est moins soluble que l'Hb A dans les GR et les hémolysats et dans les solutions tampon de phosphate (à pH 6.5) dilué [59]. La forme réduite de l'Hb C ne possède cependant pas cette propriété ; sa solubilité est pratiquement la même que celle de l'hémoglobine adulte réduite [15]. On peut expliquer cette insolubilité relative par l'existence d'interactions électrostatiques entre les groupes $\beta 6$ -lysyl positivement chargés de l'Hb C et les groupes négativement chargés des molécules adjacentes [59].

II.2.2. Physiopathologie de l'hémoglobinose C [47, 56]

Les érythrocytes contenant de l'hémoglobine C sont partiellement déshydratés (avec perte d'eau et efflux de K^+), de petite taille mais avec une charge en hémoglobine normale. Lorsque la concentration en hémoglobine augmente, il s'en suit une formation de cristaux intra-érythrocytaires rhomboédriques et une perturbation des échanges ioniques transmembranaires. Cette cristallisation survient quand la concentration de l'Hb dépasse 40g/100ml dans les GR et elle est obtenue sur les hémolysats laissés plusieurs jours à 4°C. La forte concentration hémoglobinique dans l'hémoglobinoase C rend compte de la sévérité de la forme hétérozygote composite S/C. L'Hb C ne forme cependant pas de tactoïdes en milieu désoxygéné et les GR ne falciforment pas.

Les GR de patients homozygotes C/C présentent des propriétés physiques anormales qui suggèrent qu'ils sont plus rigides que les érythrocytes normaux. Ils traversent les filtres de membrane moins aisément que les GR normaux et, l'exagération des phénomènes de cristallisation intra-érythrocytaire aboutit à une hyperviscosité du GR. La résistance mécanique est ainsi diminuée tandis que la résistance osmotique reste bonne [40]. Les différences entre les GR C/C et les GR normaux sont exagérées lorsque la CCMH est augmentée par leur suspension en solution saline hypertonique. L'augmentation de la rigidité des GR C/C par accélération de leur fragmentation, peut être responsable de la formation de microsphérocytes. Ces petites cellules denses sont exceptionnellement rigides et probablement encore plus susceptibles à la fragmentation et la séquestration [59].

En outre, les GR contenant l'hémoglobine C sont plus fragiles et semblent porter beaucoup plus d'IgG à leur surface favorisant ainsi leur élimination de la

circulation sanguine par le système réticulophagocytaire de la rate. L'ensemble de ces phénomènes explique en grande partie la physiopathologie de la splénomégalie au cours de l'hémoglobinoase C.

Par ailleurs, l'Hb C présente une tendance thrombotique plus qu'une tendance hémolytique. Cette tendance hémolytique existe cependant avec les conséquences cliniques et biologiques qui en découlent.

II.3. Tableaux cliniques et biologiques de l'hémoglobinoase C

Dans la présente cohorte, les signes révélateurs qui ont constitué les principaux motifs de prescription de l'étude de l'Hb, sont en majorité les signes clinico-biologiques notamment la *splénomégalie*, le *syndrome anémique* et les *anomalies biologiques*.

Cette symptomatologie se justifie, tout naturellement par le mécanisme physiopathologique précédemment décrit.

Comme cela a déjà été souligné, la biologie occupe une place incontournable dans l'étude de l'Hb. Les données hématologiques, notamment l'hémogramme ainsi que l'analyse du frottis sanguins orientent vers l'étude de l'Hb. Dans le cas particulier de l'Hb C, l'existence d'une anémie modérée associée ou non à une microcytose et une augmentation du taux des réticulocytes sont des signes présomptifs de l'existence de cette HbP. Les anomalies cytomorphologiques érythrocytaires sont caractéristiques, particulièrement l'abondance de cellules cibles dans plus de 90% des cas. Ces cellules se caractérisent par un centre coloré, entouré d'une zone claire, elle même bordée

par une zone colorée (voir *Figure 21*). Elles résultent d'une augmentation du rapport surface/volume de l'érythrocyte conséquence d'une diminution du volume sans diminution de la surface. [60]

Sur le plan biochimique, l'électrophorèse à pH alcalin sur gel d'agarose ou acétate de cellulose (caduque) fait partie des examens de base pour le dépistage des HbP [52]. Néanmoins, cette technique répandue dans les laboratoires de biologie médicale polyvalents confond l'Hb C avec l'Hb E, l'HbA₂, l'Hb O-Arab... Pour la différenciation de ce caractère, une confirmation par l'utilisation d'autres techniques plus performantes de séparation des différentes fractions de l'Hb avec quantification et phénotypage est nécessaire, comme cela a été souligné auparavant. Il s'agit de la CLHP et de l'électrophorèse capillaire qui représentent des techniques plus résolutive pour séparer les différentes fractions de l'Hb normales ou anormales. Elles permettent de s'affranchir des limites des techniques d'électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin. La technique chromatographique présente l'avantage de permettre la quantification des différentes fractions de l'Hb.

II.3.1. Forme hétérozygote [26, 40, 43, 50, 61]

La majorité de la population étudiée (**67,5%**) est hétérozygote « porteur sain », pour la mutation β^C . Les patients A/C sont *asymptomatiques* et peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée (75 à 85 fl) en rapport avec le phénomène de déshydratation [62, 63] avec une résistance osmotique accrue. L'examen des frottis sanguins révèle une *proportion importante d'hématies cibles*.

La durée de vie des GR est normale. L'état hétérozygote est découvert le plus souvent à l'occasion d'un dépistage néonatal ou prénatal ou de la recherche d'une hémoglobine anormale. En particulier, il n'y a ni anémie, ni splénomégalie [57] comme le soulignent les résultats de la présente étude : les patients appartenant au groupe A/C ne présentent que les anomalies biologiques énumérées ci-haut.

L'hémogramme ne révèle pas d'anomalie particulière (taux d'hémoglobine, VGM, TCMH, leucocytes et plaquettes : normaux).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'Hb C à l'électrophorèse de l'Hb aux pH alcalin et acide (**Hb C : 25-45%** et **Hb A₂ : 1-4%**).

Ces données correspondent aux résultats obtenus dans la présente étude.

II.3.2. Forme homozygote [26, 40, 61]

La faible fréquence dans la série étudiée, des patients appartenant au groupe étiologique C/C (10%) est conforme aux données de la littérature qui rapportent que les séries de patients homozygotes sont rares [52].

Les individus homozygotes pour cette mutation (profil C/C) présentent généralement [12, 43] : une *anémie, légère à modérée en général bien compensée*, associée à une fréquente *splénomégalie*. On observe parfois des vagues de douleurs abdominales et articulaires, et des atteintes rénales. Les homozygotes de notre cohorte ne présentaient aucun symptôme douloureux à leur admission. L'anémie (**100%** des patients C/C de cette cohorte) et la

splénomégalie (75% des patients C/C de cette cohorte) ont toutefois été notées. (Voir *Tableau VI*).

La croissance des sujets C/C est normale de même que leur espérance de vie. Les grossesses et interventions chirurgicales se déroulent normalement. Il a toutefois déjà été rapporté de rares complications pendant la grossesse [57, 62]. Le risque de lithiase biliaire et de déficit en folates est augmenté en raison de la chronicité de l'hémolyse [50, 52]. D'autres complications potentielles telles que l'hypersplénisme, une érythroblastopénie symptomatique due au Parvovirus B19 [18, 50], et une formation dentaire anormale [52] peuvent se manifester. De rares cas de rétinopathies ont été rapportés [43]. Un seul cas de rupture spontanée de la rate, survenue chez un homozygote C/C, a été rapporté dans la littérature [63]. De rares cas de CVO et de déficit acquis en facteur de von Willebrand (vWF) chez les patients C/C ont aussi été rapportés [64].

La découverte de l'homozygotie C/C est souvent tardive après l'âge de 16 ans chez 13/15 patients et le diagnostic est réalisé par la mise en évidence d'une Hb C à l'état homozygote lors d'une recherche d'Hb anormale [52, 57]. L'âge moyen de découverte de la forme C/C dans cette étude est de 40ans (extrêmes 20-55ans).

L'hémogramme montre une discrète anémie hémolytique (10,9 à 13 g/dL dans la présente étude) et une discrète microcytose (79,2 à 86,9 fl dans cette étude). Un frottis mince réalisé à partir de sang de sujet homozygote C/C peut montrer des GR déformés par la présence de cristaux d'Hb C, des microsphérocytes, des GR en forme de bâtonnet et des *cellules cibles*. On note une augmentation de la résistance des GR à la lyse in vitro. La durée de vie des

GR est modérément diminuée. Dans la présente cohorte, seules les cellules cibles et une *anisopoïkilocytose* ont été observées chez les homozygotes. Le taux de réticulocytes très augmenté ($> 150\text{G/L}$) traduit le *caractère régénératif de l'anémie*.

A l'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin on note un taux d'**Hb C** $> 90\%$, l'absence d'**Hb A₂** et une **Hb F** entre 3 et 8%.

Une étude réalisée en Tunisie en 2007, afin d'étudier le profil clinico-biologique de l'hémoglobinoase C, présente des résultats similaires à ceux ici obtenus [65].

II.3.3. Formes hétérozygotes composites

► *Les hétérozygotes composites C/ β -thalassémiques : [50, 61]*

Ils sont marqués par la présence d'hématies microcytaires et hypochromes, et par la tendance à une pseudo-globulie (nombre de globules rouges moyen dans cette étude = $5,70 \pm 0,20 \cdot 10^6/\mu\text{L}$). Le taux de plaquettes est normal sauf dans quelques cas d'hypersplénisme qui s'accompagnent de thrombopénie [65]. Les cristaux d'Hb C sont parfois présents [53, 65].

L'association de l'Hb C avec la bêta-thalassémie, en particulier la β^+ -thalassémie (plus fréquente que la β^0 -thalassémie chez les ethnies concernées par l'Hb C), donne un tableau clinique comparable à celui de l'homozygote C/C : *anémie modérée à sévère* (**50%** des patients C/ β^+ -thal de la présente étude) et *splénomégalie* (**100%** des patients C/ β^+ -thal de la présente étude), (voir *Tableau VI*). La forme C/ β^0 -thalassémie (non apparue dans cette étude) est

plus sévère et peut s'apparenter exceptionnellement à une bêta-thalassémie intermédiaire. L'association de l'Hb C à l'Hb Lepore, à l' $\delta\beta$ -thalassémie ou encore à l'Hb E conduit à une clinique comparable [43, 52].

5% de la population étudiée était hétérozygote composite *C/ β^+ -thalassémique*. Ces patients présentaient les anomalies biologiques caractéristiques de ce groupe étiologique (cellules cibles, anisocytose, poïkilocytose). Leurs hémogrammes révélaient conformément à la littérature une anémie (extrêmes Hb = 8,7 à 10 g/dL) hypochrome (extrêmes TCMH = 20,6 à 20,8 pg) microcytaire (extrêmes VGM = 65,1 à 68,2 fl). Le taux de réticulocytes, habituellement modérément élevé [53], traduit le caractère régénératif de l'anémie [65]. Il n'a pas malheureusement pas été déterminé pour les patients ce groupe.

Chez les hétérozygotes composites *C/ β^+ -thalassémiques*, l'hémoglobine majeure est l'Hb C (85,2-87,7% dans cette cohorte) accompagnée de l'Hb F à un taux souvent supérieur à 0,5%. L'Hb A peu être totalement absente (association à la β^0 -thalassémie) ou comprise entre 20-30% (comme dans la cohorte étudiée) dans le cas de l'association à la β^+ -thalassémie. [53]

► *Les hétérozygotes C/alpha-thalassémiques* (non relevés dans notre cohorte)

En cas d'association de l'Hb C avec une alpha-thalassémie (fréquente en Afrique), le taux de Hb F est plus élevé : 10–20%. Le taux d'Hb C (qui est de 25-45% chez les formes hétérozygotes A/C), diminue en proportion de la sévérité de l'alpha-thalassémie. [57, 66, 67].

► *Les hétérozygotes composites C/O-Arab*

L'association des Hb C et O-Arab donne un tableau clinique comparable à celui de l'homozygote C/C. Les patients présentent une *anémie hémolytique bien compensée* et une *splénomégalie* due à l'hémolyse chronique [67]. Le seul cas (2,5%) rapporté ici présente un tableau similaire. Son frottis sanguin a révélé une *anisopoikilocytose*, de nombreuses *cellules cibles* et quelques *schizocytes*. La présence de schizocytes traduit le caractère hémolytique de l'anémie.

Une étude ivoirienne réalisée en 1992, a au contraire rapporté que les patients possédant une association des variants C et O-Arab ne présentaient aucunes manifestations cliniques et hématologiques [68].

► *Les hétérozygotes composites S/C : [26, 40, 43, 50, 61]*

15% de notre population appartiennent au groupe étiologique S/C. L'association de l'Hb C à l'Hb S constitue un SDM. Le tableau clinique est comparable à celui de la drépanocytose, quoique légèrement atténué par rapport à la forme homozygote S/S : *anémie hémolytique chronique modérée, avec des crises vaso-occlusives moins fréquentes voire absentes, et risque de syndrome thoracique aigu diminué*. Les complications qui peuvent être plus tardives, mais tout aussi sévères voire plus sévères, demeurent les mêmes et sont même plus fréquentes que chez les patients drépanocytaires (dans 2% des cas) : ostéonécroses épiphysaires, rétinopathie proliférante avec possibilité d'hémorragie du vitré et de décollement rétinien, infarctus spléniques répétés, risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), perte d'audition.

Les formes sévères S/C sont caractérisées par une fréquence élevée de crises douloureuses (66% des patients S/C de la présente étude) et/ou des

syndromes thoraciques aigus. Les patients de sexe masculin peuvent souffrir de priapisme. L'existence d'une splénomégalie est fréquente dans le génotype S/C au-delà de 5 ans et souvent à l'âge adulte et peut entraîner des complications (infarctus, séquestration splénique). On note également chez ces patients une augmentation de la viscosité sanguine, entraînant au cours de la grossesse des complications vaso-occlusives (crise douloureuse, syndrome thoracique aigu, toxémie gravidique) qui nécessitent une prise en charge adaptée (échange transfusionnel). Au delà de 30 ans, la surdité brusque est possible et le rétablissement est fonction d'un traitement symptomatique sans délai associant saignée, oxygénothérapie, vasodilatateurs, voire échange transfusionnel. La corticothérapie, source de complications vaso-occlusives, doit être proscrite. L'espérance de vie des formes S/C dépasse 65 ans.

Le diagnostic est posé à l'aide de :

- L'hémogramme qui montre une anémie modérée (taux extrêmes de l'Hb dans la présente étude : 9,9-12,7 g/dL) normochrome normocytaire (VGM moyen dans cette étude $84,44 \pm 3,22$ fl) régénérative parfois hypochrome microcytaire. L'étude du frottis montre la coexistence d'hématies en cible (30-50%) et de rares drépanocytes. Le test de falciformation est positif. Le taux de réticulocytes est de 100-200 G/L. La CCMH est normale ou augmentée (35-38%), car les GR sont légèrement déshydratés (= xérocytes).
- L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin qui montre un taux d'**Hb S** entre **45-50%**, d'**Hb C** également entre **45-50%**, **l'absence d'Hb A**, un **taux d'Hb F** normal ou \pm augmenté (**2-3%**). L'Hb A₂ se trouve à un taux allant de **1 à 3.5%**.

Parmi les patients S/C la population étudiée, trois avaient bénéficié d'une identification précoce de leur hémoglobinopathie. Pour les autres, le diagnostic a été suggéré par les signes révélateurs précédemment énumérés. Les constantes hématologiques et biochimiques des patients de la présente étude correspondent au tableau normal des hétérozygotes composites S/C.

Lorsque la forme S/C est dépistée à un âge précoce, chez un enfant, la prise en charge associe :

- la prévention des infections à pneumocoque par la vaccination et la pénicillinothérapie quotidienne jusqu'à l'âge de 5 ans au moins ;
- l'éducation des parents à la palpation de la rate pour repérer précocement une séquestration splénique ;
- le traitement symptomatique des crises douloureuses ;
- la transfusion en cas d'anémie aiguë mal tolérée (séquestration splénique, érythroblastopénie due au Parvovirus B19) ;
- le dépistage dès 15 ans de la rétinopathie proliférante par l'examen à l'ophtalmoscope à 3 miroirs, pour un traitement préventif précoce par laser.

Une surveillance vigilante coordonnée entre obstétricien et spécialiste de la drépanocytose, avec souvent une indication transfusionnelle au troisième trimestre, est nécessaire pendant la grossesse. En cas de CVO fréquentes (ou priapismes invalidants), des saignées régulières sont indiquées pour diminuer l'hématocrite et donc la viscosité. Les alpha-agonistes (étiléfrine, phényléphrine) sont prescrits par voie orale ou en auto injections intra-caverneuses en cas de

priapismes invalidants. L'hydroxyurée a sa place dans les formes S/C sévères (antécédents neurosensoriels graves, CVO et /ou syndrome thoracique aigu).

III. CONSEIL GÉNÉTIQUE

Dans la présente étude, **15%** des patients sont porteurs d'un trait drépanocytaire et **5%** d'un trait thalassémique. **2,5%** possèdent la mutation à l'origine de l'hémoglobine O-Arab. Le reste de la population (**77,5%**) possède la mutation β^C .

Devant la variabilité et la diversité des groupes étiologiques, l'intérêt du conseil génétique apparaît indéniable. Cet acte médical consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Il s'adresse à des couples ayant eu un enfant atteint ou s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ont des apparentés atteints ou appartiennent à des populations à risque. [69]

Après identification des sujets porteurs (par les techniques précédemment détaillées), il faut pouvoir proposer à un couple un conseil génétique qui précisera les risques génétiques en fonction de l'anomalie dépistée et, le cas échéant, un diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal des hémoglobinopathies est réalisé à partir de l'ADN fœtal isolé des cellules amniotiques, de biopsies de placenta ou de biopsies de villosités chorales. Ces dernières permettent d'obtenir des quantités d'ADN plus importantes et sont réalisées plus précocement (10^{ème} ou 11^{ème} semaine de grossesse). [18]

Le préalable à toute analyse génétique est l'obtention du consentement écrit du patient (ou de ses parents pour un mineur). Actuellement, la quasi-totalité des diagnostics proposés pour les maladies de l'hémoglobine repose sur la mise en évidence directe de la mutation responsable de la maladie [18]. Les techniques de biologie moléculaire classiques utilisées sont : le *séquençage*, la *dot-blot*, la *gap-PCR*, la recherche de délétion par *MLPA* (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) [12].

Considérant la proportion de marocains porteurs de gènes à risque, notamment les formes d'association (hétérozygotes composites), on comprend que la notion de dépistage néonatal n'est pas encore appliquée au Maroc. Comme le précise la présente étude, les patients sont souvent dépistés tardivement. Pourtant un diagnostic précoce de la maladie permettrait d'obtenir une diminution significative du nombre de complications, notamment infectieuses et du taux de mortalité dans certains cas. Le retard marocain, en termes de stratégie de dépistage des HbP, pourrait donc être rattrapé par l'implantation au niveau national d'un **programme de dépistage néonatal systématique**. Cette décision constituera le premier pas d'une longue route, vers la mise à disposition de soins spécifiques et adaptés pour les enfants atteints d'HbP. Un suivi à plus long terme de la jeune population marocaine restera évidemment nécessaire pour juger plus précisément du devenir pubertaire de ces enfants dépistés en repérant les troubles du développement qui pourraient s'exprimer plus tardivement.

La politique marocaine de prévention des HbP pourrait s'articuler autour des points suivants :

- Ⓜ consultations prénuptiales afin de mieux prévenir les hémoglobinopathies,
- Ⓜ instauration du conseil génétique en cas de mariage,
- Ⓜ renforcement des techniques diagnostiques des laboratoires publics,
- Ⓜ étude des anomalies de l'Hb chez les donneurs volontaires de sang afin de pouvoir disposer de données épidémiologiques marocaines pour une meilleure prise en charge.

Cette politique pourrait également s'inspirer de celles déjà mises en place dans les pays européens (France et Royaume-Uni) [5] et, inclure la création de systèmes d'information adaptés aux populations des villes éloignées, tels des cassettes vidéo ou disques audio dans leur dialecte ou des consultations avec une infirmière ou un médecin. Le déficit du programme marocain de dépistage sera de concilier ses objectifs avec les réalités marocaines (taux élevé de mariages consanguins).

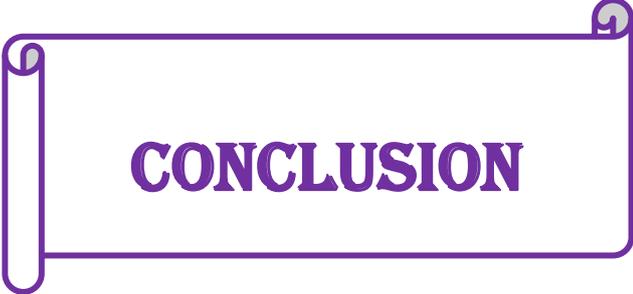
Dans certains pays européens, la possibilité récente d'avoir recours au diagnostic pré-implantatoire (diagnostic réalisé sur l'embryon obtenu par FIV) permet actuellement d'offrir de nouvelles alternatives aux familles opposées à l'interruption de grossesse (formes sévères d'HbP). Par ailleurs, des progrès concernant le diagnostic prénatal sur les cellules embryonnaires ou fœtales circulant dans le sang maternel pourraient permettre dans un futur proche de s'affranchir des contraintes et des risques des prélèvements fœtaux. Les voies de recherche de nouvelles thérapeutiques concernant les patients d'hémoglobinopathies n'en demeurent pas moins actives comme en témoignent les récents progrès concernant les inducteurs de synthèse de l'hémoglobine fœtale ou les avancées en matière de thérapie génique. [5]



LIMITES DE L'ÉTUDE

L'absence de l'outil informatique au laboratoire a rendu difficile l'exploitation des données. Un important travail de regroupement a dû être fait avant d'obtenir un seul et même tableau Excel plus facilement exploitable et de retirer les doublons.

De même, l'absence d'un certain nombre d'informations a rendu difficile l'interprétation des résultats obtenus : les patients ne possédaient pas tous un dossier médical complet. Et, la non disponibilité de certains dosages, n'a pas permis une meilleure discussion autour du mécanisme de l'anémie enregistrée dans les groupes étiologiques. En effet, certains paramètres biochimiques (ferritine, bilirubine totale et conjuguée, haptoglobine, LDH, ASAT, CRP) n'ont pas été explorés de façon uniforme chez tous les patients de notre cohorte à cause de la « non » disponibilité temporaire des réactifs requis pour leur dosage.



CONCLUSION

L'hémoglobinoase C est l'une des hémoglobinopathies les plus répandues dans le monde. Moins connue que la très fréquente drépanocytose, elle présente un caractère discret et une clinique moins marquée. Sa répartition géographique, superposée aux zones d'endémies palustres en raison de la protection qu'elle confère contre le paludisme, s'étend également à l'Afrique du nord.

Le Maroc idéalement situé, est touché par les désordres de l'Hb, mais ne dispose que de rares documentations sur les hémoglobinopathies présentes sur son territoire. L'intérêt de la présente étude réside donc dans le fait qu'elle rapporte une importante série de cas d'hémoglobinoase C au Maroc. Elle a exploité à ce fait, les données de l'HMIMV quant aux cas survenus sur une période de **11 ans**. Le mérite revient au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie dont la collaboration étroite avec le laboratoire d'Hématologie, les services cliniques prescripteurs, le service d'hématologie clinique et les laboratoires privés, a rendu possible ce travail.

Les résultats de notre cohorte corroborent les tableaux d'expression clinique et biologique habituellement décrits dans la littérature. Cette anomalie à transmission autosomique récessive, semble toucher tous les âges avec une forte prévalence chez les marocains d'âge avancé. La distribution est très accentuée au niveau des régions du **Nord-Ouest du Maroc**. Les profils génotypiques sont variés avec une fréquence élevée d'individus hétérozygotes sains. Les homozygotes et les formes composites d'association à l'Hb S et à la β^+ -thalassémie sont moins fréquents. L'association à l'Hb O-Arab rencontrée chez un seul patient, traduit la rareté de ce variant.

Devant la prédominance de ce type d'HbP, il serait temps pour le gouvernement marocain d'étudier la possibilité de mise en place d'un programme national de dépistage néonatal systématique. Diverses actions de prévention, combinant dépistage des porteurs hétérozygotes, conseil génétique des couples à risque et, le cas échéant, diagnostic prénatal, pourront aussi être menées. L'importance de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes dépistées ne devra pas être négligée.

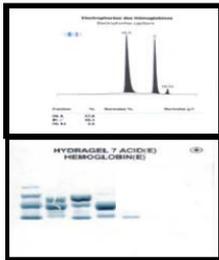
D'autres travaux sur l'hémoglobinoase C, seraient bienvenus afin d'apprécier à l'échelle nationale la distribution et la fréquence de cette maladie, et d'éventuellement caractériser d'autres génotypes rares. Ils permettraient une meilleure connaissance des caractéristiques épidémiologiques de l'hémoglobinoase C sur le territoire marocain, la compréhension de leur mécanisme d'expression et des divers signes cliniques. La mise en place du registre de report des cas d'hémoglobinoopathies qui pourrait en découler ne serait que bénéfique.

Le rôle du biologiste nous apparaît plus important que jamais puisqu'il est celui qui doit exploiter les signes cliniques et les utiliser ainsi que l'ensemble des éléments cytologiques et biochimiques pour conduire efficacement le diagnostic. Dans ce contexte, le laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV, répond actuellement aux normes des sociétés savantes puisqu'il dispose depuis décembre 2013 d'une technique CPLH sur le G7 de chez Tosoh qu'il compte acquérir de façon définitive au courant de l'année 2014.



Annexe 1

Fiche d'exploitation



LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE
Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V
Les hémoglobinopathies

Fiche d'exploitation des données

I. Identité du patient

- Nom	- Prénom
- Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	- Age
- Origine	
- Service Prescripteur	

II. Renseignements cliniques

- Motif d'hospitalisation
.....
- Antécédents pathologiques
.....

III. Données biologiques

1. Hémogramme

-Taux Hb	-Hte	-VGM.....
-Nombre de GR	-IDC.....	-TCMH
-Taux de réticulocytes		
-Frottis sanguin.....		
- Test de falciformation.....		
- Notion de transfusion récente : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		

Annexe 1 (suite)

III. Données biologiques

2. Bilan biochimique

Ferritine.....	CRP	LDH.....
Haptoglobine.....	BT /BC.....	

Résultats EP/Hb

Hb A.....	Hb S.....	Hb X
Hb A ₂	Hb C	
Hb F.....	Hb E	

3. Enquête familiale

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

IV. Diagnostic étiologique :

Thalassémie :

- Type.....
.....
- Pathologie associée.....
.....

Hémoglobinose :

-Type.....
.....
- Pathologie associée.....
.....

Annexe 2

Reverse dot-blot [45, 70, 71]

Principe

Amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN, ce qui conduit à une hybridation sur un support portant des sondes spécifiques des principales mutations recherchées. Les sondes d'oligonucléotides utilisées sont immobilisées sur membrane de nylon. C'est une méthode non-radioactive.

Intérêt

Permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation.

Remarques

Diagnostic anténatal :

- Trousses commerciales destinées à l'identification des mutations β -thalassémiques les plus fréquentes dans les principales régions du monde.
- Trousses commerciales destinées à la caractérisation des délétions α -thalassémiques les plus fréquentes.

Annexe 3

gap-PCR [30, 45, 71]

Principe

Amplification d'un fragment spécifique à la délétion et qui la recouvre. Les sondes utilisées sont construites de façon à être complémentaires aux frontières de la délétion. Dans le cas de délétions étendues, la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.

Intérêt

Mise en évidence des délétions plus ou moins étendues des gènes α et β . Plusieurs délétions peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR.

Limites

- Il faut disposer d'une batterie d'amorces spécifiques des délétions que l'on cherche à caractériser.
- Le diagnostic des délétions dont on ne connaît pas précisément les limites doit être effectué par Southern blot.

Remarques

- Trousses commerciales pour le diagnostic anténatal des α -thalassémies ;
- Permet le diagnostic de certaines β -thalassémies, des Hb Lepore, anti-Lepore et des PHHF délétionnelles.

Annexe 4

Séquençage

Le séquençage de l'ADN consiste en la détermination de la succession des nucléotides le composant. C'est aujourd'hui une technique de routine pour les laboratoires de biologie spécialisés. Cette technique utilise les connaissances qui ont été acquises depuis une trentaine d'années sur les mécanismes de la réplication de l'ADN. Plusieurs techniques peuvent être utilisées en routine. [72]

Principe [45]

Amplification sélective des gènes β , α_1 ou α_2 puis séquençage de l'ADN (détermination de la succession des nucléotides le composant). Plusieurs méthodes existent (méthode Sanger par exemple).

Intérêt, limites, remarques [45]

- Permet l'identification des variants rares.
- N'est pas adaptée à la détection des délétions importantes.
- Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.

Annexe 5

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

C'est une variante de la PCR multiplexe [73]. Sa fiabilité et son efficacité ont été largement éprouvées et ne sont aujourd'hui plus à démontrer.

Principe [71,73]

Technique robuste de quantification génique, basée sur l'utilisation d'une sonde divisée en deux. La ligation des deux parties est nécessaire pour que l'amplification des oligonucléotides ait lieu. Cette méthode est utilisée pour dénombrer les copies d'une même séquence dans un ADN.

Intérêt [45]

- Criblage des délétions rares ou non encore décrites.
- Utilisation d'une seule paire d'amorces. On évite ainsi les problèmes causés par la présence d'une grande quantité et un grand nombre d'amorces différentes. La MLPA peut amplifier jusqu'à 40 sondes différentes simultanément, ce qui en fait une méthode rapide, peu coûteuse et facile à réaliser.

Remarques [31]

Des kits commerciaux de MLPA (distribués par la société MRC-HollandTM), ciblant sélectivement les familles de gènes α et β -globine, sont disponibles sur le marché.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Lucile Jeanne.** Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. Option/Bio 2010 ; 21 (434) : 17-20.
- [2] **Henri Wajcman, Laurent Kiger.** L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme : un motif structural unique, des fonctions multiples. Comptes Rendus Biologies 2002 ; 325 (12) : 1159-1174.
- [3] **Rochette Jacques, Charbit Yves.** Deux maladies génétiques : la drépanocytose et les thalassémies. Enquêtes en région parisienne. In: Revue européenne de migrations internationales 1990 ; 6 (3) : 145-160.
- [4] **D. J. Weatherall.** Hemoglobinopathies worldwide: present and future. Current Molecular Medicine 2008 ; 8 (7) : 592-599.
- [5] **C. Badens.** La prévention des hémoglobinopathies dans les pays non endémiques. Journée "Drépanocytose et β -thalassémie", Société de pathologie exotique 2000 ; 2293 : 98-100.
- [6] **MH Steinberg, BG Forget et al.** Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press, 2001.
- [7] **Elisabeth Kohne.** Hemoglobinopathies, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. Deutsches Ärzteblatt International 2011 ; 108 (31-32) : 532-40
- [8] Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. OMS Février 2011. Aide-mémoire N°308
- [9] **L. Hessissen, M. Harif.** Quelles nouveautés dans la thalassémie ? Annales de Médecine et de Thérapeutique 2010 ; 2 (1) : 14-24.
- [10] HbVar: <http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>

- [11] **B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen.** Hémoglobines anormales rares. EMC Hématologie 2004 ; 1 (4) : 106-114.
- [12] **N. Couque, M. De Montalembert.** Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuilles de Biologie 2013 ; 54 (311) : 5-18.
- [13] **Gulbis B., Cotton F., Hansen V. et al** : Prévention des hémoglobinopathies à Bruxelles : une nécessité ? Revue médicale de Bruxelles 2001 ; 22 (3) : 133-140.
- [14] **Serjeant GR.** Sickle-cell disease. Oxford Medical Publications 1992 ; 378-388.
- [15] **Frédéric B. Piel, Rosalind E. Howes, Anand P. Patil, et al.** The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. Scientific Reports 2013 ; 3 (1671) : 1-8.
- [16] **A. Harvey, Itano, V. James Neel.** A new inherited abnormality of human hemoglobin. Proc Natl Acad Sci USA 1950 ; 36 (11) : 613–617.
- [17] **N. Benkirane Agoumi.** Les hémoglobinopathies au Maroc. Lettres à la rédaction/ Archives de pédiatrie 2003 ; 10 : 648–657.
- [18] **J. Bardakdjian-Michau, J.-L. Dhondt, R. Ducrocq et al.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Annales de Biologie Clinique 2003 ; 61 (4) : 401-409.
- [19] **Robert GIROT.** Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. Journée de Biologie Clinique 2012.

- [20] **Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic JL.** Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. Médecine Tropicale 2011 ; 71 : 217-222.
- [21] **V. Siguret, J.-P. Andreux.** Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. Annales de Biologie Clinique, Revues générales 1997 ; 55 (2) : 103-12.
- [22] HYDRAGEL 7 & 15 HEMOGLOBIN(E) - Notice d'utilisation Sebia 2005 ; Réf. 4106 & 4126.
- [23] HYDRAGEL 7 & 15 ACIDE HEMOGLOBIN(E) – Notice d'utilisation Sebia 2005 ; Réf. 4108 & 4128.
- [24] CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) – Notices d'utilisation 2012 ; Réf. 2007.
- [25] **David F. Keren, Deborah Hedstrom, Ronald Gulbranson, et al.** Comparison of Sebia Capillarys Capillary Electrophoresis With the Primus High-Pressure Liquid Chromatography in the Evaluation of Hemoglobinopathies. American Society for Clinical Pathology 2008 ; 130 : 824-831.
- [26] **Lucile Jeanne.** Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. Option/Bio 2010 ; 21 (434) : 17–20.
- [27] **Nicole COUPRIE.** Hémoglobinopathie. Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée, Formation Continue Février 2000.
- [28] **Josiane Bardakdjian-Michau, Dora Bachir.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. DB Atelier pratique BIORAD Mai 2003.

- [29] **Atul Shrivastav, Umang Patel, Jayesh R Joshi, et al.** Study of hemoglobinopathies and Hb variants in population of Western India using HPLC : A report of 7,000 cases. *Journal of Applied Hematology* 2013 ; 4 (3) : 104-109.
- [30] **J.M. Old.** Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Reviews* 2003 ; 17 (1) : 43-53.
- [31] **Patricia Aguilar-Martinez, Catherine Badens, Nathalie Bonello-Palot, et al.** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Annales de Biologie Clinique* 2010 ; 68 (4) : 455-464.
- [32] **Dode C, Rochette J, Krishnamoorthy R.** Locus assignment of human alpha globin mutations by selective amplification and direct sequencing. *British Journal of Haematology* 1990 ; 76 : 275-281.
- [33] **Elyse Poitras, Alain Houde.** La PCR en temps réel: principes et applications. *Rev Biol Biotech* 2002 ; 2 : 2-11.
- [34] **Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, et al.** Rapid screening of multiple beta-globin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler : application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clinical Chemistry* 2003 ; 49 (5) : 769-776.
- [35] **A. Maggio, A. Giambona, S.P. Cai, J. Wall et al.** Rapid and simultaneous typing of hemoglobin S, hemoglobin C, and seven Mediterranean beta-thalassemia mutations by covalent reverse dot-blot analysis : application to prenatal diagnosis in Sicily. *Blood* 1993 ; 81 (1) : 239-24

[36] **Reed GH, Wittwer CT.** Sensitivity and specificity of single nucleotide polymorphism scanning by high-resolution melting analysis. Clin Chem 2004 ; 50 : 1748-54.

[37] **H. Wajcman.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie 2005 ; 2 : 145–157.

[38] **Charif Khodja M, Ghermi M, Tahri M, Bettayeb M.A, Zidour M.N.** Dosage de l'hémoglobine. République Algérienne Démocratique. Université Djellali Liabes. Faculté de Médecine. Département de pharmacie. Hématologie 2009.

[39] **Pouiré YAMEOGO.** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha-thalassémie au centre médical Saint Camille de Ouagadougou. Thèse 2009.

[40] **Hamane Ibrahima Touré.** Electrophorèse de l'hémoglobine chez 616 patients vus au CNTS de Bamako. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie 2006.

[41] **Samia Zidani-Zertal.** Déterminants génétiques de l'expression d'hémoglobine fœtale. Ecole pratique des hautes études - Sciences de la Vie et de la Terre, thèse, 2002.

[42] **Belhadi Kamilia.** Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. République algérienne démocratique et populaire, Université EL HADJ LAKHDER, Faculté des sciences département de biologie. Mémoire 2010-2011.

[43] **Marie Schmidt épouse Hautecoeur.** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des

hémoglobinopathies. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2011-2012.

[44] **Mukisi Mukaza Martin.** Contribution à l'étude de l'ostéonécrose drépanocytaire de la tête fémorale de l'adulte Epidémiologie, diagnostic et traitement. Faculté de Médecine, ULB Thèse 2010.

[45] **Nadia OU-KHEDA.** Les hémoglobinopathies : contribution du Laboratoire de Biochimie et de toxicologie de L'HMIMV à l'étude épidémiologique, clinique et biologique des cas répertoriés sur une période de 12 années. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Thèse de Doctorat 2013.

[46] **F. Cotton, F. Vertongen, B. Gulbis.** Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2006 ; 21 : 45–50.

[47] **Khadijetou Ba.** Etude épidémiologique des hémoglobinopathies chez les femmes enceintes en consultation prénatale dans les centres de santé de Sebkhia et Teyarett à Nouakchott. Faculté de Médecine de Nouakchott, Mémoire 2013.

[48] **Nathalie Bonello-Palot, Catherine Badens.** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine, Avril 2010 ; 1 : 1-10.

[49] **D. Labie, J. Elion.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2005 ; 2 (4) : 220–239.

[50] **Dora Bachir, Frédéric Galacteros.** Hemoglobin C disease. Orphanet Encyclopedia 2004.

[51] **Pr Zandecki M.** Les syndromes thalassémiques. Hématologie biologique 2006 ; 1-12.

[52] **M. Nagaraa, C. Alba-Sauviat, D. Simeona, et al.** L'hémoglobinosse C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 210-216.

[53] **Barbara J. Bain.** Haemoglobinopathy Diagnosis, Second Edition. Wiley-Blackwell 2006.

[54] **Ronald L. Nagel, Mary E. Fabry, Martin H. Steinberg.** The paradox of hemoglobin SC disease. Blood Reviews 2003 ; 17 : 167-178.

[55] **D. Modiano, G. Luoni, B.S. Sirima, J. Simporé, F. Verra, et al.** Haemoglobin C protects against clinical Plasmodium falciparum malaria. Nature 2001 ; 414 : 305-308.

[56] **A. Galois, C. Mayeur Rouse, S. Ame, et al.** Hémoglobinosse C A propos d'un cas. Groupe Francophone d'Hématologie 2011.

[57] **M. Bruyneel, J.P. De Caluwé, J.M. des Grottes, F. Collart.** Hémoglobinopathie C et splénomégalie chez un patient ivoirien. Intérêt de la splénectomie. Revue médicale de Bruxelles 2003 ; 24 (2) : 105-107.

[58] **T. H. J. Huisman, P. C. Van Der Schaaf, and A. Van Der Sar.** Some Characteristic Properties of Hemoglobin C. Blood November 1955 ; 10 (11) : 1079-1091.

- [59] **Samuel Charache, C. Lockard Conley, David F. Waugh, et al.** Pathogenesis of Hemolytic Anemia in Homozygous Hemoglobin C Disease. *The Journal of Clinical Investigation* 1967 ; 46 (11) : 1795-1811.
- [60] **O. Fenneteau, M-F. Hurtaud-Roux, N. Schlegel.** Aspect cytologique normal et pathologique du sang chez le nouveau-né et le jeune enfant. *Annales de Biologie Clinique* 2006 ; 64 (1) : 17-36.
- [61] **Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère.** Hémoglobinoses. *Médecine Tropicale* 2013.
- [62] **F.O. Dare, O.O. Makinde, O.B. Faasuba.** The obstetric performance of sickle-cell disease patients and homozygous hemoglobin C disease patients in Ile-Ife, Nigeria. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1992 ; 37 (3) : 163–168.
- [63] **Lipshutz M et al.** Spontaneous rupture of the spleen in homozygous hemoglobin C disease. *The Journal of the American Medical Association* 1977 ; 237 (8) : 792-793.
- [64] **Samir Dalia, Ling Zhang.** Homozygous hemoglobin C disease. *Blood* september 2013 ; 122 (10) : 1694.
- [65] **Raouf Hafsia, Marrakchi Olfa, Naouel Ben Salah, et al.** L'Hémoglobinoase C : A propos de 16 cas Tunisiens. *La Tunisie médicale* 2007 ; 85 (3) : 209-211.
- [66] **Liebhaber SA, Cash FE, Cornfield DB.** Evidence for posttranslational control of HbC synthesis in an individual with HbC trait and α - thalassemia. *Blood* 1988 ; 71: 502-504.

- [67] **A. El Maataoui, Z. Ouzzif.** L'hémoglobine C/OArabe : histoire d'une famille. *Pathologie Biologie* 2012 ; 60 (5) : 320-321.
- [68] **A. Sangare, I. Sangoro, M. Meite, Y. Ambofo, et al.** Hémoglobine O-Arab en Côte d'Ivoire et en Afrique de l'Ouest. *Médecine Tropicale* 1992; 52 (2): 163-170.
- [69] **M. Kassis, F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpech.** Place du conseil génétique en médecine fœtale. *EMC - Pédiatrie* 2005 ; 2 (1) : 116-150.
- [70] **P. Sutcharitchan, R. Saiki, TH. Huisman, A. Kutlar, et al.** Reverse dot-blot detection of the African-American beta-thalassemia mutations. *Blood*. 1995 ; 86 (4) : 1580-1585.
- [71] **C. L. Harteveld.** State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. *International Journal of Laboratory Hematology* 2014 ; 36 : 1–12.
- [72] **F. Garnier, C. Burucoa, P. Lanotte.** Biologie moléculaire : application à la détection, à l'identification et au génotypage. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 2ème édition. 2011 ; 43-63.
- [73] **Heinz Troxler, Peter Kleinert, Markus Schmugge, Oliver Speer.** Advances in hemoglobinopathy detection and identification. *Advances in Clinical Chemistry* 2012 ; 57 : 1-28.



Résumé

Titre : Hémoglobinoses C : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) - Rabat

Auteur : Tatiana CHABI ILOUGBADE

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Mots clés : Hémoglobine C - Hémoglobinopathie – Diagnostic biologique - Conseil génétique.

Introduction

L'hémoglobine C est un variant de l'hémoglobine fréquemment rencontré dans les populations humaines. Originaire d'Afrique occidentale et d'Asie du Sud-Est, sa répartition est aujourd'hui étendue au monde entier.

L'objectif de ce travail est de rapporter les cas d'hémoglobinoses C colligés au cours de ces onze dernières années au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 40 cas d'hémoglobinoses C colligés au laboratoire de biochimie de l'HMIMV sur 11 ans.

Une fiche d'exploitation est renseignée (données démographiques, renseignements cliniques, résultats des explorations biologiques). L'étude de l'hémoglobine a inclus des examens biochimiques et hématologiques.

Résultats

Sur le plan épidémiologique : Le sex-ratio est de 1. L'âge au moment du diagnostic varie entre 4 et 59 ans, l'âge moyen est de 30 ans. Les régions du « Gharb-Cherarda-Beni Hssen » et de « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër » semblent les plus touchées.

Sur le plan clinique : Les anomalies biologiques, la splénomégalie et le syndrome anémique sont fréquents (82,5%).

Sur le plan biologique : L'anémie hémolytique est majoritairement objectivée. Les frottis sanguins révèlent anisopoikilocytose, hématies en cibles, drépanocytes. Les examens biochimiques concourent indéniablement au diagnostic et révèlent divers groupes étiologiques : hétérozygotes A/C (67,5%), homozygotes C/C (10%), hétérozygotes composites S/C (15%), C/ β^+ -thal (5%), C/O-Arab (2,5%).

Discussion et Conclusion

Les résultats de la présente étude concordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature. L'importance du conseil génétique et de la mise en place d'un programme national de dépistage néonatal systématique apparaît indéniable.

Abstract

Title: Hemoglobin C disease : Sudy at the Laboratory of Biochemistry and Toxicology of the MHIMV - Rabat

Author : Tatiana CHABI ILOUGBADE

Reportor: Pr Zohra OUZZIF

Keywords: Hemoglobin C - Hemoglobinopathy - Biological diagnosis - Genetic counseling.

Introduction

Hemoglobin C is a variant frequently met in the human populations. Native of West Africa and South-East Asia, its distribution is spread, today, to the whole world.

The objective of this work is to report the cases of hemoglobin C disease brought together during these last eleven years in the Laboratory of Biochemistry and Toxicology of HMIMV.

Materials and methods

It is about a descriptive retrospective study, concerning 40 cases of hemoglobin C disease collected in the laboratory of Biochemistry of the HMIMV over 11 years.

A form of exploitation is filled (demographics data, clinical informations, results of biological explorations). The study of hemoglobin included biochemical (hemoglobin electrophoresis at acid pH and alkaline) and hematological tests.

Results

At the epidemiological level: The sex-ratio is equal to 1. The age at the time of diagnosis ranges between 4 and 59 years, and the median age is 30 years. The regions of « Gharb-Cherarda-Beni Hssen » and « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër » seem most affected.

At the clinical level: The biological abnormalities, splenomegaly and the anemic syndrome are frequent (82,5% of cases).

At the biological level: The hemolytic anemia is largely objectified. The blood smear reveals anisopoikilocytosis, red blood target, and sickle-shaped red blood cells. The biochemical tests contribute to the diagnosis and reveal various and varied etiological group: heterozygous A/C (67,5%), homozygous C/C (10%), double heterozygous S/C (15%), C/ β^+ -thal (5%), CO-Arab (2,5%).

Discussion and Conclusion

The results of the present study are consistent, in most cases with the literature data. The importance of genetic counseling and the installation of a national card of systematic neonatal tracking is undeniable.

ملخص

العنوان: الهيموغلوبين C: دراسة فوج أجريت في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم من المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط

المؤلفة: تاتيانا شابي إيلوغباد

المقرر: البروفيسور زهرة أوزيف

الكلمات الرئيسية: الهيموغلوبين C - أمراض خضاب الدم - تشخيص البيولوجية - الإرشاد في المجال الوراثي.

مقدمة

الهيموغلوبين C هو أحد المتغيرات الأكثر رواجاً حيث كثيراً ما يصيب المجتمعات البشرية. ورغم أن أصوله من غرب أفريقيا وجنوب شرق آسيا إلا توزيعه يمتد الآن إلى العالم كله.

يهدف هذا العمل إلى تسجيل حالات الهيموغلوبين C التي تم جمعها خلال السنوات الإحدى عشرة الأخيرة في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم من المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس في الرباط.

المواد والأساليب

يتعلق الأمر بدراسة استعادية وصفية على 40 حالة من الهيموغلوبين C جمعت في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بالمستشفى العسكري التعليمي بالرباط على مدى نحو إحدى عشرة سنة. تم ملؤ استمارة تشغيل (تضم المعطيات الديموغرافية، والمعلومات السريرية، ونتائج الاستكشافات البيولوجية). وقد شملت الدراسة اختبارات دموية وبيوكيميائية (الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين في الحمض ودرجة الحموضة القلوية، HPLC، والتوازن الحديد).

النتائج

على المستوى الوبائي: النسبة بين الجنسين هي 1. يتراوح عمر الحالات المدروسة بين 4 و 59 سنة. ويبلغ متوسط العمر 30 سنة. المناطق الأكثر تضرراً هما جهة الغرب شراردة بني احسن وجهة الرباط سلا زمامور زعيمير بيدو.

على المستوى السريري: وجود كبير للتشوهات البيولوجية، و لتضخم الطحال وفقر الدم (5،82%).

على المستوى البيولوجي: غالباً ما يتم تجسيد فقر الدم الانحلالي. تكشف المسحات عن أنتيسوبويكلوسيتوز، وعن كريات الدم الحمراء في الحالات المستهدفة، وعن فقر الدم المنجلي. تتوافق التحاليل الكيمياء الحيوية بشكل واضح مع التشخيص وتكشف عن مختلف الجماعات المسببة: C/β⁺-thal (5%)، S/C (15%)، C/C (10%)، A/C (67,5%)، C/O-Arab (2,5%).

المناقشة والاستنتاج

تتفق نتائج هذه الدراسة، في معظم الحالات، مع أدبيات هذا المجال. هناك أهمية لا نقاش فيها للاستشارة الوراثية ولإنشاء برنامج وطني للفحص المنهجي لحديثي الولادة.

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 humain.*
- ◆ *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.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالله العليم

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 57

سنة : 2014

الهيموغلوبين C: دراسة فوج أجريت في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: تاتيانا شابي إيلو غباد

المزداة في: 20 شتنبر 1989 بكتونو (البنين)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الهيموغلوبين C - أمراض خضاب الدم - التشخيص البيولوجي - الإرشاد في
المجال الوراثي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: م. ادناوي

أستاذ الطب الباطني

السيدة: زوهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الاحيائية

السيد: كمال دغمي

أستاذ في علم الدم السريري

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم

السيد: السيد خ. النبيبي

أستاذ الطب الباطني