

ANNEE: 2013

THESE N°: 20

ALPHA THALASSEMIES : DONNEES RECENTES

Thèse

Présentée et soutenue le :.....

PAR

Mme. HALIMI Aicha
Née le 06 Juillet 1986 à Rissani

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : α thalassémies- α globines- anémies hémolytiques.

JURY

Mr. A. BELMEKKI
Professeur d'hématologie

Mr. A. MASRAR
Professeur d'hématologie biologique

Mr. A. DAMI
Professeur agrégé de biochimie

Mme. M. NAZIH
Professeur agrégé d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUDA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie

94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
 128. Pr. ABDELHAK M'barek
 129. Pr. BELAIDI Halima
 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 134. Pr. CHAMI Ilham
 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 136. Pr. EL ABBADI Najia
 137. Pr. HANINE Ahmed*
 138. Pr. JALIL Abdelouahed
 139. Pr. LAKHDAR Amina
 140. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-ptisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie

189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
 199. Pr. BENOMAR ALI
 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 201. Pr. ER RIHANI Hassan
 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 203. Pr. KABBAJ Najat
 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
 206. Pr. KHATOURI ALI*
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 213. Pr. CHAOUI Zineb
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 218. Pr. EL OTMANYAzzedine
 219. Pr. GHANNAM Rachid
 220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROU Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabih

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim

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

282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloibah*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

- 361. Pr. ABBASSI Abdellah
- 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 364. Pr. ALLALI Fadoua
- 365. Pr. AMAR Yamama
- 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 367. Pr. AZIZ Nouredine*
- 368. Pr. BAHIRI Rachid
- 369. Pr. BARKAT Amina
- 370. Pr. BENHALIMA Hanane
- 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 372. Pr. BENYASS Aatif
- 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 374. Pr. BOUKLATA Salwa
- 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 377. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
- 378. Pr. HAJJI Leila
- 379. Pr. HESSISEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir*
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yassine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie

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

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*

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

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEUR

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces





*A toute ma famille ALAMI,
HALIMI et LAMGHARI*

A ma chère mère

A mon cher père

*A Mon Cher Mari
larbi*

A ma petite fille israe






A mes frères

A mes sœurs

*A mon beau frère et mes belles
sœurs et leurs enfants*

*A mes oncles, tentes, leurs mari(e)s et
leurs enfants*





*A mes meilleures amies
Amal, Amal, Imane, Kawtar, Kenza,
Laila, Lamia, Ntissar, Saadia et
Soukaina*

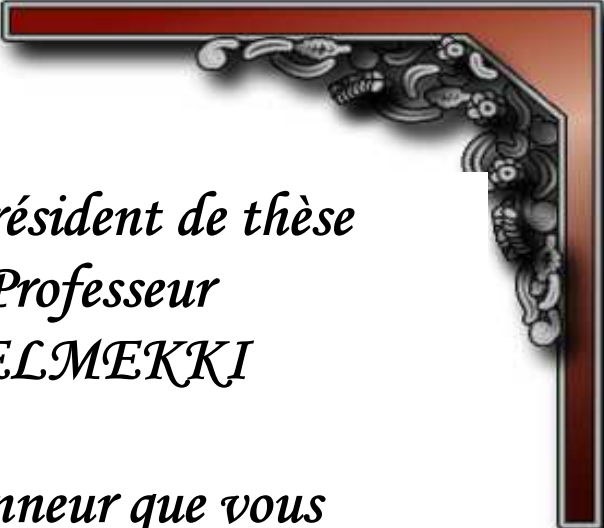
*A tous les amis pharmaciens de la
promotion 2008/2009 de la faculté
de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*



Et à tous mes professeurs

Remerciements






*À notre maitre et président de thèse
Monsieur le Professeur
Abdelkader BELMEKKI*

*C'est un grand honneur que vous
nous faites en acceptant de présider
le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maitre de vous
témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter cher Maitre nos
vifs remerciements pour la présence
et la sympathie dont vous avez fait
preuve.*






*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur
Azlarab MASRAR*


*C'est un grand honneur que vous nous
avez fait en acceptant d'être le
rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce
travail et vous avez su nous guider avec
simplicité et gentillesse jusqu'à sa
réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail
resteront pour le meilleur exemple.*





*Veillez accepter cher maitre nos vifs
remerciements pour l'aide de la
compréhension que vous nous avez
apporté durant l'élaboration de ce travail.*



*À notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur
Mona NAZIH*

*Votre assistance parmi les membres du
jury de thèse nous honore beaucoup.
Votre qualité d'enseignement nous a
énormément imprégnés, votre
sympathie et votre gentillesse nous
encouragent et nous incite d'avantage
à vouloir puiser de votre savoir.
Permettez-nous chère professeur de
vous exprimer nos remerciements les
plus sincères.*






*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
Abdellah DAMI*

*Votre assistance parmi les membres
de notre jury de thèse nous honore.*

*Croyez cher professeur en notre
sincère gratitude et pour l'estime
qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs
remerciements et nous vous prions
de trouver, ici, le témoignage de
notre reconnaissance et notre
profond respect.*



*Liste des figures,
tableaux et
abréviations*



Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
1	Répartition géographique des α thalassémies	5
2	transmission autosomique récessive	10
3	structure de l'Hémoglobine	12
4	Expression des gènes- globine au cours du développement ontogénique	14
5	Structure et organisation des deux familles de gènes -globine	17
6	Physiopathologie hématologique de l' α thalassémie	22
7	Les deux délétions courantes qui provoquent l' α +- thalassémie	24
8	Toutes les délétions des gènes α provoquant l' α +- thalassémie	25
9	Les délétions des gènes α provoquant α0-thalassémie	28
10	a.Grands délétions impliquant les gènes α b. région régulatrice d'une globine laissant les gènes α intacts	29
11	Maladie de l'Hémoglobinoase H	31
12	le syndrome d'anasarque fœtal de Bart. a. Frottis de sang périphérique avec précurseurs d'hématies immatures et hypochromes, microcytaires, les hématies montrant l'anisocytose et la poïkilocytose b. bébé hydropique mort-né	36

13	Indices de globule rouge chez les patients avec génotypes divers associés à une α thalassémie	40
14	a. le Volume globulaire moyen (VGM dans fl) et b. Teneur Moyenne de la Cellule en Hémoglobine (TMCH dans pg)	41
15	Réticulocytes (flèches) colorées au bleu de crésyl brillant	42
16	Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin	44
17	Electrophorèse sur agar citraté à pH acide	45
18	Isoélectrofocalisation en gel d'agarose	47
19	HPLC et l'électrophorèse Capillaire d' Hb d'un adulte avec maladie HbH	50
20	HPLC et l'électrophorèse Capillaire d'Hb d'un nouveau-né avec un trait d'α thalassémie (-/$\alpha\alpha$) et une quantité significative de l'Hb Bart	51
21	Moyen et écart type de HbA2 dans différents génotypes d'α thalassémie	52
22	Multiplex Gap-PCR pour la détection des délétions courantes des α thalassémies	54
23	Électrophérogrammes des produits de Multiplex PCR chez des volontaires sains et des patients avec l'α-Thalassémie	55
24	Le principe d'Amplification des Sondes des patients avec l'α thalassémie par MLPA	57

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
I	classification clinique des α thalassémies	8
II	Ratio alpha/béta en fonction du phénotype responsable d' α thalassémie	21
III	Tableau Récapitulatif des α thalassémies	65

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

A γ : A gamma

Ala : Alanine

α : Alpha

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATR-16 : Alpha thalassémie avec retard mental par délétion du télomère 16p

ATR-X : Alpha thalassémie avec retard mental lié à l'X

β : Beta

CS : Constant Spring

δ : delta

DMSO : Dimethyl sulfoxide

DNase : ADN ase

ϵ : epsilon

Fe⁺⁺ : Fer ferreux

Fil : Population du Philippine

fl : Femtolitre

g/dl : Gramme par décilitre

G γ : G gamma

γ : Gamma

GC : Glycine cystéine

Gly : Glycine

GR : Globule rouge

HbA : Hémoglobine A

HbC : Hémoglobine C
HbD : Hémoglobine D
HbE : Hémoglobine E
HbF : Hémoglobine Fœtale
HbH : Hémoglobinoïse H
HbS : Hémoglobine S
HCS : Hémoglobine Constant Spring
HPLC : chromatographie liquide à haute performance
HS : Site Hypersensible
Ile : Isoleucine
IVS : intervening séquence
LCR : Locus Control Region
MCS : multi spécifiques séquences
MED: Population Méditerranéenne
MLPA : Multiplex Ligation dépendent Probe Amplification
PCR : Polymerase Chain Reaction
pH : potentiel Hydrogène
pg : Picogramme
ψ α1 : Psi alpha 1
ψ α2 : Psi alpha 2
ψ ζ : Psi Zeta
RBC : Red Blood Cells
SEA : Population du sud est asiatique
TCMH : Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine
Thai : Population du Thaïlande
θ1 : Theta

Thr : Thréonine

VGM : Volume Globulaire Moyen

ζ: Zeta

Sommaire

Introduction	1
I-Historique et épidémiologie.....	3
II-Classification des α thalassémies.....	6
III-Transmission génétique.....	9
Première partie: α thalassémies : De la Physiopathologie Au diagnostic clinique.....	11
I-L'Hémoglobine.....	12
1-structure de l'hémoglobine.....	12
2-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.....	13
3-Organisation et structures des gènes des α globines	15
II- Physiopathologie	19
1-Physiopathologie des principaux signes hématologiques	19
2- Physiopathologie des lésions moléculaires.....	23
III-Diagnostic clinique.....	30
1-Le trait d'alpha thalassémie.....	30
2- La maladie de l'HbH	30
3. Le Syndrome d'Anasarque fœtal de Bart	34
Deuxième partie : α thalassémies : Du diagnostic biologique à l'attitude thérapeutique	37

I-Méthodes diagnostiques	38
1. L'hémogramme avec taux de réticulocytes.....	38
2. Le test de stabilité à l'isopropanol.....	43
3. Le bilan martial.....	43
4. L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	43
5. L'isoélectrofocalisation.....	46
6. L'électrophorèse capillaire.....	48
7. La chromatographie liquide à haute performance.....	48
8. Etude moléculaire.....	53
II-Attitude thérapeutique	58
1-Trait de l'alpha thalassémie	58
2-La maladie de l'HbH	58
3-le Syndrome d'Anasarque foetal de Bart	61
III-Pronostic	63
IV-Tableau Récapitulatif des α -thalassémies.....	65
Conclusion.....	66

Résumé

Références

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white interior. The word "Introduction" is centered in a black, italicized serif font. The bottom right corner of the frame is adorned with a complex, swirling pattern of red, white, and black lines that extends slightly outside the frame's boundary.

Introduction

Les α thalassémies sont des anomalies constitutionnelles de synthèse de l'hémoglobine transmises sur le mode autosomique récessif. Elles sont le plus souvent la conséquence de délétion d'un ou de plusieurs gènes alpha qui se caractérisent par une réduction du taux de synthèse des chaînes alpha globines dont l'expression hématologique de base est une anémie hypochrome microcytaire de sévérité variable [1].

L'excès relatif de chaînes non alpha conduit à leur précipitation dans les globules rouges circulants et à leur hémolyse prématurée [2]. Les porteurs de l'anomalie bénéficient d'une certaine protection contre le paludisme à *plasmodium falciparum* [1].

L'objectif de cette thèse est de rapporter les aspects récents des α thalassémies en soulignant les données épidémiologiques, physiopathologiques, les moyens diagnostics et les attitudes thérapeutiques de cette affection.

I-Historique et épidémiologie

1-Historique [3,4]

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et dans sa physiopathologie:

- Dans les années 1800, VON JAKSCH découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie et qui mourut avant l'âge de deux ans.
- En 1925, COOLEY décrit à Detroit des enfants souffrant d'anémie splénique qui, selon lui, étaient atteints d'anémie de VON JAKSCH.
- Le terme thalassémie pour désigner une anémie fut introduit par WHIPPLE et BRAD-FORD en 1932.
- Aux Etats-Unis, VALENTINE et NEEL, en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote, telle que nous la connaissons aujourd'hui.
- HALDANE, en 1949 pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme.
- En 1959, INGRAM et STRETTON suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie α et la thalassémie β .
- Entre 1961 et 1966, mettent en évidence et identifient les premières Hb instables comme causes d'anémie corpusculaire constitutionnelle à corps de Heinz [4].
- DEISSEROTH a démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes.

- FESSAS trouve que ce sont les chaînes libres α ou β qui lèsent les globules rouges et causent l'hémolyse.
- LIE-INJO LUAN ENG à découvert en Indonésie l'hydropse foétalis à hémoglobine Bart's (γ_4).
- Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie non seulement au niveau des symptômes cliniques, des paramètres hématologiques, des études de familles, de la source même de la maladie : séquence et structure de l'ADN. C'est l'époque que nous vivons actuellement.

2-Epidémiologie

L' α thalassémie est particulièrement fréquente en Asie du Sud –Est [5] ou le pourcentage de porteurs d'un gène affecté peut atteindre 30 % dans Certaines ethnies [6] et en chine, leur prévalence est de 3 à 5% à Hong kong et peut atteindre 30 à 40% en Thaïlande et au loas [7 ,8] mais aussi de l'Afrique noire ou elle peut toucher jusqu'à 30%de la population, elle est présente également dans le bassin méditerranéen [9] on peut rappeler que le nom même de la maladie fait référence à la mer Méditerranée (Thalassa) [1].

Sa répartition géographique se superpose à celle du plasmodium falciparum , l'alpha thalassémie conférant une résistance au parasite [2,10].

En raison des mouvements de populations des régions concernées par les thalassémies vers l'Amérique et l'Europe de l'ouest, ces affections sont maintenant répandues dans la plus grande partie du monde. Dans les pays où leurs incidence est particulièrement forte, les thalassémies constituent un problème de santé publique [9].

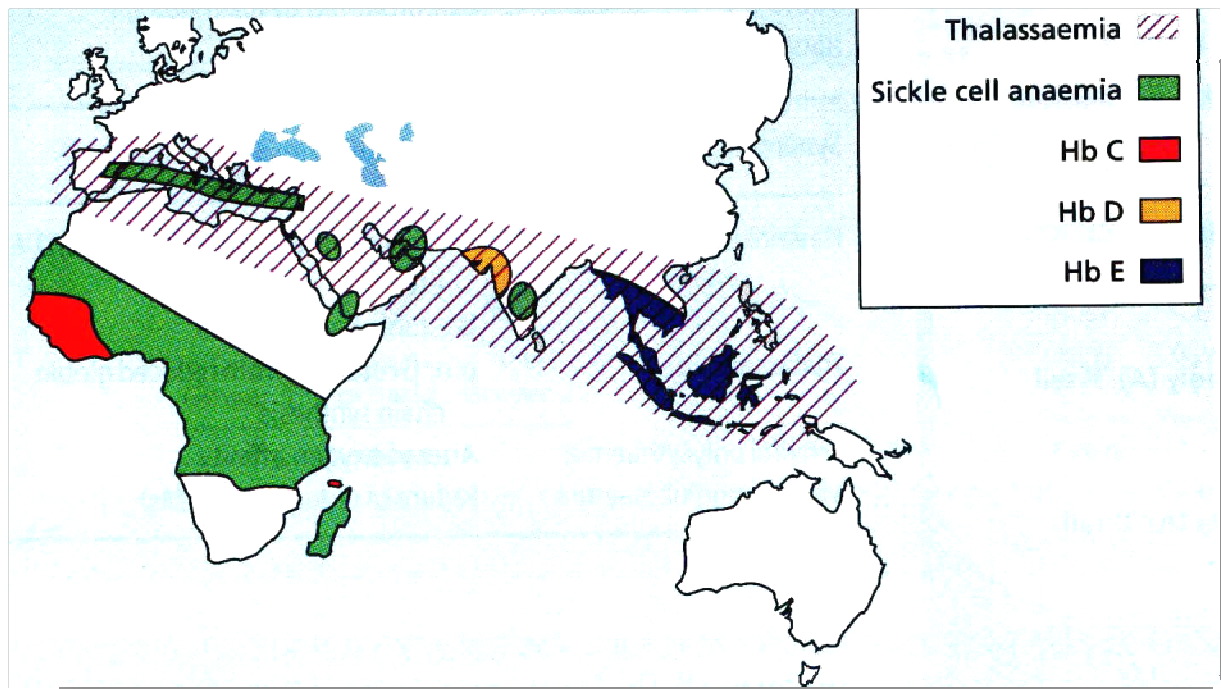


Figure 1 : Répartition géographique des α thalassémies [11]

II-classification des α thalassémies

1-Classification des lésions moléculaires [12,13]

Les α -thalassémies traduisent un défaut d'expression d'un ou de plusieurs gènes codant pour les chaînes α de globine. Le mécanisme moléculaire le plus souvent incriminé est la délétion des gènes α . Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction de la chaîne α ont été également décrites.

1.1-Les α -thalassémies délétionnelles [12]

Elles sont liées à une perte de matériel génétique. Celles-ci sont secondaires à des phénomènes de recombinaison génétique inégale entre les chromosomes homologues 16 (exemple de la thalassémie $\alpha^{-3.7}$).

1.2- Les α -thalassémies non délétionnelles [12]

Les causes en sont multiples :

- mutation décalante du cadre de lecture (mutations « frame shift »)
- épissage aberrant par délétion des nucléotides au niveau d'introns
- perturbation de l'extrémité 3' de l'ARN messager au niveau du site de polyadénylation.
- mutation dans le codon de terminaison avec élongation de chaîne et production de globine hyper instable (par exemple : hémoglobine Constant Spring).

1.3-Les α -thalassémies acquises

Il a été décrit quelques cas d' α -thalassémie acquise :

- hémoglobinose H associée à un syndrome de prolifération leucémique, le plus souvent chez des sujets âgés de sexe masculin. Le mécanisme moléculaire responsable de l'absence de synthèse des chaînes α dans ces érythrocytes anormaux est encore totalement inconnu [12].

- Une alpha-thalassémie non symptomatique est associée à un retard mental et à des malformations congénitales dans le cadre de deux syndromes [13] :

- le syndrome ATR-16 : la délétion du télomère 16p emporte la totalité du locus alpha-globine ;
- le syndrome ATR-X (mutations du gène ATR-X localisé en Xq13) : le mécanisme de l'alpha-thalassémie n'y est pas connu.

2- Classification clinique des α thalassémies [12,14]

Les α -thalassémies s'expriment selon quatre formes cliniques, en fonction du nombre de gènes défectueux ou absents [12]. En pratique, cette classification doit être nuancée par la différence d'expression des gènes α_1 et α_2

(Voire tableau I).

Phénotype Génotype	Nombre de gènes α délétés
α -thalassémie -1 ($\alpha\alpha / -\alpha$) α_+ -thalassémie hétérozygote	1
α -thalassémie -2 α_+ -thalassémie homozygote ($-\alpha / -\alpha$) α_0 -thalassémie hétérozygote ($\alpha\alpha / --$)	2
Hémoglobinoses H ($-\alpha / --$)	3
Hydrops foetalis ($--/--$)	4

Tableau I : classification clinique des α thalassémies [14]

III-Transmission génétique

Les α -thalassémies sont transmises sur le mode autosomique Récessif, Elles résultent de délétions (le plus souvent) ou de mutations ponctuelles (plus rarement) d'un ou plusieurs des quatre gènes α globines [13].

Elles ont un mode de transmission plus complexe. Au lieu de deux copies des gènes, chaque personne a quatre copies des gènes α globines [15].

Une anomalie d'un gène responsable de la production des chaînes α peut entraîner une réduction de ces chaînes donnant le statut de porteur de l' α thalassémie, si l'anomalie concerne plusieurs gènes il ya encore moins de production des chaînes α et l'atteinte peut être plus sévère [16].

La contribution des deux parents (récessive) est essentielle pour la transmission de ces anomalies génétiques qui peuvent atteindre pareillement les garçons et les filles (autosomique) [16].

Lorsque les deux parents ont le trait d'alpha thalassémie, il ya une chance sur quatre (25%) que leur enfant aura l' α thalassémie. Ils pourraient également avoir un enfant avec le trait d' α thalassémie (2 en 4 ou 50% de chance) ou d'un enfant à l'hémoglobine normale (1 à 4 ou 25% de chances) [17].

Quand un parent porte l' α^0 thalassémie ($-\alpha\alpha$) et l'autre porte l' α^+ thalassémie ($-\alpha/\alpha\alpha$) le risque de leur progéniture d'avoir la maladie d'HbH est 1/4 (25 %). Si le porteur d' α^+ thalassémie est un homozygote le risque de l'HbH est clairement 1/2 (50 %) [18].

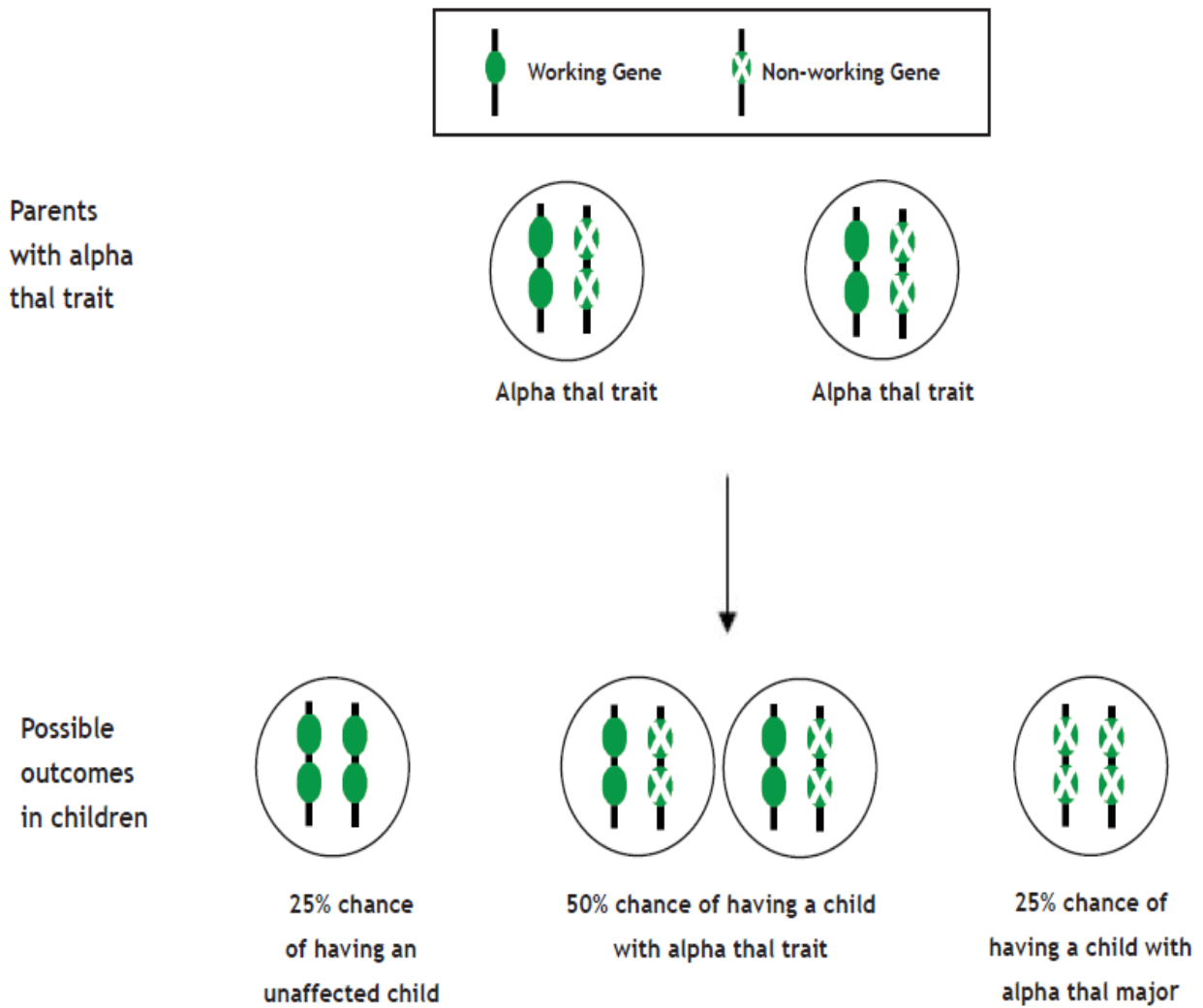


Figure 2 : transmission autosomique récessive [15]

*Première partie : Alpha
thalassémies : de la
physiopathologie Au
diagnostic clinique*

I-L'hémoglobine

1-structure de l'hémoglobine [19, 20,21]

L'hémoglobine (Hb) est une protéine tétramérique constituée de deux chaînes alpha (α) et deux chaînes non alpha (beta β ; delta δ ; gamma γ), les quatre protomères étant identiques deux à deux. Ainsi, On trouve chez l'adulte un type prédominant, l'hémoglobine A ou A0 (97 à 98%), un type mineur, l'hémoglobine A2, représentant 2 à 3 % de l'hémoglobine totale et l'hémoglobine foetale est appelée hémoglobine F, ces hémoglobines physiologiques sont constituées de 2 chaînes α associées a 2 chaînes β pour l'Hb A ($\alpha_2\beta_2$), a 2 chaînes δ pour l'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) et a 2 chaînes γ pour l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$)(Figure 3).

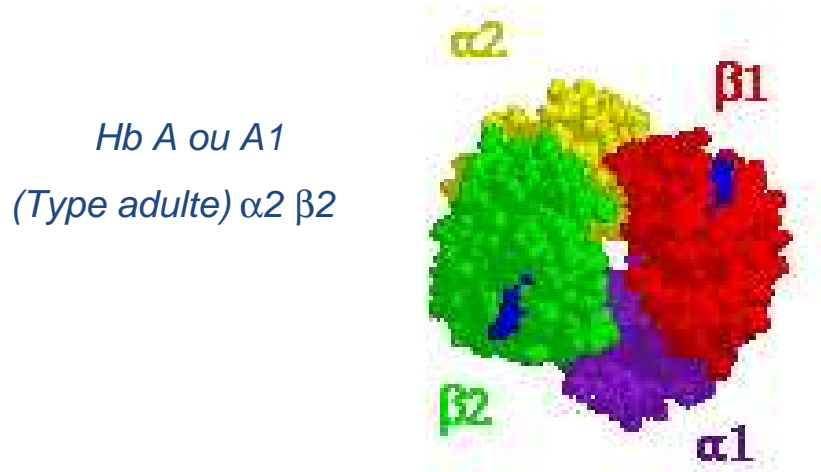


Figure 3 : structure de l'Hémoglobine [19]

2-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines [22, 23]

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément (figure 4). Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous unités qui les constituent.

Chez l'homme, au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutations, ou 'Switch', coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie foetale, la seconde avec celui de la vie foetale à la vie adulte.

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 β : ε spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes γ (ou foetales). ces divers sous-unités permettent de réaliser les trois Hb de l'embryon, l'Hb Gower1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), L'Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) et L'Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). L'hémoglobine foetale (Hb F), de structure $\alpha_2\gamma_2$, est détectable à partir de la 5ème semaine de la vie intra-utérine. Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il ya un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse : sac vitellin dans la vie embryonnaire, puis foie et rate dans la vie foetale et en fin moelle osseuse chez l'adulte.

L'Hb F est donc le constituant principal de période foetale .sa synthèse débute dès les stades précoces de la gestation et s'élève ,entre les 8ème et 10ème semaines, à un taux de 90% .Peu avant la naissance, entre les 32ème et 36ème semaines de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte.la sous-unité γ est elle-même un mélange de deux espèces moléculaires très voisines, produits de deux gènes distincts. Ces deux chaînes,

A γ et G γ , ne diffèrent que par la nature du résidu en position 136, Ala dans le premier cas, Gly dans le second. Leur proportion relative évolue avec l'âge : le type G γ , qui représente environ 75% de l'ensemble des chaînes γ à la naissance, n'en constitue plus que 30% dans les traces d'Hb F qui subsistent chez l'adulte. L'Hb F-Sardinia (A γ T), ou une Thr remplace l'Ile en position 75, est un polymorphisme fréquent de la chaîne A γ observé dans toutes les populations.

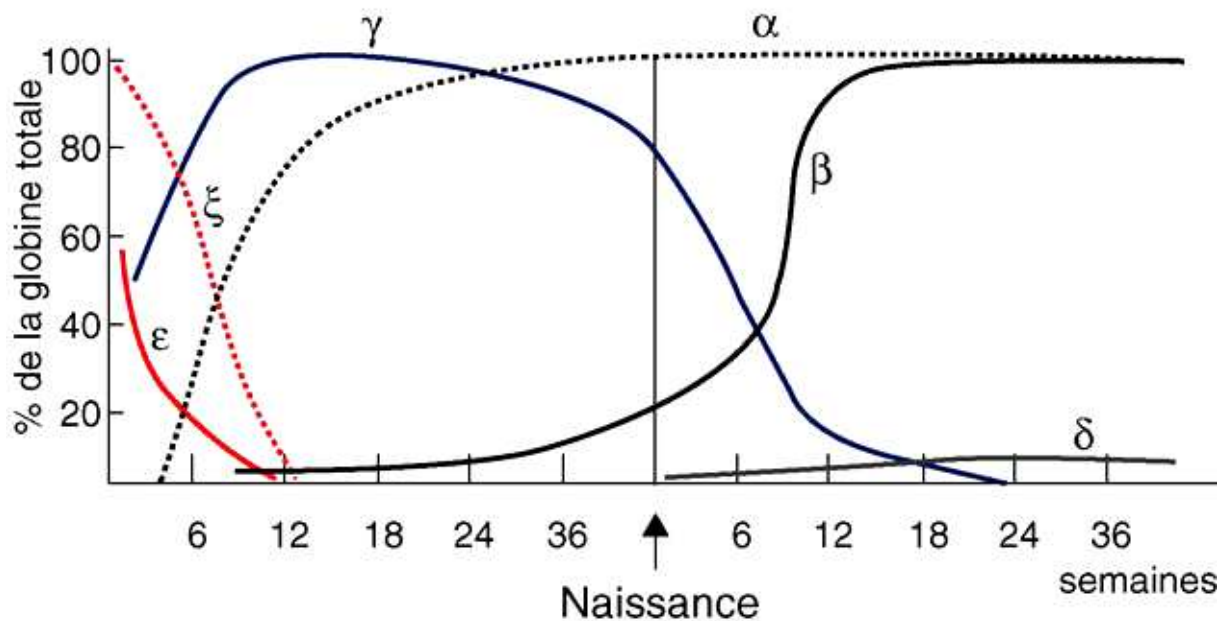


Figure 4 : Expression des gènes-globine au cours du développement ontogénique [23]

3 - Organisation et structures des gènes des α globines [22, 23,24]

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

-Famille des gènes alpha α situés sur le bras court du chromosome 16

-Famille des gènes Beta β sur le bras court du chromosome 11.

Le complexe alpha α , qui s'étend sur une distance de 30Kb, comprend de 5' à 3' : le gène ζ codant pour une chaîne présente uniquement au stade embryonnaire, 3 pseudogènes ($\psi\zeta$, $\psi\alpha_2$, $\psi\alpha_1$), et les deux gènes α_1 et α_2 codant une chaîne polypeptidique identique α . En effet, ces deux gènes très homologues possèdent une séquence codante identique et ne diffèrent l'un de l'autre que par deux paires de bases et une insertion de 7 paires de bases dans le second intron. Cette chaîne alpha est présente aussi bien au stade foetal qu'adulte. Le gène α_2 est plus exprimé que le gène α_1 avec un rapport de 3/1

En aval du gène α_1 , se trouve le gène θ_1 , récemment découvert et dont la fonction n'a pas encore été déterminée. Celui-ci dériverait du gène α_1 par duplication.

Cinq gènes fonctionnels et un seul pseudogène forment le complexe β globine qui s'étend sur 50 kilo bases. On retrouve de 5' à 3' le gène embryonnaire ϵ , les deux gènes foetaux $G\gamma$, $A\gamma$, et les gènes adultes δ et β qui codent les chaînes δ et β des Hb A_2 et A respectivement.

En amont du gène embryonnaire de chaque locus, se trouve une région régulatrice dont l'importance dans l'expression des gènes a été démontrée par de

nombreux travaux : β LCR(Locus Control Region) pour le Locus β et HS 40(Site Hypersensible à 40 Kilo bases en amont de ζ) pour le locus α . Au niveau des deux clusters α et β tous les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans le quel ils s'expriment au cours du développement ontogénique : 5' ζ - α_2 - α_1 3' et 5' ϵ - $G\gamma$ - $A\gamma$ - δ - β 3'(figure 5)

Les gènes de globine présentent une double spécificité, tissulaire et du stade de développement.

La spécificité tissulaire s'explique par le fait que les gènes de globine ne s'expriment que dans les cellules et tissus strictement érythroïdes, dont l'emplacement évolue en fonction du développement ontogénique : sac vitellin lors de la période embryonnaire, foie et rate lors de la vie fœtale et moelle osseuse au stade adulte.

La spécificité du stade développement veut dire que les gènes sont activés d'une façon séquentielle au cours du développement ontogénique résultant en une double commutation (Switch) d'hémoglobine, observée d'abord lors du passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale (hémoglobine embryonnaire vers hémoglobine fœtale) puis de la vie fœtale à la vie adulte (hémoglobine fœtale vers hémoglobine adulte) chez l'Homme.

Cette double spécificité de l'expression des gènes de globine est le reflet de multiples interactions entre les régions régulatrices (LCR β et HS40) et les régions promotrices des gènes d'une part et les facteurs protéiques agissant en trans d'autre part.

Il est important de souligner que durant toutes les étapes de l'ontogenèse, les transcrits des gènes des deux familles δ et β globine sont produits dans les mêmes proportions, préservant ainsi une synthèse équilibrée des chaînes alpha et

non alpha le ou les mécanismes moléculaires à l'origine de cette coordination d'expression de gènes situés dans deux chromosomes différents n'a (ont) pas été encore élucidé(s).

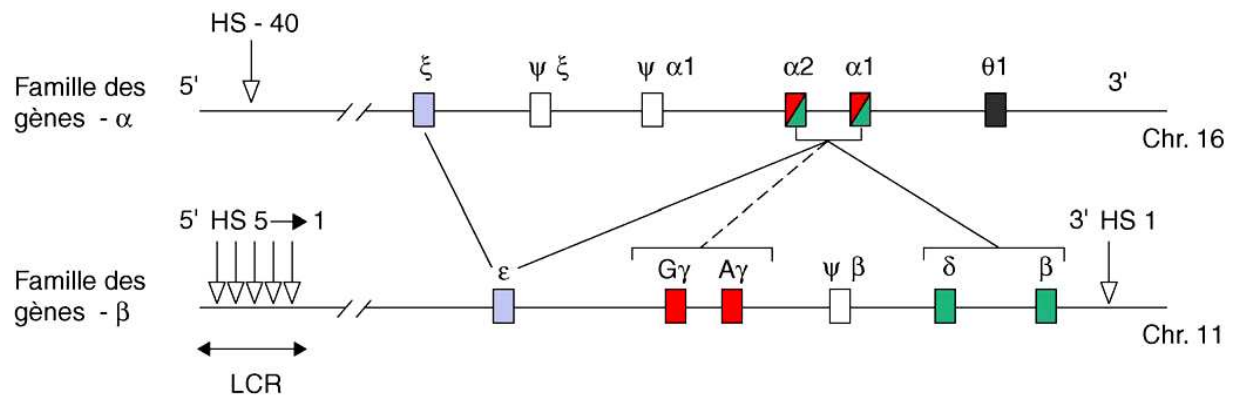


Figure 5 : Structure et organisation des deux familles de gènes - globine [23]

La structure [24] de tous les gènes de globine est identique : trois exons séparés par deux introns (intervening séquence ou IVS) ; le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine. Cette similitude de structure a été conservée tout au long de l'évolution des gènes de globine des Vertébrés depuis la divergence des gènes α et β à partir d'un gène ancestral commun il y'a 450 millions d'années jusqu'aux 'récentes' duplications et conversion génique des gènes fœtaux, il y'a moins de 40 millions d'années.

Il existe peu d'homologie de séquence entre les IVS2 des gènes de β globine à l'exception de ceux des gènes $G\gamma$ et $A\gamma$. Toutefois les séquences consensus en 5'

et 3' des IVS1 et IVS2, nécessaires à l'excision et à l'épissage, ont été hautement conservées.

Comme chez tous les eucaryotes, la synthèse de globine débute par celle des transcrits primaires d'ARN, leur maturation nucléaire et leur transport vers le cytoplasme où se fera la traduction de l'ARNm. Les gènes ϵ , $A\gamma$, $G\gamma$, δ et β globine codent tous des chaînes de 146 acides aminés. Les chaînes δ et β ne diffèrent que par 10 acides aminés et les chaînes fœtales par un seul acide aminé (position 136) alanine pour $A\gamma$ et glycine pour $G\gamma$.

II- Physiopathologie

1-Physiopathologie des principaux signes hématologiques

L' α thalassémie est caractérisée par un rapport alpha /non alpha inférieur à 1[25]. Leur mécanisme physiopathologique associe plusieurs facteurs. Suivant les classes ci-dessus citées on a :

Dans toutes les classes :

La diminution quantitative de synthèse des chaînes α a pour conséquence une diminution de l'élaboration de l'hémoglobine, d'où la microcytose [3].

Dans les classes 3 et 4 :

La production anormale des chaînes de globine α aboutit à un excès relatif des chaînes de globine gamma chez les fœtus et les nouveau-nés et des chaînes de globine bêta chez l'enfant et l'adulte [26].

Les chaînes β en excès forment des tétramères d'Hb H (β_4) instables qui précipitent essentiellement dans le cytoplasme des GR sous forme d'hémichromes. Ces GR seront phagocytés par les macrophages de la rate d'où il ya une hémolyse chronique avec anémie et hyper réticulocytose [19].

Ces Tétramères d'hémoglobine H ont une haute affinité pour l'oxygène, manque d'interactions hème-hème, et une mauvaise capacité d'apport d'oxygène [27] Par conséquent, les patients avec de grandes quantités d'HbH sont fonctionnellement plus anémique que leur taux d'hémoglobine indique. L'hémoglobine H est instable et peut être oxydé en formant des corps de Heinz intracellulaires dans les hématies. Ces corps de Heinz provoquent la mort précoce intramédullaire des cellules érythroïdes et une érythropoïèse inefficace [28].

Par ailleurs, le fer non utilisé du fait de la diminution de la synthèse globinique tend à s'accumuler dans la zone mitochondriale. Ce qui entraîne Une altération des mitochondries contribuant à écourter la vie des hématies [3].

Lorsque trop de globules rouges sont détruits, il en résulte un excès de production de bilirubine. Ceci explique la jaunisse observée dans certains cas, La bilirubine est normalement éliminée par le foie dans la bile. Lorsqu'elle est en excès, elle provoque la formation de calculs biliaires [29].

Les globules rouges sont majoritairement détruits dans la rate qui augmente progressivement de volume (splénomégalie). De plus, une grosse rate a tendance à « retenir » plus de globules rouges, ce qui diminue la quantité des globules rouges circulant dans le sang et accentue donc l'anémie [29].

La splénomégalie se développe progressivement mais ne met pas la vie en danger [29].

Dans certains cas, pour compenser l'anémie, le corps va tenter de fabriquer plus de globules rouges. Les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse qui va alors travailler de façon excessive, sans pour autant parvenir à compenser l'anémie, ce qui peut avoir pour conséquence d'élargir et de déformer certains os (notamment ceux du visage) [29].

Chez les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire, la surcharge en Fer est surtout liée à une plus grande absorption du fer dans le système digestif qui tente de cette façon de compenser l'anémie. La surcharge est plus précoce et plus sévère dans la thalassémie majeure, où elle est principalement due aux transfusions régulières qui augmentent l'apport en fer. Le fer en excès dans le sang s'accumule dans différentes parties du corps (en particulier le cœur et le foie) et peut conduire à des complications à l'âge adulte. L'accumulation du fer

au niveau des glandes qui fabriquent des hormones peut entraîner un diabète, un retard de croissance ou de puberté, une ménopause précoce. [29]

phénotype	Nombre de gènes alpha Fonctionnels	Ratio alpha/beta
Normal	4	1
Alpha thalassémie silencieuse	3	0,8
Alpha thalassémie mineure	2	0,6
Hémoglobinoase H	1	0,3
Hydrops foetalis	0	0

Tableau II : Ratio alpha/béata en fonction du phénotype responsable d' α thalassémie [30]

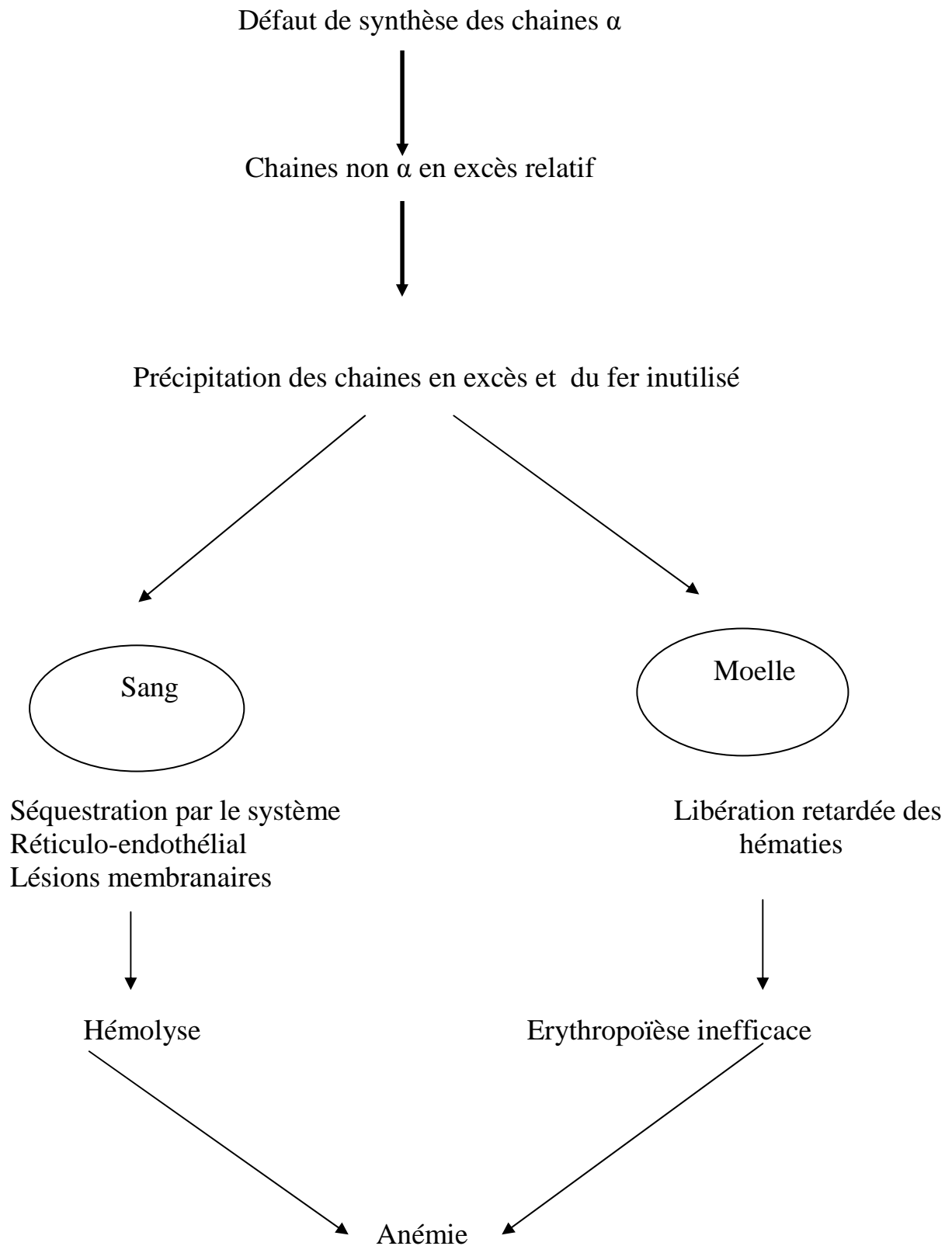


Figure 6 : Physiopathologie hématologique de l' α thalassémie [3]

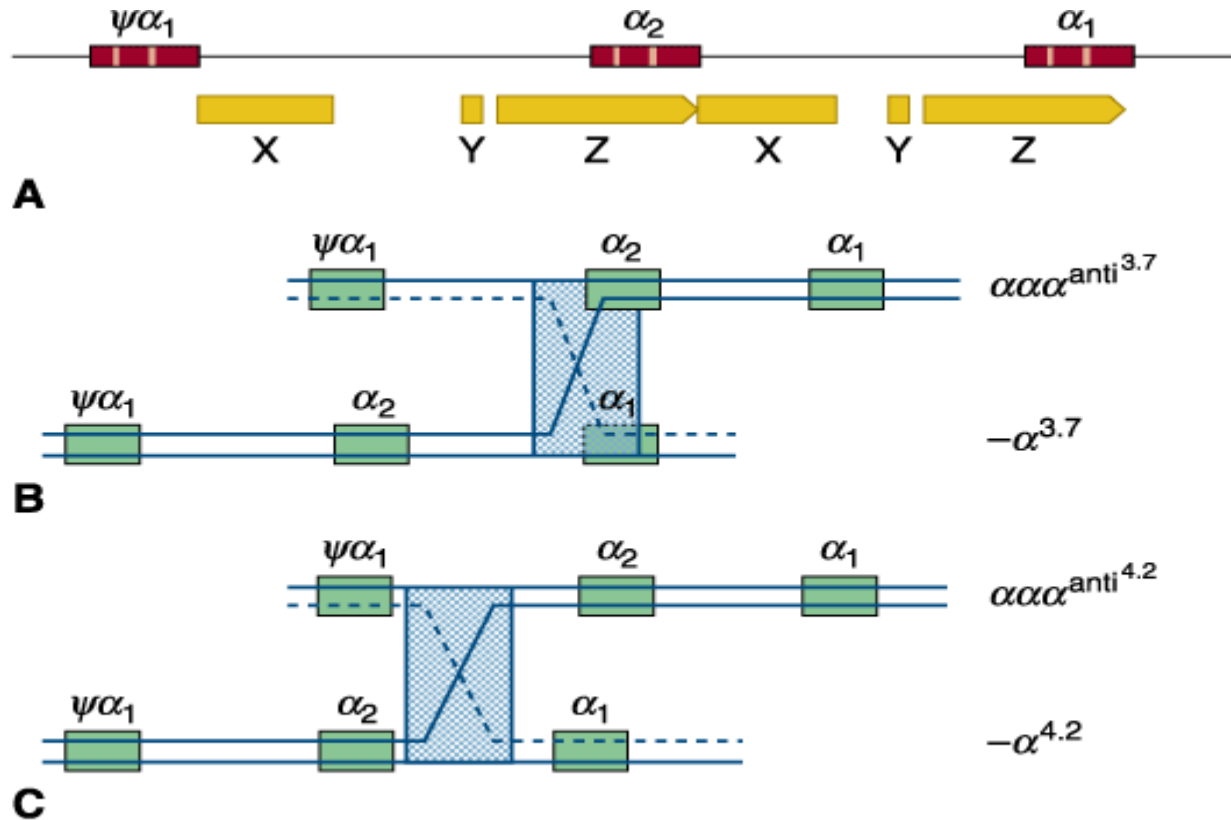
2- Physiopathologie des lésions moléculaires

Le mécanisme moléculaire le plus souvent incriminé est la délétion des gènes α . Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction des chaînes α ont été aussi décrites [3].

2.1- α -thalassémie délétionnelle :

Les gènes d' α globines sont incorporés dans deux unités de duplication de 4 Kb fortement homologues [18]. Il existe entre les gènes $\psi\alpha 1$ et $\alpha 1$ des zones d'homologie appelées X, Y et Z. Celles-ci comportent à leur proximité plusieurs courtes séquences répétitives dites Alu, connues comme « points chauds » de recombinaisons géniques. Les séquences Alu favorisent les mécanismes d'échange de matériel génétique entre les chromosomes lors de la méiose. Elles facilitent des crossing over non homologues, qui se traduisent par la perte d'un ou deux gènes sur un chromosome et par leur intégration sur l'autre [3]. Une délétion très courante d' α thalassémie est la délétion vers la droite, de 3.7 Kb qui est due à la recombinaison réciproque entre des segments Z produisant un chromosome avec un seul gène α fonctionnel ($\alpha^{-3.7}$ ou la délétion vers la droite) causant l' α thalassémie et un allèle α -triplication sans un effet thalassémique (la Figure 7). De même une recombinaison réciproque entre mispaired X-boxes aboutit à une délétion de 4.2 Kb, appelée la délétion vers la gauche ($\alpha^{-4.2}$) [18]. Un nombre croissant de délétions résultant de la perte d'un seul gène α est rapporté à cause de non homologie des événements de recombinaison, dont la

plupart sont rares, ou dans une région très spécifique. Les plus courantes délétions d' α +-thalassémie sont indiquées dans la Figure 8.



Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: *Williams Hematology, 8th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 7 : Les deux délétions courantes qui provoquent l' α +-thalassémie. **A.** groupe normal de gènes α globines montrant les boîtes d'homologie X, Y et Z. **B.** Pont routier droit par les boîtes Z, provoquant la délétion de $-\alpha^{3.7}$ Kb et un chromosome avec trois gènes $\alpha \alpha \alpha$ de globine. **C.** À gauche pont routier par les boîtes Z, provoquant une délétion de $-\alpha^{4.2}$ Kb et un chromosome contenant trois gènes $\alpha \alpha \alpha$ [31]

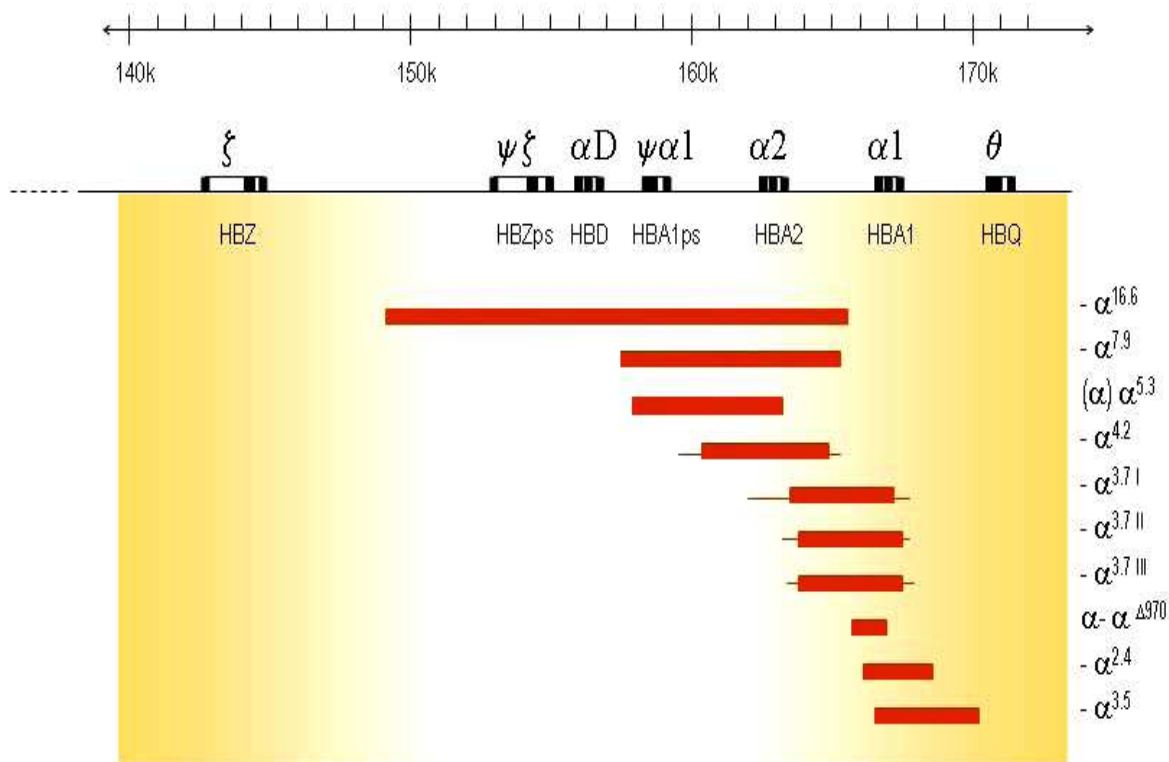


Figure 8 : Toutes Les délétions des gènes α provoquant l' α +-thalassémie. On montre la mesure de la délétion comme des barres, des lignes minces indiquent les régions d'incertitude des points de contrôle [18]

2.2-Les mutations ponctuelles

L' α^{+-} thalassémie est plus fréquemment causée par des mutations ponctuelles seules ou des insertions de nucléotide et des délétions impliquant les séquences canoniques contrôlant l'expression génique. En général les déterminants de l' α^{+-} thalassémie non délétionnelle peuvent provoquer une réduction plus sévère de synthèse des chaînes α que la délétionnelle [18]. Beaucoup de mutations ont été décrites affectant le traitement d'ARNm, la traduction d'ARNm et la stabilité des α globines. parmi ceux-ci les variantes non-délétionnelles les plus courantes sont les α IVSI (-5 nt) α (en Méditerranée), des mutations du site de polyadénylation α 2AATAAG, α 2AATGAA et α 2AATA - (en Méditerranée et le Moyen-Orient) [32, 33], des mutations de codon de terminaison conduisant à des variantes allongées d'Hb, comme Hb Constant spring (HbCS), Hb Icaria, Hb Koya Dora, Hb Seal Rock et Hb Paksé (le Moyen-Orient, la Méditerranée et l'Asie du Sud-est) [18] et des mutations structurelles causant des variantes très instables des α globines; par exemple, Hb Quong Sze, Hg Suan Dok, Hg Petah Tikvah, Hg Adana, Hg Aghia Sophia [34, 35,36].

2.3- α 0-thalassémie délétionnelle [18] :

La délétion totale ou partielle des deux gènes α en cis n'aboutit à la synthèse d'aucun des chaînes α dirigée par ces chromosomes in vivo (les Figures 9 et 10a). Les homozygotes pour de telles délétions ont le Syndrome d'Anasarque fœtal de Bart's. Beaucoup de délétions ont été décrits qui enlèvent les gènes ζ et α et bien que les hétérozygotes semblent se développer normalement, il est peu probable que les homozygotes pourrait survivre même les premiers stades

de la gestation puisque ni l'hémoglobine embryonnaire ($\zeta\gamma_2$) ni foetal ($\alpha_2\gamma_2$) pourraient être faites. Des délétions rares causant l' α 0-thalassémie enlèvent la région régulatrice, qui se trouve 40-50 Kb en amont du groupe de gènes d' α -globines laissant ces gènes intacts. Cette région composée de quatre multi spécifiques séquences conservées (MCS), appelé MCS-R1 à R4 correspond à la préalablement identifiée érythroïdes spécifiques DNase1, sites hypersensibles appelé comme HS-48, HS-40, HS-33 et HS-10. Parmi ces éléments, seulement MCS-R2 (HS-40), 40 Kb en amont du cap-site de l'ARNm du ζ globine a été révélée essentielle pour l'expression des α globines. Une vue d'ensemble montrant tous actuellement connus des délétions ($\alpha\alpha$) T dans (la Figure 10b).

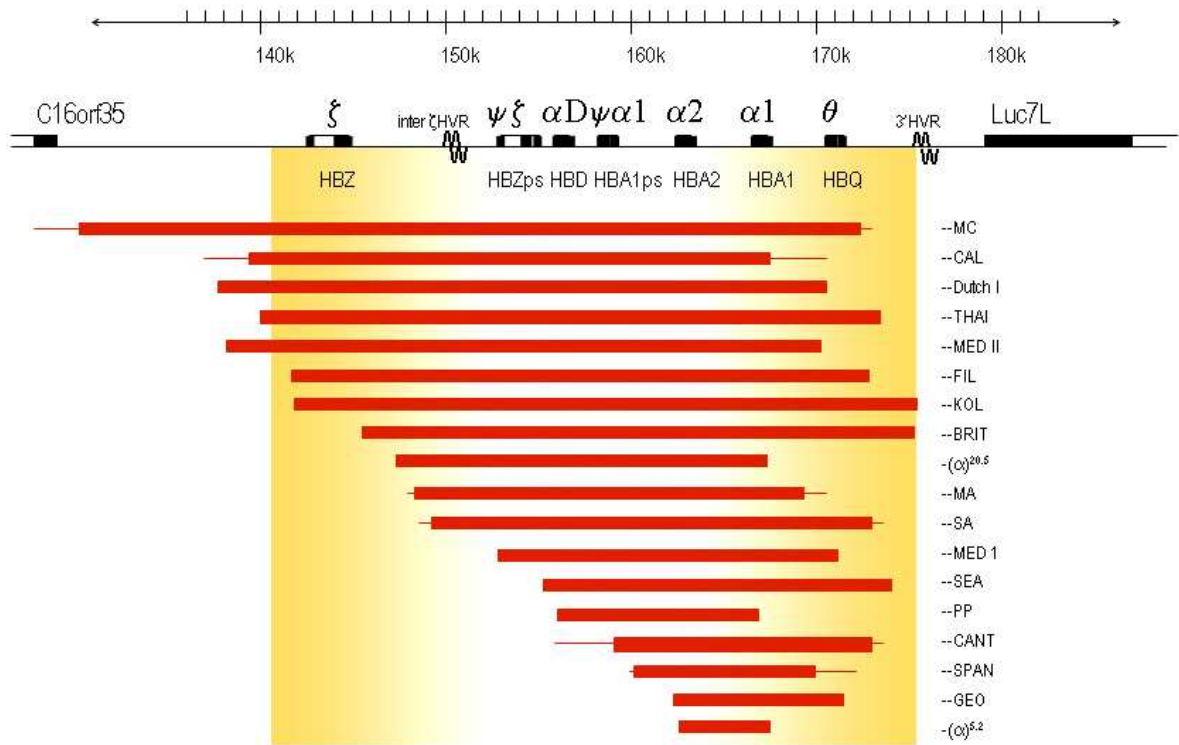


Figure 9 : Les délétions des gènes α provoquant α^0 -thalassémie [18].

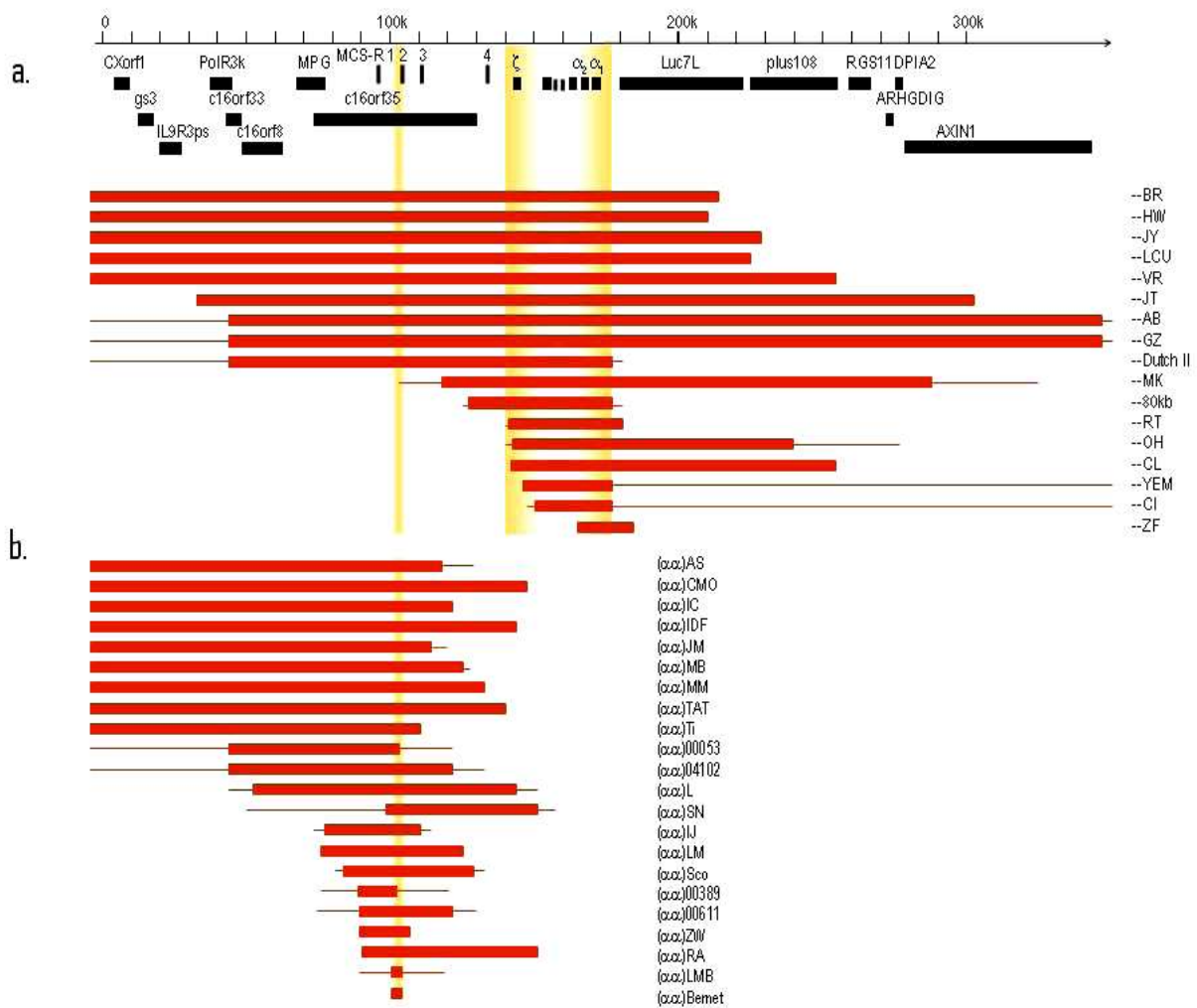


Figure 10 : (Suite de la figure 9) a. Grands délétions impliquant les gènes α
 b. région régulatrice d'une globine laissant les gènes α intacts. Un spectre différent des deux mutations α^+ et α^0 -thalassémie est souvent trouvé dans des populations différentes. L'origine ethnique peut donc guider le diagnostic moléculaire. La connaissance des mutations trouvées dans une population spécifique peut permettre un choix stratégique dans le diagnostic de laboratoire, particulièrement dans la sélection des techniques de biologie moléculaire à appliquer [18]

III-Le diagnostic clinique

Les phénotypes cliniques de la plupart des individus avec l' α thalassémie sont très peu sévères, et ne peuvent pas être remarqués au cours de la vie sauf quand une numération formule sanguine de routine complète est examinée. Les patients atteints de l'HbH ont un phénotype variable et ceux avec l'anasarque fœtale de Bart ont une forme mortelle d'anémie.

1- Le trait d'alpha thalassémie [18]

Sauf l'anémie hypochrome microcytaire légère à modérée (détecté sur une numération globulaire de routine), des porteurs (les hétérozygotes) de l' α thalassémie, quoi que la base moléculaire, sont cliniquement asymptomatiques et le diagnostic (quand fait) est souvent établi pendant un contrôle de santé régulier ou pendant le dépistage prénatal. Les plaintes liées aux anémies plus sévères, comme la fatigue, l'indolence et l'essoufflement sont rares et presque certainement liées à d'autres troubles concomitants.

2- La maladie de l'HbH

La maladie d'HbH se voit plus fréquemment chez les patients qui sont des hétérozygotes composés pour deux mutations différentes ou moins fréquemment des homozygotes pour un défaut moléculaire modérément sévère [18]. Ils produisent d'habitude moins de 30 % de la quantité normale des α globines [18]. Les caractéristiques prédominantes dans la maladie HbH sont l'anémie (2.6-13.3

g/dl) avec des quantités variables d'HbH (0.8-40 %), de temps en temps accompagnés par l'Hb Bart dans le sang périphérique [18]. Les patients ont d'habitude la splénomégalie (qui peut être sévère) et de temps en temps ceci est compliqué par hypersplénisme [18]. D'autres complications incluent des infections, le manque d'acide folique et des épisodes (crises) hémolytiques aigus en réponse aux médicaments et des infections [37,38]. Les patients plus âgés ont souvent un certain degré de surcharge en fer. La gravité des particularités cliniques est clairement liée à la base moléculaire de la maladie [37, 38,39]. Les patients avec les types non-délétionnelles de l'HbH sont plus sévèrement affectés que ceux avec les types délétionnelles. [18].

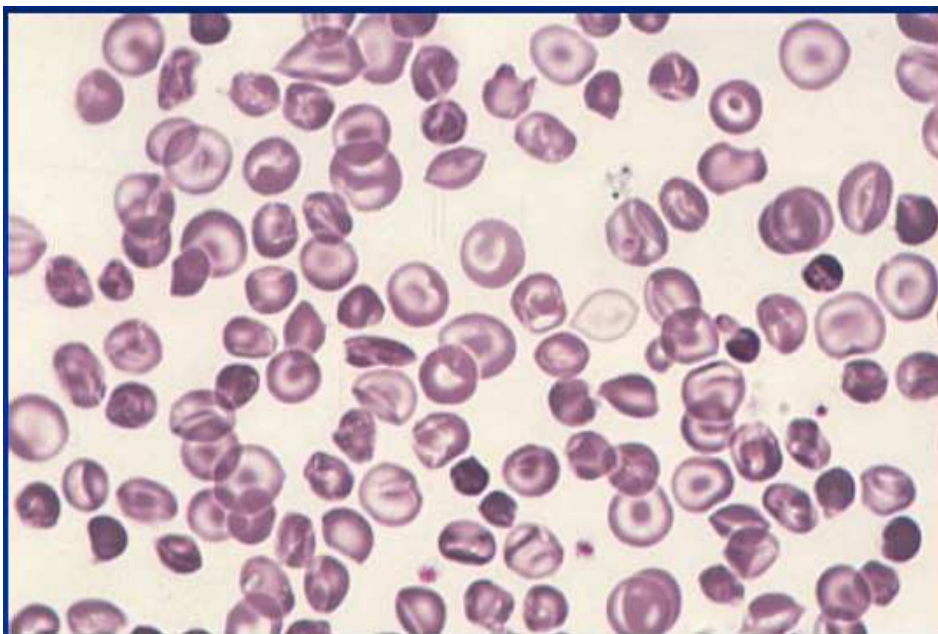


Figure 11 : Maladie de l'Hémoglobino H [40]

2.1-Les complications de l'HbH [29]

2.1.1-L'anémie

L'anémie est le principal symptôme. Celle-ci est présente dès la naissance mais elle n'est parfois diagnostiquée qu'à l'âge adulte lorsqu'elle est modérée. Elle est variable d'une personne à l'autre, et au cours du temps. L'anémie se traduit essentiellement par une pâleur, une fatigue et un essoufflement lors des efforts (dyspnée d'effort). Elle est en général bien tolérée, mais elle peut s'aggraver brutalement. Elle se manifeste chez le nourrisson, par des difficultés à téter (essoufflement lors du biberon) et des troubles de conscience (l'enfant dort beaucoup et ne réagit pas aux stimulations). L'enfant plus âgé et l'adulte peuvent ressentir une accélération des battements cardiaques (palpitations), des difficultés à respirer (essoufflement) et des malaises. Lorsque ces symptômes sont présents, une transfusion de globules rouges peut être nécessaire, c'est pourquoi il faut rapidement consulter. Ces épisodes d'aggravation brutale et mal tolérés de l'anémie (poussées d'anémie aiguë) sont particulièrement fréquents au cours des dix premières années de vie et sont souvent déclenchés par la fièvre, les infections, et la prise de certains médicaments.

2.1.2-la jaunisse

Les personnes atteintes peuvent présenter une jaunisse (un ictère) visible soit au niveau de la peau, soit au niveau du blanc des yeux (conjonctives). L'ictère est souvent modéré et fluctuant au cours du temps. Il peut devenir important et il faut alors rapidement consulter.

2.1.3-Les calculs biliaires

Des cailloux (calculs) peuvent se former à l'intérieur de la vésicule biliaire. Le plus souvent, les calculs biliaires n'entraînent aucun symptôme et sont détectés uniquement par l'échographie abdominale. Dans certains cas, ils peuvent provoquer soudainement des vives douleurs dans le ventre (souvent la nuit ou après un repas), en haut à droite ou sous l'épaule droite (coliques biliaires). Vomissements, fièvre, sueurs ou frissons peuvent accompagner ces douleurs et ont une complication (inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite), inflammation du pancréas (pancréatite), infection du cholédoque (angiocholite).

Lorsque ces complications apparaissent, il faut procéder à une opération chirurgicale pour retirer la vésicule biliaire (cholécystectomie).

2.1.4-La splénomégalie

Chez la majorité des personnes, la rate augmente progressivement de volume (splénomégalie). Lorsque la splénomégalie est légère, elle ne constitue pas une gêne pour la personne, mais une sensation de lourdeur ou d'inconfort peut apparaître au niveau du ventre. Quand le volume est très important, des douleurs vives peuvent survenir sous les côtes du côté gauche. En général, ceci s'accompagne d'une accentuation de l'anémie et il peut être parfois nécessaire de retirer la rate par chirurgie (splénectomie).

2.1.5-L'hépatomégalie

Plus rarement, une augmentation du volume du foie (appelée hépatomégalie) peut être observée. L'hépatomégalie est en général indolore, mais peut entraîner une gêne abdominale, ressemblant à un « poids » dans le ventre.

2.1.6-Les atteintes des os

Très rarement, et seulement dans les formes les plus sévères, les os du visage peuvent s'épaissir (déformation de la mâchoire, aplatissement du nez, espacement excessif des yeux) et des déformations des os peuvent apparaître au niveau des vertèbres et des jambes. Ces déformations osseuses, tout comme l'anémie si elle est importante et non traitée, peuvent parfois conduire à un retard de croissance chez l'enfant.

2.1.7-Les ulcères

Dans de très rares cas, certains malades peuvent présenter des plaies plus ou moins profondes (ulcères) sur le bas des jambes et le dessus des pieds. Les ulcères peuvent mettre longtemps à cicatriser.

2.1.8-Autres manifestations

Plus rarement, il arrive que la personne atteinte développe un diabète ou présente un retard de croissance ou de puberté, ou une ménopause précoce. Ces symptômes sont dus à la surcharge en fer, généralement plus fréquente chez les personnes transfusées.

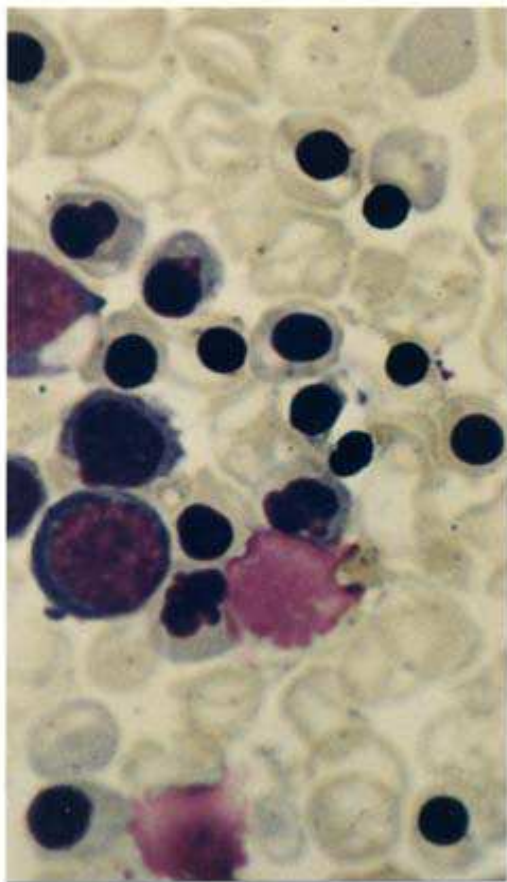
3-Le Syndrome d'Anasarque fœtal de Bart [18]

Les bébés avec le syndrome d'anasarque fœtal de Bart ont les manques les plus sévères dans l'expression d' α globines. Tandis qu'il résulte le plus fréquemment de la succession d'aucun gène α globine de l'un ou l'autre parent,

dans quelques cas il résulte de la succession d'une mutation non délétionnelle sévère d'un parent et aucun des gènes α de l'autre [18]

Les Homotétramères γ_4 et β_4 Physiologiquement non fonctionnels composent la plupart de l'hémoglobine dans les érythrocytes chez des bébés avec le syndrome d'anasarque fœtal de Bart. Ils ont aussi des quantités variables de Hb embryonnaire Portland ($\zeta_2\gamma_2$), qui est le seul Hb fonctionnel chez ces bébés et doit être le seul transporteur d'oxygène gardant ces bébés vivants. Les particularités cliniques sont ceux d'un bébé œdémateux pâle avec les signes d'insuffisance cardiaque et ont prolongé l'anémie intra-utérine (Figure 12). Prononcé hépato-splénomégalie, le retardement dans la croissance cérébrale, des difformités squelettiques et cardiovasculaires et l'élargissement brut du placenta sont des caractéristiques particulières. Les bébés avec le syndrome d'anasarque fœtal de Bart presque toujours soit mourir in utero (23-38 semaines) ou peu de temps après la naissance, bien que quelques cas ont été décrit dans les quels le nouveau-née est donnée de réanimation intensive et traitée avec la transfusion sanguine [18].

a.



b.



Figure 12: le syndrome d'anasarque foetal de Bart. A. Frottis de sang périphérique avec précurseurs d'hématies immatures et hypochromes, microcytaires, les hématies montrant l'anisocytose et la poïkilocytose; b. bébé hydropique mort-né [37]

*Deuxième partie :
Alpha thalassémies :
du diagnostic
biologique à l'attitude
thérapeutique*

I- Méthodes diagnostiques

Le diagnostic pouvant être porté dans diverses circonstances [13] :

- nouveau-né le plus souvent sans anémie symptomatique présentant une fraction importante d'Hb Bart à la naissance
- anémie dans l'enfance ou à l'âge adulte, de découverte fortuite ou symptomatique. Le diagnostic peut être porté devant des signes d'anémie ou d'hémolyse chronique.

1-L'hémogramme avec taux de réticulocytes

1.1- L'hémogramme [3,18]

L'hémogramme consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines.

C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Suivant les classes précédemment citées (Tableau I), on a les anomalies suivantes :

- Dans la classe 1, une microcytose apparaît dans 50% des cas environ.
- Dans la classe 2, l'examen du frottis sanguin révèle, outre la microcytose, une hypochromie et l'existence de cellules cibles. Il peut apparaître une légère anémie chronique avec un taux d'Hb allant de 9,5 à 11 g/dl dans la moitié des cas.
- La classe 3 est le prototype d'une anémie hémolytique chronique périphérique. Le taux d'hémoglobine se situe habituellement entre 8 et 10 g/dl ; il y a une hyperéticulocytose. Le Volume Globulaire Moyen (VGM) est inférieur à 50 fl. On constate de nombreuses altérations de la morphologie érythrocytaire sur le

frottis sanguin (anisocytose, hypochromie, ponctuations basophiles, sphérocytose, schizocytose, cellules cibles).

- Dans la classe 4, le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 6 g/dl et s'accompagne d'une microcytose (VGM compris entre 110 et 120 fl) contrastant avec une hypochromie majeure. Elle est le plus souvent létale avant ou à la naissance. L'examen du frottis sanguin révèle aussi une anisopoïkilocytose très importante.

Les indices globulaires chez les patients avec des génotypes différents associés à une α thalassémie sont représentés dans les figures 13 et 14. En général, la gravité du microcytose, d'hypochromie et d'anémie dépend grossièrement du nombre de gènes α mutés et corrèle bien avec la réduction de la synthèse des chaînes α prévue pour chaque mutant.

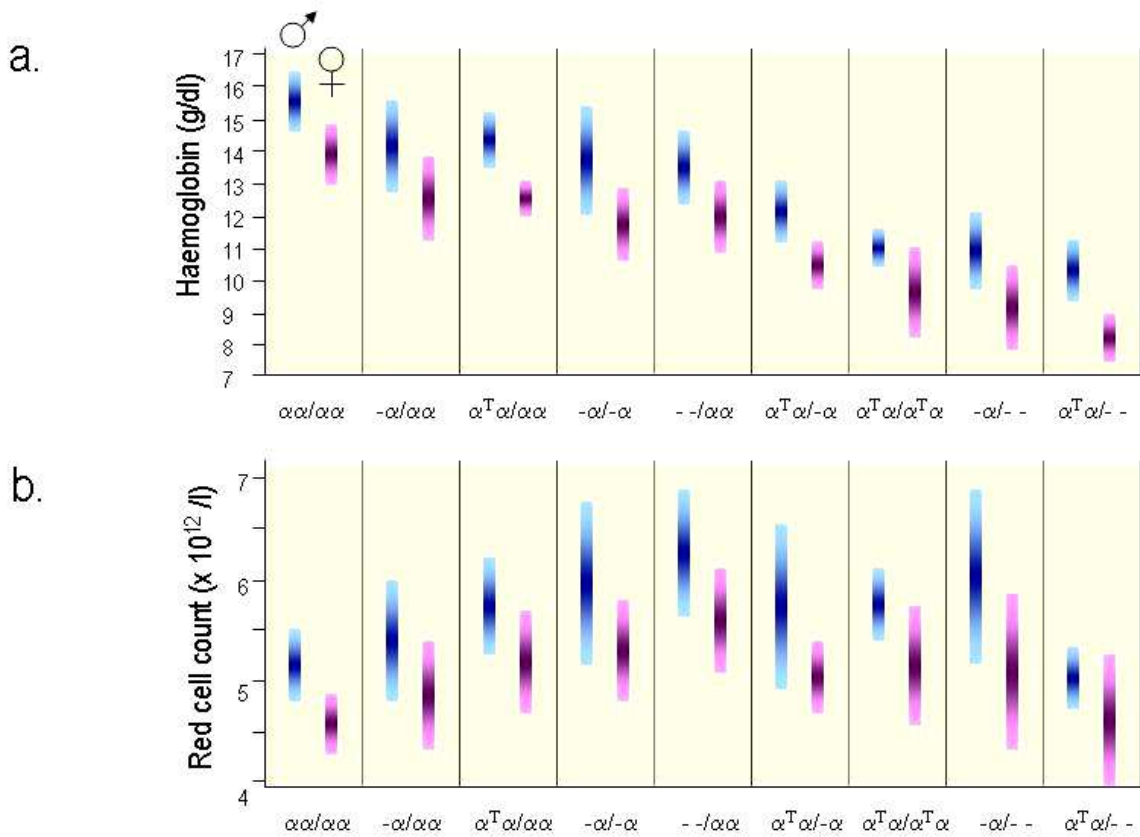


Figure 13 : Indices de globule rouge chez les patients avec génotypes divers associés à une α thalassémie. La barre montre le moyen et l'écart type. A. Niveau d'hémoglobine (Hb en g/dl), b. La numération érythrocytaire (RBC indiqué comme $\times 10$) [18].

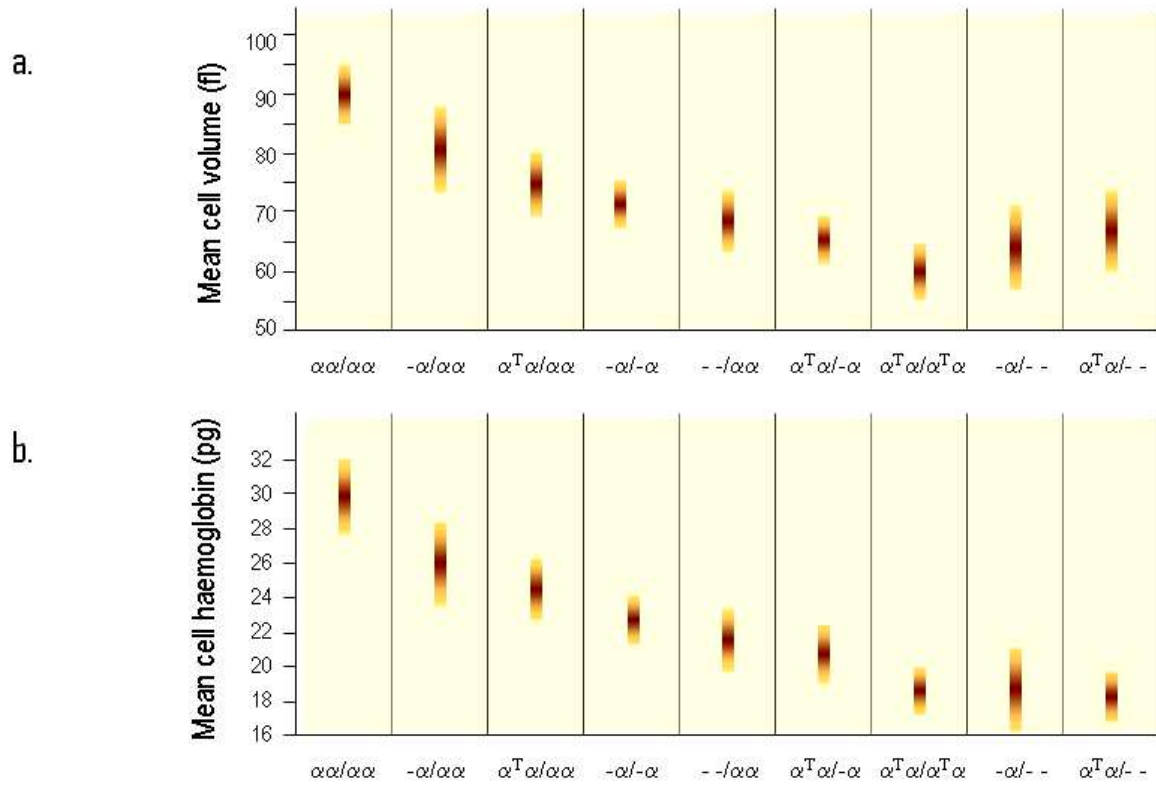


Figure 14 : (Suite de la figure 13) a. le Volume globulaire moyen (VGM en fl) et b. Teneur corpusculaire moyen en Hémoglobine (TCMH en pg) [18]

1.2-Taux des réticulocytes [12, 41, 42,43]

Les réticulocytes sont des hématies immatures qui contiennent de l'acide ribonucléique (ARN) et des organelles nécessaires aux synthèses protéiques, et qui sont visibles lors de coloration vitale par le bleu de méthylène ou le bleu de crésyl brillant. Ils sont relargués de façon prématurée par la moelle osseuse en réponse à une concentration élevée d'érythropoïétine sécrétée par le rein lors d'anoxie tissulaire consécutive à une anémie. Les réticulocytes reflètent, lorsqu'ils sont en nombre élevé, une érythropoïèse exacerbée [41,42].

Dans l'hémoglobinosose H, on observe une réticulocytose supérieure à 5 % [12].

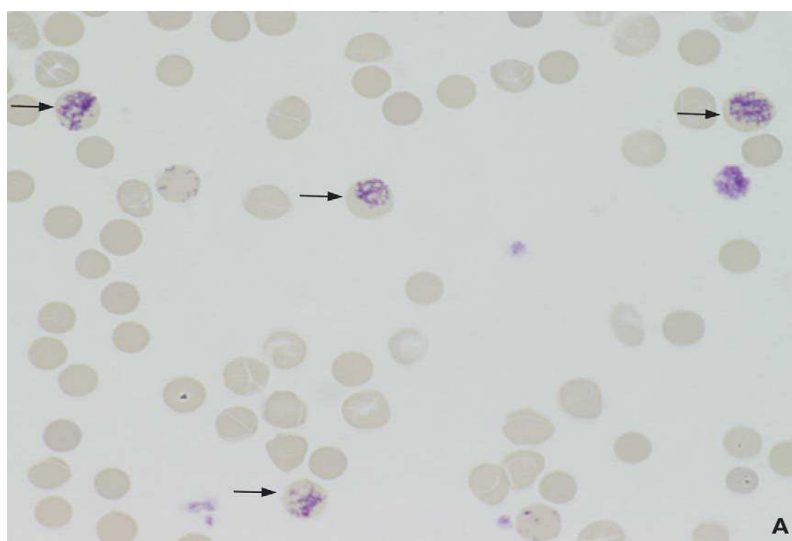


Figure 15 : Réticulocytes (flèches) colorées au bleu de crésyl brillant [43]

2- Le test de stabilité à l'isopropanol [3]

Ce test permet de mettre en évidence l'Hb instable comme l'Hb H. Ce variant d'Hb précipite en présence de l'isopropanol et le diagnostic est évoqué devant les corps de Heinz à l'examen cytologique.

3-Bilan martial [3]

Ce dosage s'avère nécessaire pour faire le diagnostic différentiel avec les anémies microcytaires causées par une carence martiale.

En biologie clinique, deux principales méthodes de dosage sont utilisées :

- La méthode colorimétrique, dont les réactifs utilisés contiennent l'ion ferreux Fe^{++} , d'où la nécessité d'un réducteur (acide ascorbique, hydroquinone, Hydroxylamine), en milieu acide pour garantir la dissociation du complexe fer transferrine. L'automatisation du dosage est possible.
- La photométrie d'absorption atomique : c'est la méthode de référence, idéale quand on dispose de l'appareillage nécessaire. On peut opérer directement sur une dilution du plasma au dixième ou après déprotéinisation en présence d'acide chloridrique. Les étalons de fer doivent contenir les mêmes concentrations d'acides.

4- L'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse désigne l'ensemble des méthodes visant à séparer et à identifier les constituants d'une phase solide chargée, suspendue dans une phase liquide tamponnée quand on leur applique un champ électrique continu. Elle permet en outre la détermination du taux de chaque constituant par

densitométrie après coloration ou par spectrophotométrie après élution. Il existe différentes techniques.

4. 1. L'électrophorèse à pH alcalin

C'est l'électrophorèse [3] sur membrane d'acétate de cellulose à pH alcalin (pH 8,6) qui est l'examen de base le plus utilisé en pratique courante. Cette méthode permet de séparer les hémoglobines A, S et C. Cependant, cette électrophorèse n'est pas discriminative car elle ne permet pas de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D, et l'hémoglobine C de l'hémoglobine A2. Mais elle est surtout peu performante à la naissance car les Hb S, F, et A sont trop rapprochées.

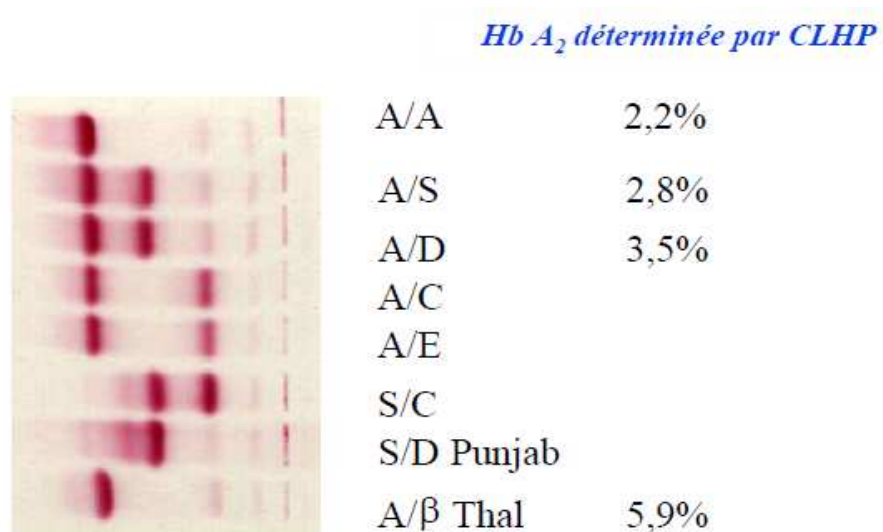


Figure 16 : Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin [44]

4. 2. L'électrophorèse à pH acide

Dans l'électrophorèse [3] à pH acide (pH 6,2) sur agar citraté, les différences de mobilités des fractions d'hémoglobine dépendent non seulement de leur différence de charge mais aussi de la localisation de la mutation dans la molécule. Cette méthode permet une bonne séparation de l'hémoglobine S et D d'une part, et des hémoglobines C et A2 d'autre part, et surtout les Hb S, F et A dès la naissance.

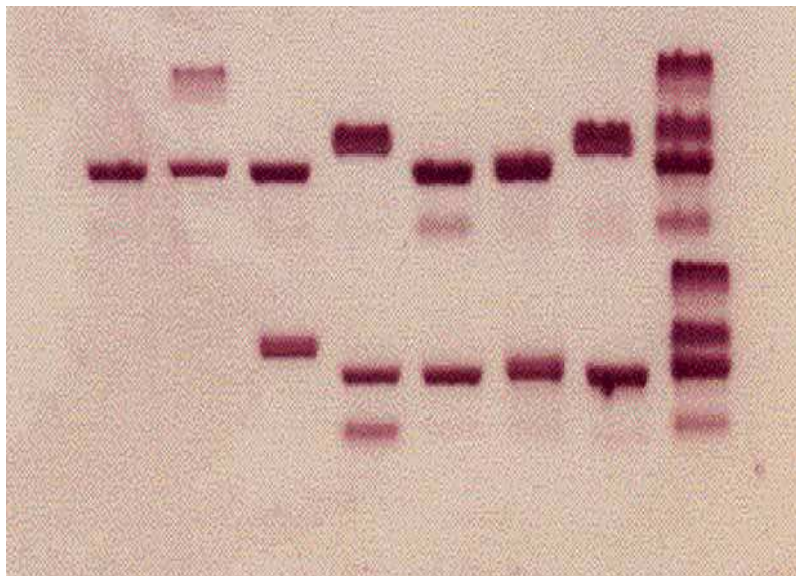


Figure 17 : Electrophorèse sur agar citraté à pH acide [44]

5-L'isoélectrofocalisation [3]

L'isoélectrofocalisation est la technique de référence pour un programme de dépistage. Elle permet de réaliser des analyses pour un grand nombre d'échantillons par plaque et permet d'identifier, grâce à sa bonne résolution et sa grande stabilité, un grand nombre d'hémoglobines anormales, notamment celles qui engendrent une symptomatologie.

L'isoélectrofocalisation à un niveau de sensibilité proche de 100% et sa spécificité est satisfaisante. Son seul inconvénient est la difficulté à quantifier les fractions d'hémoglobine. Elle diffère de l'électrophorèse classique par le fait que la migration se fait sur un gel d'agarose contenant des ampholytes de pH 6 à 8. Son principe est le suivant : lorsqu'un courant électrique est appliqué sur le gel d'agarose, les ampholytes migrent dans le gel jusqu'à leur point isoélectrique et forment ainsi un gradient stable de pH. Les différents variants d'hémoglobine migrent également dans le gel jusqu'à ce qu'ils atteignent leur point isoélectrique. A ce niveau leur charge électrique devient nulle et leur migration s'arrête. L'isoélectrofocalisation permet la mise en évidence dès la naissance de l'hémoglobine Bart qui est un signe indirect de la présence de l' α thalassémie.

Isoélectrofocalisation en gel d'Agarose (Isolab)

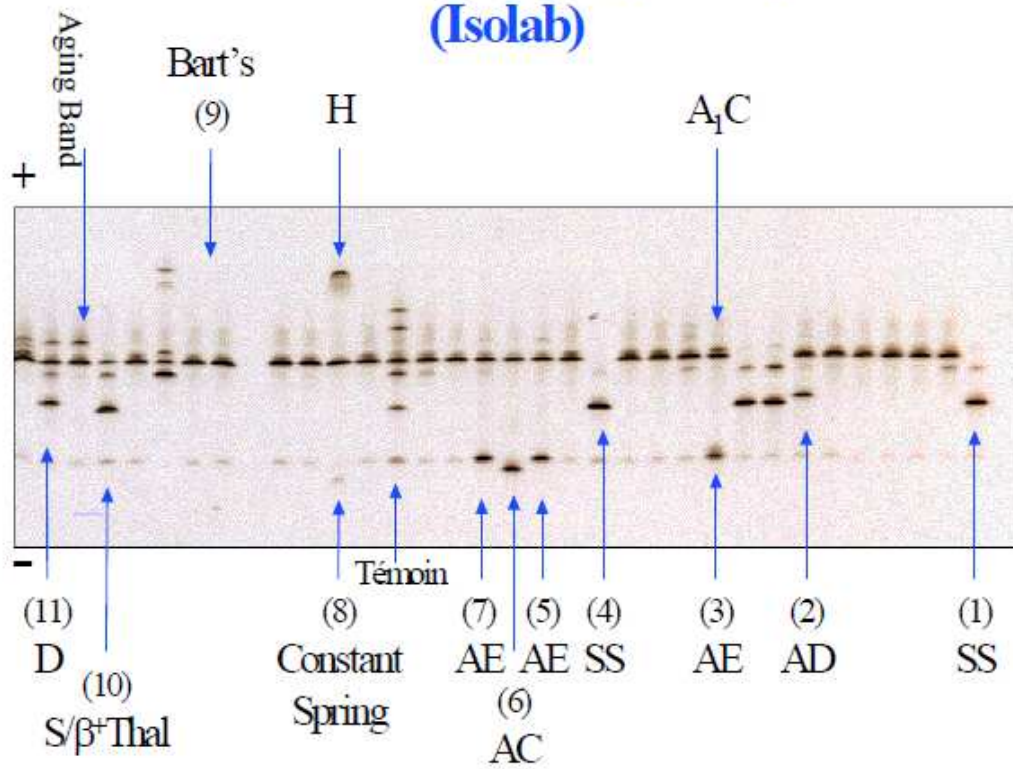


Figure 18 : Isoélectrofocalisation en gel d'agarose [44].

6 -L'électrophorèse capillaire [45]

L'hémoglobine est fractionnée comme dans les autres méthodes et les courbes obtenues sont comparables à celles sur cellulose d'acétate. La modification essentielle réside dans le fait que la migration se fait à un très haut voltage (9000 V environ) et s'effectue à travers un tube capillaire très fin de 20 µm à 200 µm. Ce système permet de séparer très rapidement les fractions (quelques minutes) avec une excellente résolution, puisque les fractions séparées sont détectées directement dans le spectre ultraviolet lorsqu'elles passent devant la cellule du photomètre incorporée dans l'appareil.

Par ailleurs, il serait possible de séparer sans confusion plusieurs variantes d'Hb.

7-La chromatographie liquide à haute performance

La chromatographie liquide à haute performance est une méthode physico-chimique. Les produits à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des produits, ceux-ci sont adsorbés sur une colonne de silice micro granulaire (colonne chromatographique).

L'éluion de la colonne est faite par des gradients de solvants et le dosage s'effectue par spectrophotométrie dans l'ultraviolet.

Pendant la vie fœtale et à la naissance, l'hémoglobine Bart est aisée à quantifier par La chromatographie liquide à haute performance. Les concentrations de l'Hb Bart sont les suivantes en fonction des classes décrites précédemment (Tableau I) [3] :

- classe 1 : 0 à 2 %
- classe 2 : 2 à 12%
- classe 3 : 12 à 40%
- classe 4: 80 à 100%.

L'utilisation combinée d' HPLC et de l'Électrophorèse Capillaire pour séparer des fractions d'hémoglobine anormales est d'une importance particulière pour démontrer l' HbH chez les adultes (la figure 19) et l'Hb Bart chez les nouveau-nés portant des déterminants d' α thalassémie ou n'importe quelle variante d' Hb associée à un phénotype d' α thalassémie (la figure 20). L'Hb Bart se retrouve dans une grande proportion de nouveau-nés avec une α thalassémie, mais ne détecte pas tous les cas avec de légères interactions $\alpha^{-3.7}/\alpha\alpha$ et ne distingue pas clairement les divers génotypes d' α thalassémie [18]. Une réduction du niveau de l'HbA2 est parfois indicative de l' α thalassémie. Bien que ce qui distingue bien la thalassémie α et β peut difficilement être invoquée comme un guide pour le type d' α thalassémie. Une réduction du niveau de HbA2 est seulement distinctive chez les patients avec l'HbH (Figure 21) [46].

Adult $\alpha\alpha$

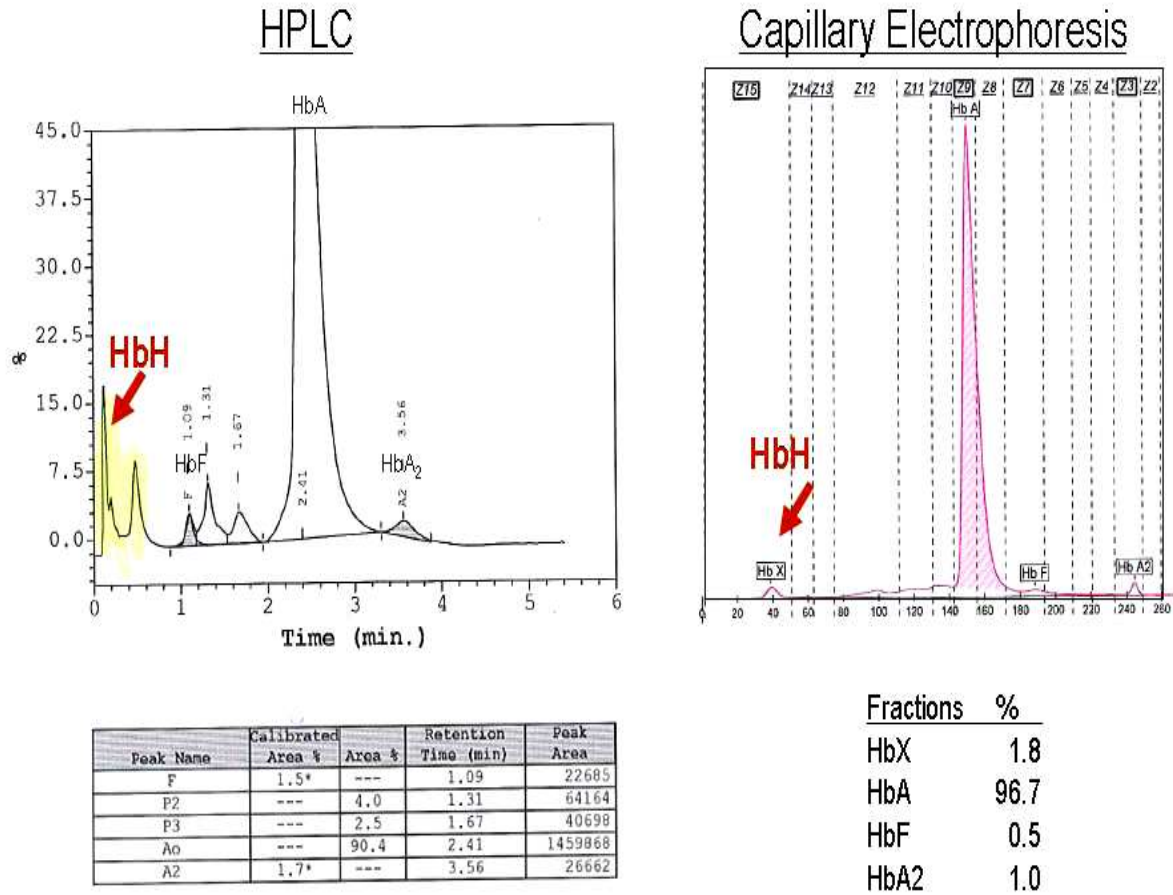
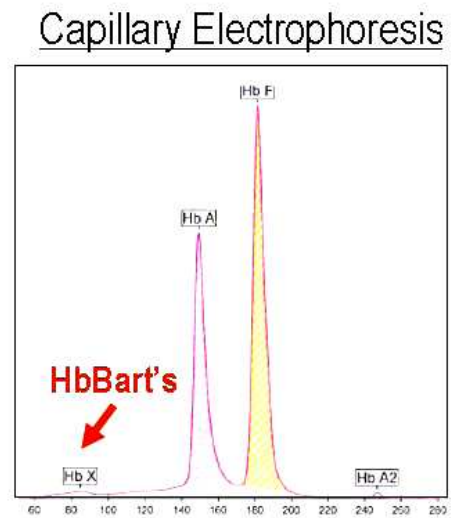
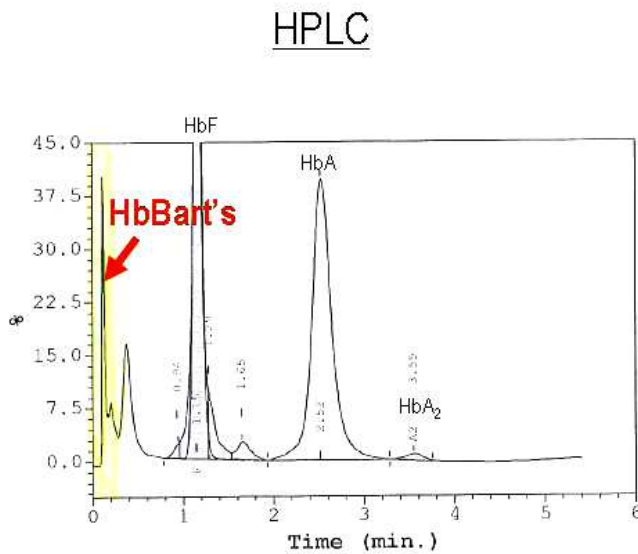


Figure 19 : HPLC et l'électrophorèse Capillaire d' Hb d'un adulte avec l'HbH. L'HbH (β_4 des tétramères) atteint un niveau maximal élué de la colonne comme une fraction compressée et comme une fraction rapide dans l'électrophorèse [18]

new born $-/\alpha\alpha$



Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.8	0.94	8015
F	43.6*	---	1.15	46634
P2	---	4.1	1.29	46902
P3	---	2.1	1.65	23816
A0	---	49.2	2.52	557316
A2	0.9*	---	3.55	10497

Fractions	%
HbX	0.7
HbA	39.2
HbF	59.6
HbA2	0.5

Figure 20: HPLC et l'électrophorèse Capillaire d'Hb d'un nouveau-né avec un trait d' α thalassémie ($-/\alpha\alpha$) et une quantité significative de l'Hb Bart. L'Hb Bart chez des nouveau-nés avec une α thalassémie disparaît rapidement après la naissance, puisque leur quantité est substituée par l'HbH après la naissance. Dans le syndrome d'anasarque foetal de Bart en raison de l'homozygotisme d' α^0 -thalassémie seulement Hb Bart voit [18]

Haemoglobin A₂ levels in different α -thal genotypes

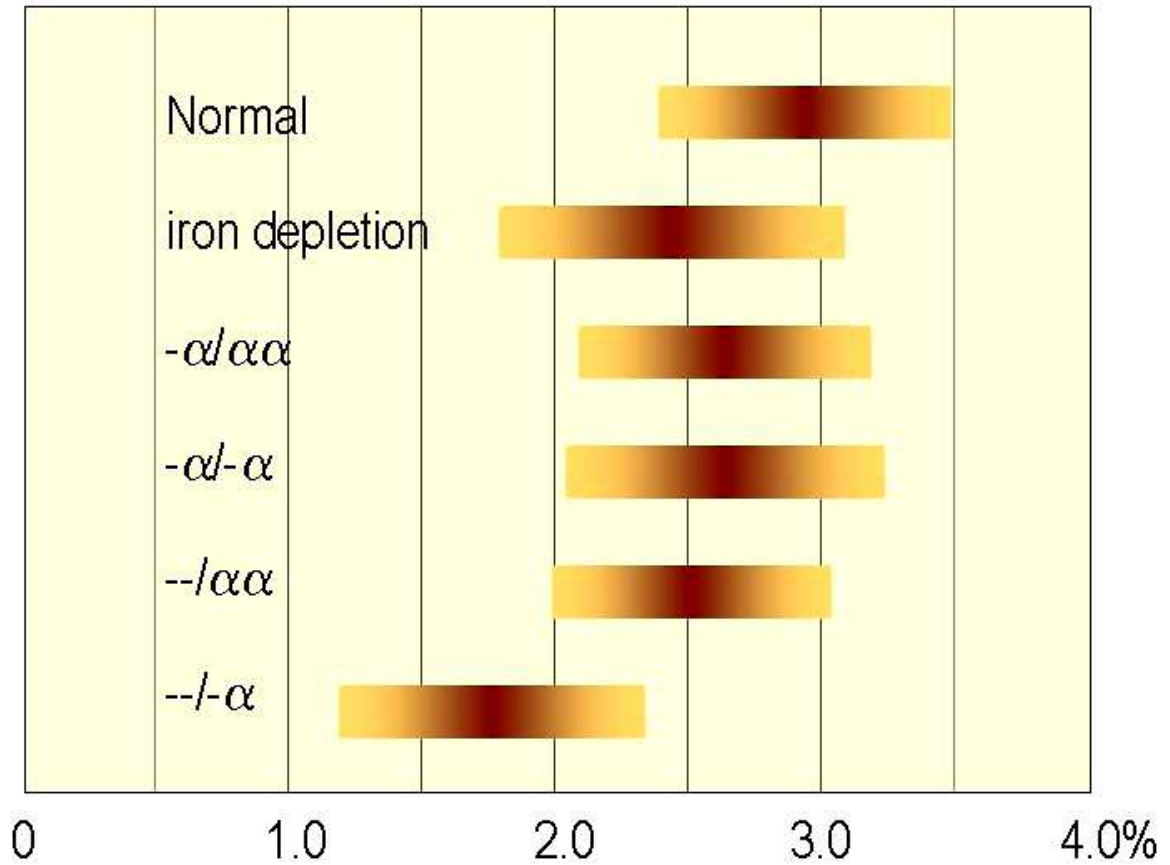


Figure 21: Moyen et écart type de HbA₂ dans différent génotypes d' α thalassémie [18]

8- Etude moléculaire

Au cours des 30 dernières années, il est devenu de plus en plus possible de diagnostiquer une α thalassémie précisément et définir les défauts précis étant à la base de ces troubles en utilisant une variété d'approches de génétique moléculaire. En fin de compte, la majorité des réarrangements d' α globine ont été caractérisés par Southern blot et l'Analyse des séquences d'ADN. Cependant, pour des exigences actuelles de diagnostique, ces techniques sont beaucoup trop laborieuses à appliquer dans chaque cas et à partir de l'original travaillé la définition de ces mutations, des tests de dépistage rapides ont été développés

8.1-la Polymérase Chain Reaction (PCR)

Le Gap-PCR a été développé pour les 7 délétions les plus communes d' α thalassémie. Cette méthode est appliquée pour détecter les 2 délétions les plus communes d' α + thalassémie $\alpha^{-3.7}$ et $\alpha^{-4.2}$ et les 5 délétions d' α^0 -thalassémie: (α) 20.5, - SEA, - Med I, - thaï et - Fil [47,48]

Son principe est l'action répétitive d'une polymérase qui amplifie de façon exponentielle une séquence déterminée d'ADN située entre deux amorces oligonucléotidiques sélectives et spécifiques. Cette amplification permet d'obtenir de grandes quantités de la séquence choisie, et d'effectuer dans un second temps diverses recherches diagnostiques. La PCR permet un diagnostic anté natal au cours de la grossesse. La PCR est la technique de diagnostic la plus fiable à l'heure actuelle [49].

Quand une mutation ponctuelle (non-délétionnelle) est présumée, le re-séquençage des gènes α est devenu une procédure de routine. Les gènes α sont

relativement petits (1.2 Kb) ce qui leur permet d'être séquencés assez facilement par rapport à de nombreux autres gènes impliqués dans les maladies génétiques humaines [50,51]. Cependant, la richesse en GC et la forte homologie entre les gènes α dupliqués exigent l'utilisation de haute fidélité des polymérase thermostables, qui sont des conditions spécifiques de la réaction (utilisant DMSO et la bétaine) et limite le choix des amorces spécifiques pour la PCR. Les gènes α peuvent être facilement séquencés en deux fragments se chevauchant pour chacun des $\alpha 1$ et $\alpha 2$ dupliqués [52, 53,54] (voire Figure 22 et 23).

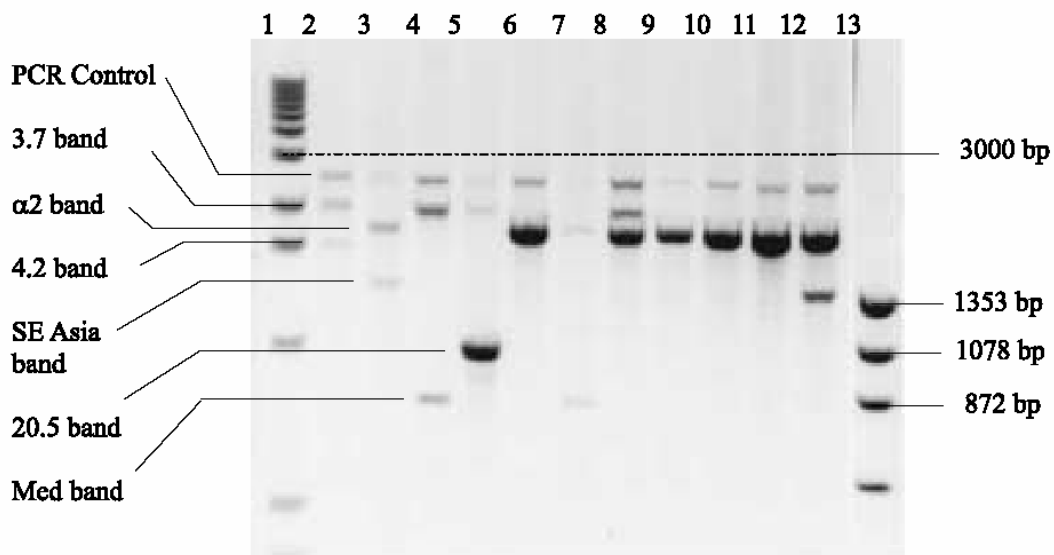


Figure 22 : Multiplex Gap-PCR pour la détection des délétions courantes des α thalassémies. Notez qu'un PCR interne de commande est inclus qui amplifie une autre région du génome de surveiller les faux négatifs [55]

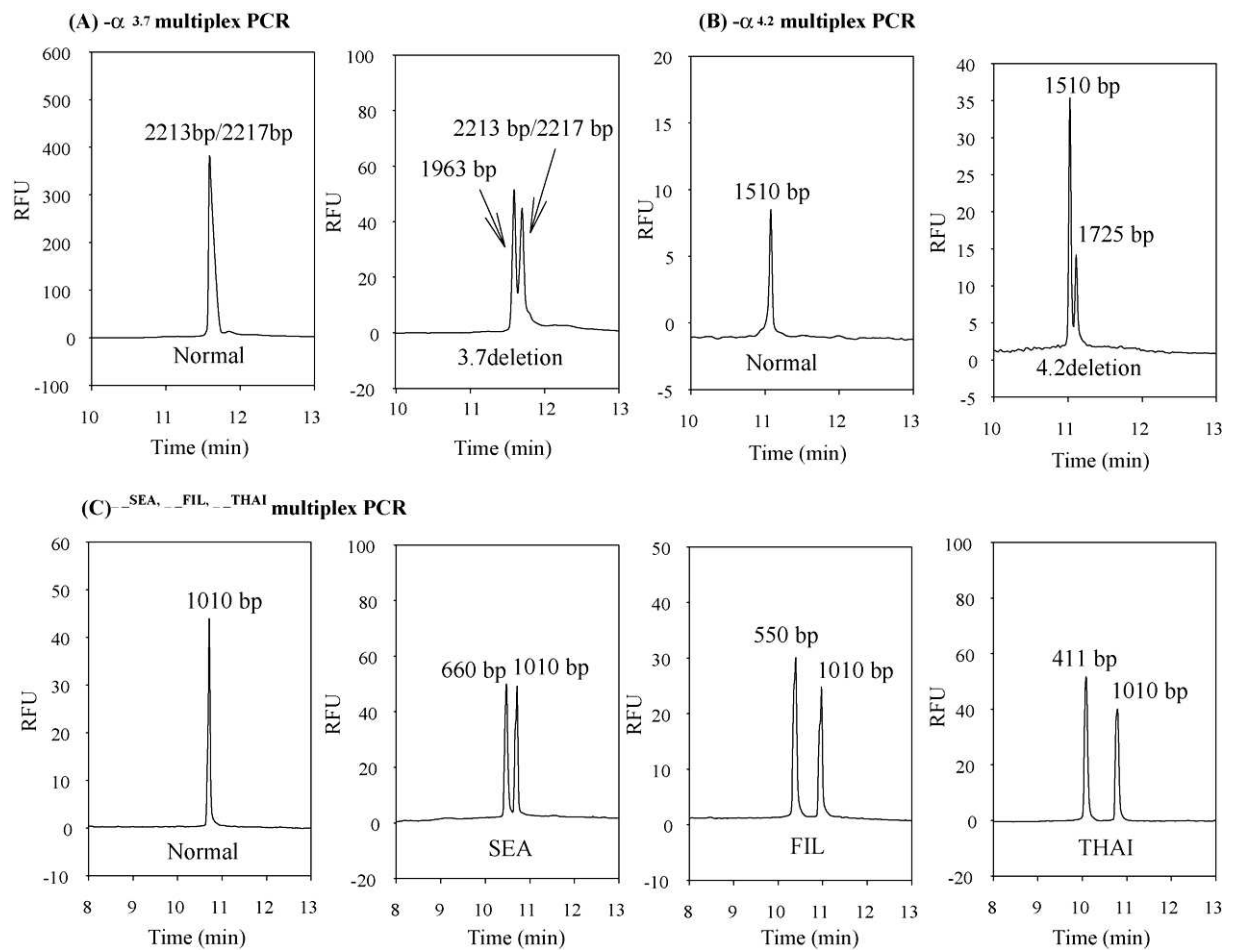


Figure 23 : Électrophérogammes des produits de Multiplex PCR chez des volontaires sains et des patients avec l' α -Thalassémie [56]

8.2-La Multiplex Ligation dépendent Probe Amplification (MLPA)

Pour des réarrangements soupçonnés, mais actuellement inconnus, le southern blot ou l'analyse MLPA peuvent être utilisés. Le southern blot est une méthode classique pour détecter les délétions causant une α -thalassémie [18]. Plus récemment le Multiplex Ligation-dépendent Probe Amplification (MLPA) est utilisée, basée sur la ligature de multiples paires de sondes hybridées dans une région (généralement de grande taille) d'intérêt (Figure 24), suivie par l'amplification semi-quantitative des amorces en utilisant le marqueur universel le PCR et l'analyse des fragments par la suite. Il s'agit d'une alternative intéressante de l'analyse par southern blot et une méthode complémentaire à l'écart-PCR en examinant des délétions connus et inconnus causant une α thalassémie [54, 57,58].

Pour réaliser l'Amplification de la sonde multiplex ligation dépendante(MLPA)[59] on a deux kits sur le marché:

- MRC-Holland P140B2 et P102B
- LGTC HBA et HBB

la différence entre les deux est que :

- MRC:

-utilise des paires d'amorces clonés (400-600 pb)

-des sondes limités aux clusters de gènes et des éléments régulateurs

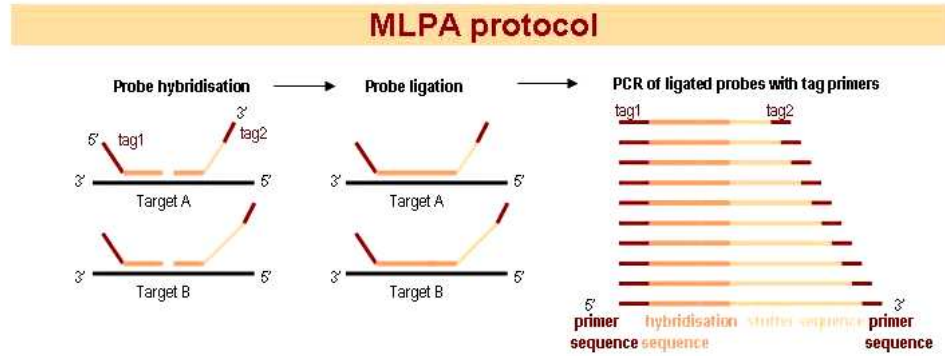
- LGTC:

-Fait appel à des sondes oligo nt (80-120 pb)

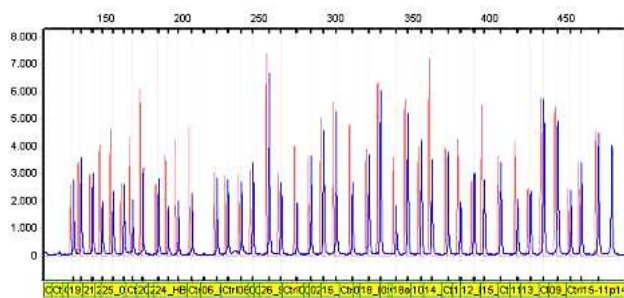
-des sondes sélectionnées dans le cluster des gènes et la zone voisine,

pour déterminer la longueur de la délétion et la position des points d'arrêt.

a.



b.



c.

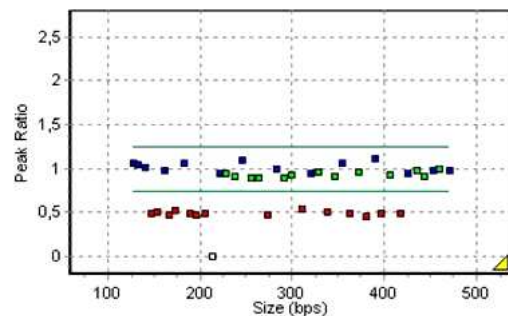


Figure 24: Le principe d'Amplification des Sondes des patients avec l' α thalassémie par MLPA. A. Les paires de sondes aux emplacements différents le long de la région d'intérêt sont hybridées spécifiquement le tête-à-queue à l'ordre et par la suite ligaturées. Les sondes ligaturées sont amplifiées par PCR quantitatif par l'utilisation des amorces élémentaires étiquetées fluorescents complémentaires aux ordres d'étiquette et séparées par l'électrophorèse capillaire sur un analyseur de fragments automatisé. B. des hauteurs maximales représentent la quantité de produit amplifié de chaque paire de sondes séparées. C. En divisant les hauteurs maximales de l'échantillon patient et un témoin normal pour chaque fragment, le ratio de 0.5 montré dans le graphique marque la délétion de certaines sondes situées le long du génome, indiquant la présence d'une délétion d'un allèle [18]

II-Attitude thérapeutique

Les α -thalassémies sont de gravité variable, cela étant en partie lié à l'hétérogénéité des défauts moléculaires des gènes α globines ce qui a un impact sur la prise en charge thérapeutique.

1-Trait de l'alpha thalassémie [18]

Les porteurs d' α^+ ou des allèles d' α^0 -thalassémie généralement n'ont pas besoin d'un traitement, parce que leur anémie est soit très peu sévère ou absente. D'autre part, une fois le diagnostic du trait d' α thalassémie est fait, il y a une tendance à écarter la carence en fer comme une cause ultérieure d'anémie. Les porteurs d'une α^+ thalassémie peuvent être anémiques en raison de la coexistence des carences nutritives, telles que la carence en fer, l'acide folique ou la vitamine B12, et doivent être gérés correctement à partir de ce point de vue. Bien sur on ne devrait jamais donner le fer prophylactique aux porteurs d'une α^+ thalassémie qui sont à risque de développer une surcharge en fer s'ils sont traités d'une manière inappropriée

2-La maladie de l'HbH

Dans la très grande majorité des cas, l'hémoglobinosé H ne nécessite ni régime transfusionnel au long cours ni chélation du fer précoce et systématique, mais des études récentes suggèrent que son évolution clinique soit souvent plus sévère que précédemment reconnue [38, 60, 61, 62,63]. les moyens de prise en charge sont proches de ceux des bêta-thalassémies intermédiaires.

D'autres anomalies génétiques, si elles sont associées, peuvent modifier la survenue de certaines complications : l'hémochromatose héréditaire pour la surcharge en fer, la maladie de Gilbert pour l'ictère et les lithiases biliaires. Le suivi des patients atteints d'hémoglobinoase H est encore mal codifié [13].

Les mesures préventives sont la supplémentation en acide folique, l'éviction des médicaments oxydants, la prise en charge vaccinale, l'éducation des patients et de leurs familles pour la reconnaissance des complications infectieuses et des épisodes d'aggravation de l'anémie [13].

La surcharge en fer est rare chez les patients avec l'HbH (par rapport à la thalassémie β) mais a été enregistrée chez les patients âgés (>45 ans) et ceux traités avec la transfusion sanguine régulière [18].

a) Transfusion sanguine

Trente à 50 % des patients vont recevoir une ou plusieurs transfusions, généralement ponctuelles à l'occasion d'une aggravation aiguë de l'anémie ou de circonstances particulières telle une grossesse [13].

La transfusion permet d'assurer une croissance normale en taille et en poids, et de prévenir la survenue d'une déformation osseuse. Elle consiste en l'injection, par voie veineuse, de globules rouges provenant d'un donneur volontaire sain, ce qui permet de faire remonter le taux d'hémoglobine et de globules rouges dans le sang. Elle se fait à l'hôpital [29].

Les patients avec la forme délétionnelle de l'HbH peuvent nécessiter un traitement intermittent de transfusion particulièrement en cas de maladie intercurrente. La thérapie de transfusion chronique est très inhabituellement exigée dans ce groupe. Cependant, les patients avec les formes non-délétionnelles peuvent avoir une splénomégalie modérément sévère et nécessiter une transfusion plus régulière et finalement la splénectomie [37,

63,64]. Dans quelques études, presque la moitié de ces patients ont besoin de transfusions répétées, en particulier dans la petite enfance et plus tard à l'âge adulte [37, 64, 65, 66,67] Cependant, il y a une forte variation clinique dans les deux catégories.

Le risque de transmission virale par les transfusions est actuellement minime en France, et l'incompatibilité entre les globules rouges du donneur et du receveur est minimisée par la sélection rigoureuse du donneur [29].

b) Traitement chélateur du fer [29]

Il arrive parfois qu'une accumulation de fer dans l'organisme puisse survenir chez l'adulte. Il est alors possible de traiter la surcharge en fer par des médicaments. La quantité de fer accumulée dans les organes peut être évaluée par une analyse de sang (dosage de ferritine) et des examens radiologiques (IRM du foie). Un traitement, appelé traitement chélateur, est prescrit pour permettre d'éliminer ce fer. Le chélateur de fer le plus utilisé est la desferrioxamine. Elle est administrée par perfusion sous la peau (sous-cutanée), pendant 8 à 12 heures par jour (souvent la nuit), plusieurs jours par semaine selon le degré de surcharge en fer. Son administration est donc très contraignante, surtout pour un adolescent. Par ailleurs, la desferrioxamine elle-même peut avoir des effets indésirables comme des douleurs au point d'injection, des démangeaisons et, plus rarement, des troubles de la croissance, de la vision et de l'audition. Chez certains malades, des Réactions allergiques peuvent survenir ainsi qu'une infection particulière, la yersiniose, qui donne de la fièvre et des troubles digestifs ce qui oblige à arrêter le traitement.

Lorsque la personne ne supporte pas le traitement à la desferrioxamine, deux autres chélateurs de fer peuvent être administrés. Il s'agit de la défériprone et du Déférasirox qui se prennent par voie orale.

Les principaux effets indésirables de la défériprone sont des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, qui surviennent chez un tiers des personnes traitées, ainsi que des douleurs articulaires. Ce médicament peut entraîner une complication rare mais grave qui est l'agranulocytose qui expose à un risque d'infection grave. En ce qui concerne le déférasirox, son efficacité doit être confirmée mais les premiers résultats sont prometteurs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des troubles gastro-intestinaux et une éruption cutanée. A cela s'ajoute une toxicité pour les reins qui nécessite une évaluation régulière du fonctionnement des reins chez les personnes traitées avec ce médicament.

c) Suppléments d'acide folique [29]

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) permet d'éviter l'aggravation de l'anémie.

L'acide folique est une vitamine nécessaire à la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse. Chez la personne thalassémique, leur fabrication est accrue et les besoins en acide folique sont donc plus importants.

3-le Syndrome d'Anasarque fœtal de Bart

La plupart des grossesses dans lesquelles on connaît que le fœtus a le syndrome d'anasarque fœtal de Bart sont terminées. Dans un très petit nombre de cas les transfusions intra-utérines après la détection précoce d' α 0-thalassémie homozygote ont aboutit à la naissance des bébés non-hydropiques,

certaines sans anomalies neurologiques ou congénitales significatives, cependant, la plupart des survivants présentent une évolution périnatale orageuse et une haute prévalence d'anomalies urogénitales congénitales et de membres [37, 68,69]. Les bébés atteints qui survivent sont de bons candidats à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques [70,71]. Les complications obstétricales et la nécessité d'une thérapie transfusionnelle à long terme sont des arguments sérieux cependant pour le conseil et l'avortement sélectif. Le risque accru de morbidité maternelle et fœtale doivent être pris en compte lors de conseiller les couples à risque d'avoir un enfant atteint de ce syndrome [37, 39,72].

III-Pronostic

Il n'y a aucune raison de penser que les porteurs d'une α thalassémie ont modifié le pronostic de vie par rapport à la population normale [18].

Pour les porteurs silencieux et les individus avec le trait d' α thalassémie le pronostic est excellent [26].

Le pronostic des patients avec la maladie d'HbH qui apparaissent nouvellement dans des pays précédemment non-endémiques, comme l'Europe du Nord et l'Amérique du Nord, est moins clair [18].

Pour des individus avec l'HbH, le taux de survie global varie, mais généralement est bon, et la plupart des patients survivant à l'âge adulte. Cependant, quelques patients ont une évolution plus compliquée et ne peuvent pas faire aussi. Les patients avec l'HbH sont en danger pour l'anémie sévère et ont une exigence perpétuelle pour des transfusions. Une étude suggère que le sous-type d'hémoglobine H Constant Spring (HCS) soit associé à un risque élevé d'anémie mettant la vie en danger. [73] les Patients ont identifié avec ce sous-type d'HbH exigent le suivi proche.

Un problème à long terme pour tous les patients avec l'HbH est l'accumulation indésirable du fer qui peut être un grand problème pour les porteurs de l'HbH sévère non délétionnelle [38, 74, 75]

L'Hydrops foetalis est incompatible avec la vie et exige l'identification et les transfusions in utero si le fœtus doit survivre. Pour identifier les fœtus avec

cette maladie, des études génétiques doivent être faites, les couples à haut risque identifiés et les fœtus testés in utero pour l'absence des chaînes d'alpha globines [26].

Ces fœtus rares qui survivent, pour être nés à l'aide de transfusions intra-utérines, continuent à exiger des transfusions perpétuelles et des soins médicaux. On peut consolider eux par la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est curative de leur syndrome d'alpha thalassémie majeure [26].

IV-Tableau Récapitulatif des α thalassémies

	Alpha-thalassémie silencieuse	Alpha-thalassémie mineure	Hémoglobinoses H	<i>Hydrops fetalis</i> de Bart
Génétique	1 gène α altéré - α/α : Thalassémie α + hétérozygote Les délétions - $\alpha^{3.7}$ et - $\alpha^{4.2}$ sont les plus fréquentes	2 gènes α altérés - $\alpha/-\alpha$: Thalassémie α + homozygote OU - $\alpha\alpha$: Thalassémie $\alpha 0$ hétérozygote Les délétions --SEA en Asie du sud-est, --MED dans le bassin méditerranéen sont les plus répandues	3 gènes α altérés -/- α : Hémoglobinoses H délétionnelle (par ex --SEA/- $\alpha^{3.7}$) OU plus rarement hémoglobinoses H non délétionnelle (par ex --SEA/ α constant spring α)	4 gènes α altérés -/- : par ex --SEA--SEA
Signes cliniques	Asymptomatique	Asymptomatique en règle	Anémie hémolytique chronique	Anémie fœtale létale
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	Pas d'anémie Microcytose inconstante	Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé Microcytose et hypochromie	Anémie régénérative de degré variable microcytaire et hypochrome	Anémie sévère <i>in utero</i> , en règle incompatible avec la survie
Étude biochimique de l'Hb (hors naissance)	Normale	Normale HbA2 normale ou basse	5 à 30 % d'HbH, HbA2 normale ou basse	
Étude biochimique de l'Hb à la naissance	Présence inconstante d'Hb Bart en faible quantité (1-2 %)	5-10 % d'Hb Bart	20-40 % d'Hb Bart	- Hb Bart > 80 % - Présence d'HbH et d'Hb embryonnaire de type Portland - HbF et HbA absentes

Tableau III : Tableau Récapitulatif des α thalassémies [13]



Conclusion

Les α thalassémies sont des anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine définie par une insuffisance de production des chaînes α globines. Ces affections, surtout rencontrée dans le bassin méditerranéen, sont responsables d'une dysérythropoïèse et d'une anémie hémolytique.

L' α thalassémie majeure ou l'HbH, présente les manifestations cliniques les plus sévères : hépatosplénomégalie, atteintes osseuses, ictère. L'hydrops foetalis est incompatible avec la vie.

Des transfusions sanguines ponctuelles constituent le traitement des formes sévères de l'HbH, elles permettent de limiter la survenue de complications mais elles entraînent souvent le développement d'une surcharge ferrique.

Résumé



Résumé

Titre : Alpha-thalassémies : Données Récentes.

Auteur : HALIMI Aicha

Mots clés : α -thalassémies- α globines- anémies hémolytiques

Les α -thalassémies sont des maladies constitutionnelles de l'hémoglobine transmises selon le mode autosomique récessif. Ces désordres se caractérisent par une diminution ou absence totale de la synthèse des chaînes α -globines résultant principalement en une anémie hémolytique.

L'objectif de notre est de rapporter les aspects physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques des α thalassémies.

En effet, la physiopathologie de ces maladies est complexe et n'impliquant pas uniquement une anémie hémolytique chronique et une surcharge martiale mais toute une pathologie systémique initiée par des hématies anormales. Leur diagnostic repose sur l'analyse des fractions de l'hémoglobine par l'électrophorèse, par HPLC ou par biologie moléculaire.

Le pronostic de la forme majeure dépend de la qualité du traitement qui se base essentiellement sur les transfusions sanguines qui nécessitent l'administration conjointe d'un traitement chélateur de fer.

Abstract

Title: Alpha thalassemia: Recent data

Author: Aicha Halimi

Keywords: α thalassemia- α globins- hemolytic anemias

The α -thalassemia are constitutional disorders of hemoglobin, transmitted as autosomal recessive, these disorders are characterized by a decrease or total absence of the α -chain synthesis globins resulting mainly hemolytic anemia .

Our objective is to report the pathophysiology, diagnosis and treatment of α thalassemia.

Indeed, the pathophysiology, of these diseases is complex and should involve not only a chronic hemolytic anemia and iron overload but a systemic disease initiated by abnormal red blood cells. Their diagnosis is based on the analysis of hemoglobin fractions by electrophoresis, HPLC, or molecular biology.

The prognosis of major form depends on the quality of treatment, which is primarily based on blood transfusions that require administration of iron chelation therapy.

ملخص

العنوان: - الثلاسيميا α : المعطيات الاخيرة

الكاتبة: حلبي عائشة

الكلمات الأساسية: الثلاسيميا α - الخضاب α - فقر الدم الانحلالي

الثلاسيميا α هي اضطرابات وراثية تخص الخضاب الدموي ، وتتنقل طبقا لقوانين الوراثة المتنحية غير المرتبطة بالجنس. وتتميز هذه الاضطرابات بالنقصان او الغياب التام لتركيب الخضاب α المؤدية اساسا الى فقر الدم الانحلالي.

هدفنا في المقام الاول هو تقديم تقرير عن الفيزيولوجيا المرضية , التشخيص و العلاج من مرض الثلاسيميا α .

في الواقع، فان الفيزيولوجيا المرضية لهذه الامراض معقدة، و لا تشمل فقط فقر الدم الانحلالي المزمن و الحديد الزائد و لكن حالة مرضية اساسها كريات حمراء غير طبيعية. و يستند التشخيص على تحليل جزيئات الهيموغلوبين بواسطة اختبار بيوكيميائي المتمثل في الفصل الكهربائي، الاستشراب السائل الرقيق الانجاز HPLC او البيولوجيا الجزيئية.

ان التكهن بمنحى تطور الحالة المرضية يعتمد اساسا على نوعية العلاج المعتمد في المقام الاول على عمليات نقل الدم التي تستلزم علاجا يزيل فائض الحديد المترتب عن عمليات نقل الدم.

Références



[1]: **Martin R.Howard, Peter J.Hamilton, Pr.Joel X.corberand.**thalassémies, Hématologie, ISBN 2-84299.572-4, 2004.

[2]: **M.-D.Brette J.-P. Monteil.** Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte (Elsevier SAS, Paris), Encyclopédie Médico-chirurgicale, 20-915-A-10 ,2004.

[3] : **Pouiré Yameogo.** Contribution à l'étude des paramètres Hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint camille d'ouagadougou, Ecole doctorale regionale du RA-Biotech, Mémoire Soutenu le 26/11/2009.

[4] : **Mr. Hamane Ibrahima TOURE.**électrophorèse de l'hémoglobine chez 616 patients vus au CNTS de BAMAKO, thèse Pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie, le 23 février 2006.

[5] : **Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique.** Synthèse alpha-thalassémies, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille.

[6] : **Rochette Jacques, Charbit Yves.** Deux maladies génétiques : la drépanocytose et les thalassémies. Enquêtes en région parisienne. In: Revue européenne de migrations internationales. Vol. 6 N°3. pp. 145-160,1990.

[7] : **M.de Montalembert.** Syndromes thalassémiques.EMC, Hématologie, 13-006-D-17,2008.

[8] : **Docteur Claire BARRO.** Thalassémies (297a) Novembre 2002 mise à jour Janvier 2005.

[9]: **R.Girot, M. de Montalembert.** thalassémies chez L'Enfant, EMC, pédiatrie, 4-080-A-30, 2006.

[10]: **Danquah moi, Mockenhaupt FP.** Alpha (+) - thalassémie et anémie paludéenne, Tendances Parasitol, 24 (11):479-81, Novembre 2008.

[11]: **Mohammad Al Shahrani, MD,** Steps towards the prevention of Hemoglobinopathies in the Kingdom of Saudi Arabia, 1st Pan-Middle East Conference On Hemoglobinopathies Damascus, Syria 1–2 May 2009.

[12]: **Nicole COUPRIE.** FC_Hémoglobinopathie.doc Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée, 10/02/2000.

[13]: **Haute Autorité de santé.** Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare- ALD 10, F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex, Juin 2008.

[14]: **M. STROBEL.** Thalassémies en Asie du Sud Est, *IFMT*, mai 2003.

[15]: **The Hawai'i State Department of Health, Linda Lingle, Governor of Hawai'i, Chiyoume Leinaala Fukino, M.D., Director of Health,** Family Health Services Division Children with Special Health Needs Branch, Genetics Program, Thalasseмииs and Other Hemoglobinopathies Protocol Hawai'i, January 2008.

[16]: **Androulla Eleftheriou (B.sc, M.sc, Ph.D, MBA), Michael Angastiniotis (MD, DCH)** .Anomalies de l'hémoglobine Hémoglobinopathies Livret (1) la thalassémie Beta, Team up créations Ltd, chypre, 2007.

[17] : **Northern California Comprehensive Sickle Cell Center**, ALPHA THALASSEMIA, oregon department of human services 8546 rev 12/2009.

[18] : **Cornelis L Harteveld and Douglas R Higgs**, α -thalassaemia, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, licensee BioMed Central Ltd.2010, 5:13.

[19] : **Christian Rose**, consultations adultes Hématologie Du fer, des petits globules et des surprises Hopital Saint Veicent de Paul Lille, 2011.

[20] : **LUCILE JEANNE**, Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies, hématologie pratique, Option Bio n° 434 Mardi 6 avril 2010.

[21] : **Mme BELHADI Kamilia**, Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna, MEMOIRE Pour l'obtention du diplôme de MAGISTER, BATNA, 2010/2011.

[22] : **Mme.Leila Essaid**, Hémoglobinoase D-PUNJAB : Résultats d'une enquête réalisée chez une famille marocaine (HMIMV-Rabat) Thèse pour l'obtention du Doctorat en pharmacie, Rabat, 2011.

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

[24] : **Samia ZIDANI-ZERTAL**. Déterminants génétiques de l'expression d'Hémoglobine fœtale, THESE DE Doctorat, Biologie cellulaire et moléculaire, 8 février 2002.

[25] : **Docteur Claire BARRO**, Thalassémies (297a), Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005).

[26] : **Alexandra C Cheerva, MD, MME, Flics de Max J, MD, doctorat, MBA**, Thalassémie Alpha, 5 octobre 2011.

[27] : **Chui DH, Fucharoen S, Chan V**, Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder, 101(3):791–800, Blood 2003.

[28] : **Elliott Vichinsky**, Children's Hospital & Research Center Oakland, Oakland, CA, USA, Advances in the treatment of alpha-thalassemia, Blood Reviews 26S (2012) S31–S34, Elsevier Ltd 2012.

[29] : **L'alpha-thalassémie Encyclopédie Orphanet Grand Public :**

www.orpha.net/data/patho/pub/fr/Alphathalassémie-FRfrPub50v01.pdf/Avril 2010.

[30] : **Sharada A, Sarnaik**. Thalassemia and Related Hemoglobinopathies. Indian Journal of Pediatrics, Volume 72- April, 2005.

[31] : **David J. Weatherall**, 8ème édition Part VI. The Erythrocyte , Chapter 47. The Thalassemias: Disorders of Globin Synthesis, Copyright © 2010.

[32] : **Hall GW, Higgs DR, Murphy P, Villegas A, de MA**: A mutation in the polyadenylation signal of the alpha 2 globin gene (AATAAA-->AATA--) as a cause of alpha thalassaemia in Asian indians. Br J Haematol 1994, 88:225-227.

[33] : **Yuregir GT, Aksoy K, Curuk MA, Dikmen N, Fei YJ, Baysal E, Huisman TH**: Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction

of deletional alpha-thalassaemia-1 and a newly discovered poly A mutation. *Br J Haematol* 1992, 80:527-532.

[34] : Chan V, Chan VW, Tang M, Lau K, Todd D, Chan TK: Molecular defects in Hb H hydrops fetalis. *Br J Haematol* 1997, 96:224-228.

[35] : Curuk MA, Dimovski AJ, Baysal E, Gu LH, Kutlar F, Molchanova TP, Webber BB, Altay C, Gurgey A, Huisman TH: Hb Adana or alpha 2(59)(E8)Gly-- >Asp beta 2, a severely unstable alpha 1-globin variant, observed in combination with the -(alpha)20.5 Kb alpha-thal-1 deletion in two Turkish patients. *Am J Hematol* 1993, 44:270-275.

[36] : Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Kanavakis E, Giordano PC, Kattamis C, Bernini LF: Hb Aghia Sophia [alpha62(E11) Val-->0 (alpha1)], an "inframe" deletion causing alpha-thalassaemia. *Hemoglobin* 1999, 23:317-324.

[37] : Weatherall DJ, Clegg JB: *The Thalassaemia Syndromes* 2001.

[38] : Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, Sattayasevana B: Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease. *Ann Hematol* 2009, 88:1185-1192.

[39] : Higgs DR: alpha-Thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1993, 6:117-150.

[40] : Tim R. Randolph PhD, MT(ASCP), Hemoglobinopathies and Thalassemias: Unraveling the Distinction Through Molecular Comparison, Saint Louis University.

[41] : **Cowgill ES, Neel JA, Grindem CB**, Clinical application of reticulocyte counts in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 2003;**33**:1223–1244.

[42] : **Fernandez FR. Reticulocyte response. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, editors. Schalm's veterinary hematology.** Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2000. p. 110–116.

[43] : **C. Trumel, N. Bourges-Abella, A. Diquelou**, Syndrome anémique en hématopathologie, EMC-Vétérinaire 1 (2004) 154–174, 2004 Elsevier SAS.

[44] : **Josiane BARDAKDJIAN-MICHAU, Dora BACHIR**, BONNES PRATIQUES DE L 'ETUDE DE L ' HEMOGLOBINE, CHU HENRI MONDOR 94010 CRETEIL, Atelier pratique BIORAD 06/05/2003.

[45] : **DESPONT J.P.** Electrophorèse capillaire. Information scientifique, 2000.

[46] : **Delft van P, Lenters E, Bakker-Verweij M, de KM, Baylan U, Harteveld CL, Giordano PC**: Evaluating five dedicated automatic devices for haemoglobinopathy diagnostics in multi-ethnic populations. *Int J Lab Hematol* 2009, 31:484-495.

[47] : **Chong SS, Boehm CD, Higgs DR, Cutting GR**: Single-tube multiplex-PCR screen for common deletional determinants of alpha-thalassemia. *Blood* 2000, 95:360-362.

[48] : **Tan ASC, Quah TC, Low PS, Chong SS**: A rapid and reliable 7-deletion Multiplex polymerase chain reaction assay for alpha-thalassemia. *Blood* 2001, 98:250-251.

[49] : SEGBNA A.Y., KUEVIAKOE I., MESSIE A.K., NAPO-KOURA I.G., VOVOR A., DA M, Hemoglobin anomalie at the university hospital center in Lomé Togo. *Med Trop.* 62 (1) : 51-54,2002.

[50] : Bellosillo B, Tusquets I: Pitfalls and caveats in BRCA sequencing. *Ultrastruct Pathol* 2006, 30:229-235.

[51] : Stockley TL, Akber S, Bulgin N, Ray PN: Strategy for comprehensive molecular testing for Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Genet Test* 2006, 10:229-243.

[52] : Zorai A, Hartevelde CL, Bakir A, Van DP, Falfoul A, Dellagi K, Abbas S, Giordano PC: Molecular spectrum of alpha-thalassemia in Tunisia: epidemiology and detection at birth. *Hemoglobin* 2002, 26:353-362.

[53] : Molchanova TP, Pobedimskaya DD, Postnikov Y: A simplified procedure for sequencing amplified DNA containing the alpha 2- or alpha 1-globin gene. *Hemoglobin* 1994, 18:251-255.

[54] : Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL: Disease services: Haemoglobinopathies. In *Molecular Diagnosis of Genetic Disease* third edition. Edited by: Rob Elles, Andrew Wallace. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2009.

[55] : B. E. Clark, S. L. Thein, Molecular diagnosis of haemoglobin disorders, *Clinical & Laboratory Haematology*, Volume 26, Issue 3, pages 159–176, June 2004.

[56] : Yen-Ling Chen, Chi-Jen Shih, Jerome Ferrance, Ya-Sian Chang, Jan-Gowth Chang, Shou-Mei Wu, Genotyping of α -thalassemia deletions using multiplex polymerase chain reactions and gold nanoparticle-filled capillary electrophoresis, *Journal of Chromatography A*, 1216 (2009) 1206–1212.

[57] : Hartevelde CL, Voskamp A, Phylipsen M, Akkermans N, den Dunnen JT, White SJ, Giordano PC: Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet*, 42:922-931,2005.

[58] : White SJ, Vink GR, Kriek M, Wuyts W, Schouten J, Bakker B, Breuning MH, den Dunnen JT: Two-color multiplex ligation-dependent probe amplification: detecting genomic rearrangements in hereditary multiple exostoses. *Hum Mutat*, 24:86-92,2004.

[59] : Cornelis L. Hartevelde, Leiden, The Netherlands, “State-of-the-art” Hemoglobinopathy Diagnostics, Implementing diagnosis, prevention and research in The Netherlands, Leids Universitair Medisch Centrum, 12th International Conference on thalassaemia and The Haemoglobinopathies, Antalya 2011.

[60] : Slomp J, Bosschaart A, Dousma M, van ZR, Giordano PC, Bergh FA van den: [Acute anaemia in a Vietnamese patient with alpha-thalassaemia and a parvovirus infection]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 150:1577-1582,2006.

[61] : Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, Chan TK, Chan V: Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med*, 343:544-550,2000.

[62] : Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, Lafferty J, Patterson M, Eng B, Wayne JS, Finklestein JZ, Chui DH: Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. *Br J Haematol*, 115:72-78,2001.

[63] : Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E: Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:14-34.

[64] : Higgs DR: The molecular basis of alpha -thalassemia. In *Disorders of Hemoglobin* second edition. Edited by: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Cambridge University Press; 2009.

[65] : Chui DH, Wayne JS: Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood*, 91:2213-2222,1998.

[66] : Chui DH, Fucharoen S, Chan V: Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003, 101:791-800.

[67] : Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, Keifer CR, Ma L, Mohandas N: The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. *Blood* 1997, 89:1762-1769.

[68] : Dame C, Albers N, Hasan C, Bode U, Eigel A, Hansmann M, Brenner R, Bartmann P: Homozygous alpha-thalassaemia and hypospadias--common aetiology or incidental association, Long-term survival of Hb Bart's hydrops syndrome leads to new aspects for counselling of alpha-thalassaemic traits. *Eur J Pediatr* 1999, 158:217-220.

[69] : Singer ST, Styles L, Bojanowski J, Quirolo K, Foote D, Vichinsky EP: Changing outcome of homozygous alpha-thalassemia: cautious optimism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000, 22:539-542.

[70] : Yi JS, Moertel CL, Baker KS: Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation, *J Pediatr* 2009, 154:766-768.

[71] : Zhou X, Ha SY, Chan GC, Luk CW, Chan V, Hawkins B, Lam YH, Liang RH, Lau YL: Successful mismatched sibling cord blood transplant in Hb Bart's disease. *Bone Marrow Transplant* 2001, 28:105-107.

[72] : Lee SY, Li CK, Ling SC, Shiu YK: Survival of homozygous alphathalassemia with aplasia/hypoplasia of phalanges and jejunal atresia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009:1-3.

[73] : Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Chanteur RUE, Vichinsky EP. Hétérogénéité d'hémoglobinoase H dans enfance. *N Engl J Med* . Le 24 février 2011 ; 364 (8) :710-8.

[74] : Chan V, Wong MS, Ooi C, Chen FE, Chim CS, Liang RH, Todd D, Chan TK:Can defects in transferrin receptor 2 and hereditary hemochromatosis genes account for iron overload in HbH disease, *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 30:107-111.

[75] : Ooi GC, Chen FE, Chan KN, Tsang KW, Wong YH, Liang R, Chan V, Ngan H: Qualitative and quantitative magnetic resonance imaging in haemoglobin H disease: screening for iron overload. *Clin Radiol* 1999, 54:98-102.

Serment de Galien

« Je iure. en présence des maîtres de cette faculté :


-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

-D'exercer, ma profession avec conscience. dans l'intérêt de la santé publique. sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

-D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur. aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

-De ne pas 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 des 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 engagements . »



قسم الصيدلي

"بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

-أن أراقب الله في مهنتي.

-أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعترف لهم بالجميل و أبقى
دوما و فية لتعاليمهم.

-أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا
في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.

-أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و
كذا بالاستقامة و الترفع.

-أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن
لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف
بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد."

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 20

سنة : 2013

التلاسيما α : معطيات حديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: عائشة حليمي

المزادة في: 06 يوليوز 1986 بالريصاني

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التلاسيما α - الخضاب α - فقر الدم الانحلالي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

مشرف

أستاذ في علم الدم

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله الدامي

أعضاء

أستاذ مبرز في علم الكيمياء الإحيائية

السيدة: منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم