

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 66

DIAGNOSTIC DES HEMOGLOBINOPATHIES  
PAR ELECTROPHORESE CAPILLAIRE :  
EXPERIENCE D'UN LABORATOIRE D'ANALYSES MEDICALES PRIVE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mlle. Imane SIF

*Née le 07 Août 1987 à Casablanca*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES :** Hémoglobinopathies – Hémoglobinoses – Thalassémies –  
Persistance héréditaire d'hémoglobine F – Electrophorèse capillaire.

JURY

<b>Mr. M. KHATTAB</b> Professeur de Pédiatrie		PRESIDENT
<b>Mr. L. CHABRAOUI</b> Professeur de Biochimie		RAPPORTEUR
<b>Mr. Y. BAMOU</b> Professeur de Biochimie	}	JUGES
<b>Mr. A. BELMEKKI</b> Professeur d'Hématologie		
<b>Mme. S. BOUHSAIN</b> Professeur Agrégé de Biochimie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31





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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR  
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 :***

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1.

**Mai et Octobre 1981**

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 2. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

- |                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| 4. Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. Pr. BENSOUHA Mohamed         | Anatomie               |
| 6. Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique   |
| 7. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie            |

**Novembre 1983**

- |                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| 8. Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie |
| 9. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie   |

**Décembre 1984**

- |                                      |                  |
|--------------------------------------|------------------|
| 10. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie   |
| 11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie    |
| 12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne |

13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
14. Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie - Réanimation  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima  
16. Pr. BENSALID Younes  
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
18. Pr. IRAQI Ghali  
19.

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali  
21. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE  
22. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq  
23. Pr. EL HAITEM Naïma  
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
26. Pr. LACHKAR Hassan  
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
29. Pr. DAFIRI Rachida  
30. Pr. HERMAS Mohamed  
31. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed  
33. Pr. AOUNI Mohamed  
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
35. Pr. CHAD Bouziane  
36. Pr. CHKOFF Rachid  
37. Pr. HACHIM Mohammed\*  
38. Pr. KHARBACH Aïcha  
39. Pr. MANSOURI Fatima  
40. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
41. Pr. TAZI Saoud Anas

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

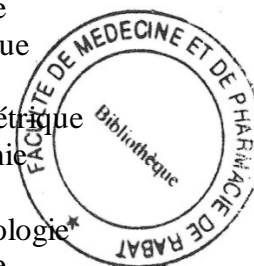
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie

47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOUA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie\*  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique



#### Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss\*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

#### Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Nouredine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad

Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique

87. Pr. HADRI Larbi\*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed\*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.


#### Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed\*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed\*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
116. Pr. CHAARI Jilali\*
117. Pr. DIMOU M'barek\*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid\*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz

Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie - Obstétrique  
 Dermatologie



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

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie

- 127.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 128.Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 129.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

- 130.Pr. AMIL Touriya\*  
 131.Pr. BELKACEM Rachid  
 132.Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
 133.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 134.Pr. GAOUZI Ahmed  
 135.Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 136.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 137.Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 138.Pr. MOULINE Soumaya  
 139.Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 140.Pr. OUZEDDOUN Naima  
 141.Pr. ZBIR EL Mehdi\*

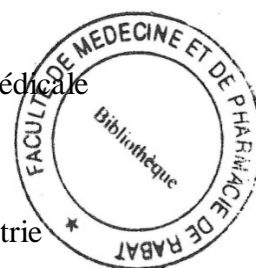
Novembre 1997

- 142.Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 143.Pr. BEN AMAR Abdesselem  
 144.Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 145.Pr. BIROUK Nazha  
 146.Pr. CHAOUIR Souad\*  
 147.Pr. DERRAZ Said  
 148.Pr. ERREIMI Naima  
 149.Pr. FELLAT Nadia  
 150.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 151.Pr. HAIMEUR Charki\*  
 152.Pr. KADDOURI Nouredine  
 153.Pr. KOUTANI Abdellatif  
 154.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 155.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 156.Pr. NAZI M'barek\*  
 157.Pr. OUAHABI Hamid\*  
 158.Pr. TAOUFIQ Jallal  
 159.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

- 160.Pr. AFIFI RAJAA  
 161.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 162.Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 163.Pr. BENOMAR ALI  
 164.Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 165.Pr. ER RIHANI Hassan

- Ophtalmologie  
 Génétique  
 Réanimation Médicale



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

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

- Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale

166.Pr. EZZAITOUNI Fatima  
167.Pr. LAZRAK Khalid \*

Novembre 1998

168.Pr. BENKIRANE Majid\*  
169.Pr. KHATOURI ALI\*  
170.Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Janvier 2000

171.Pr. ABID Ahmed\*  
172.Pr. AIT OUMAR Hassan  
173.Pr. BENCHERIF My Zahid  
174.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
175.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
176.Pr. CHAOUI Zineb  
177.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
178.Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
179.Pr. EL FTOUH Mustapha  
180.Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
181.Pr. EL OTMANY Azzedine  
182.Pr. HAMMANI Lahcen  
183.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
184.Pr. ISMAILI Hassane\*  
185.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
186.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
187.Pr. TACHINANTE Rajae  
188.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

189.Pr. AIDI Saadia  
190.Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
191.Pr. AJANA Fatima Zohra  
192.Pr. BENAMR Said  
193.Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
194.Pr. CHERTI Mohammed  
195.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
196.Pr. EL HASSANI Amine  
197.Pr. EL IDGHIRI Hassan  
198.Pr. EL KHADER Khalid  
199.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
200.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
201.Pr. HSSAIDA Rachid\*  
202.Pr. LAHLOU Abdou  
203.Pr. MAFTAHA Mohamed\*

Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique



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

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie

204.Pr. MAHASSINI Najat  
 205.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 206.Pr. NASSIH Mohamed\*  
 207.Pr. ROUIMI Abdelhadi  
Décembre 2001  
 208.Pr. ABABOU Adil  
 209.Pr. BALKHI Hicham\*  
 210.Pr. BELMEKKI Mohammed  
 211.Pr. BENABDELJLIL Maria  
 212.Pr. BENAMAR Loubna  
 213.Pr. BENAMOR Jouda  
 214.Pr. BENELBARHDADI Imane  
 215.Pr. BENNANI Rajae  
 216.Pr. BENOUACHANE Thami  
 217.Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 218.Pr. BERRADA Rachid  
 219.Pr. BEZZA Ahmed\*  
 220.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 221.Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 222.Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 223.Pr. CHAT Latifa  
 224.Pr. CHELLAOUI Mounia  
 225.Pr. DAALI Mustapha\*  
 226.Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 227.Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira  
 228.Pr. EL HIJRI Ahmed  
 229.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 230.Pr. EL MADHI Tarik  
 231.Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 232.Pr. EL OUNANI Mohamed  
 233.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 234.Pr. ETTAIR Said  
 235.Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 236.Pr. GOURINDA Hassan  
 237.Pr. HRORA Abdelmalek  
 238.Pr. KABBAJ Saad  
 239.Pr. KABIRI El Hassane\*  
 240.Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 241.Pr. LEKEHAL Brahim  
 242.Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 243.Pr. MEDARHRI Jalil  
 244.Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 245.Pr. MOHSINE Raouf  
 246.Pr. NOUINI Yassine

Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie



Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 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  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie

247.Pr. SABBAH Farid  
248.Pr. SEFIANI Yasser  
249.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

250.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
251.Pr. AMEUR Ahmed \*  
252.Pr. AMRI Rachida  
253.Pr. AOURARH Aziz\*  
254.Pr. BAMOU Youssef \*  
255.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
256.Pr. BENBOUAZZA Karima  
257.Pr. BENZEKRI Laila  
258.Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
259.Pr. BERNOUSSI Zakiya  
260.Pr. BICHA Mohamed Zakariya  
261.Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
262.Pr. CHKIRATE Bouchra  
263.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
264.Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
265.Pr. EL BARNOUSSI Leila  
266.Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
267.Pr. EL MANSARI Omar\*  
268.Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
269.Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
270.Pr. HADDOUR Leila  
271.Pr. HAJJI Zakia  
272.Pr. IKEN Ali  
273.Pr. ISMAEL Farid  
274.Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
275.Pr. KRIOUILE Yamina  
276.Pr. LAGHMARI Mina  
277.Pr. MABROUK Hfid\*  
278.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
279.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
280.Pr. MOUSTAINE My Rachid  
281.Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
282.Pr. OUJILAL Abdelilah  
283.Pr. RACHID Khalid \*  
284.Pr. RAISS Mohamed  
285.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
286.Pr. RHOU Hakima  
287.Pr. SIAH Samir \*  
288.Pr. THIMOU Amal

Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



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

289.Pr. ZENTAR Aziz\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

- 290.Pr. ABDELLAH El Hassan
- 291.Pr. AMRANI Mariam
- 292.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 293.Pr. BENKIRANE Ahmed\*
- 294.Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
- 295.Pr. BOULAADAS Malik
- 296.Pr. BOURAZZA Ahmed\*
- 297.Pr. CHAGAR Belkacem\*
- 298.Pr. CHERRADI Nadia
- 299.Pr. EL FENNI Jamal\*
- 300.Pr. EL HANCHI ZAKI
- 301.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 302.Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
- 303.Pr. HACHI Hafid
- 304.Pr. JABOUIRIK Fatima
- 305.Pr. KARMANE Abdelouahed
- 306.Pr. KHABOUZE Samira
- 307.Pr. KHARMAZ Mohamed
- 308.Pr. LEZREK Mohammed\*
- 309.Pr. MOUGHIL Said
- 310.Pr. SASSENOU ISMAIL\*
- 311.Pr. TARIB Abdelilah\*
- 312.Pr. TIJAMI Fouad
- 313.Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

- 314.Pr. ABBASSI Abdellah
- 315.Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*
- 316.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 317.Pr. ALLALI Fadoua
- 318.Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 319.Pr. AZIZ Noureddine\*
- 320.Pr. BAHIRI Rachid
- 321.Pr. BARKAT Amina
- 322.Pr. BENHALIMA Hanane
- 323.Pr. BENHARBIT Mohamed
- 324.Pr. BENYASS Aatif
- 325.Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 326.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 327.Pr. DOUDOUH Abderrahim\*

Chirurgie Générale



- Ophtalmologie
- Anatomie Pathologique
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gastro-Entérologie
- 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
- Gastro-Entérologie
- Pharmacie Clinique
- Chirurgie Générale
- Cardiologie

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

328.Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 329.Pr. HAJJI Leila  
 330.Pr. HESSISSEN Leila  
 331.Pr. JIDAL Mohamed\*  
 332.Pr. KARIM Abdelouahed  
 333.Pr. KENDOUSI Mohamed\*  
 334.Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 335.Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 336.Pr. NIAMANE Radouane\*  
 337.Pr. RAGALA Abdelhak  
 338.Pr. SBIHI Souad  
 339.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 340.Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

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

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



Rhumatologie  
 Radiologie  
 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

454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saïda\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie



**Octobre 2007**

458.

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 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 Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 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 \*

Anesthésie réanimation  
 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 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

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 \*

Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie



### Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan\*  
 Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation

### Mars 2009

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

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

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

### **Mai 2012**

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

Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique



Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie Orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation

Pr. RAISSOUNI Maha\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*

Cardiologie  
Médecine Interne  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Pneumophtisiologie  
Traumatologie Orthopédique



### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
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 M<sup>ed</sup>
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  
Biotechnologie  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



*Dédicaces*

◆ *A ALLAH,*

*Le tout puissant, le clément, le bienfaiteur, miséricordieux, qui fait chaque jour des merveilles pour moi.*

◆ *A mes Parents :*

*Pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard afin que je puisse mener à bien ces études. Vous avez su m'inculquer le sens du devoir, de la responsabilité, de l'honneur et de l'humilité. Je ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi, mais j'espère seulement que vous trouverez dans ce modeste travail, un réel motif de satisfaction.*

◆ *A ma sœur et mes deux frères:*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.*

◆ *A ma belle famille :*

*Qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Votre soutien inconditionnel m'a permis d'aller au bout de ce travail que vous avez rendu possible.*

*Un grand merci pour votre présence et vos précieuses petites attentions.*

◆ *A mes professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie à Rabat*

◆ *A tous ceux qui me sont chers.*



*Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Le Professeur Mohammed KHATTAB*

*Professeur de Pédiatrie*

*Chef de service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique au CHU*

*IBN SINA ;*

*C'est un grand honneur que vous me faites de présider ce jury.*

*Vos hautes fonctions ne vous ont jamais départi de votre disponibilité, et votre présence me ravit du fait de votre sensibilité aux problèmes éthiques.*

*Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur Le Professeur Lyachi CHABRAOUI*

*Professeur de Biochimie*

*Chef du Laboratoire Central de Biochimie et du Centre d'Etude des*

*Maladies Héritaires du Métabolisme – CHU Ibn Sina Rabat*

*Président de la Société Marocaine de Chimie Clinique et Biologie*

*Médicale;*

*Qui m'avez fait l'honneur d'être mon directeur de thèse ;*

*Vous m'avez proposé, il y a deux ans, ce thème de recherche qui m'a passionné.*

*Dès notre première entrevue, vos propos ont été encourageants, stimulants, et il m'appartenait de ne pas vous décevoir.*

*Votre dévouement est hors du commun, il n'a d'égal que votre humilité et je suis fière d'avoir pu avancer dans votre sillage*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère admiration pour votre combat permanent, sur tous les fronts, quand le thème éthique apparaît.*

*En espérant avoir le plaisir de pouvoir travailler encore avec vous.*

*A notre maître et membre du jury*

*Monsieur Le Professeur Youssef BAMOU*

*Professeur de Biochimie;*

*Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Au cours de mes études, j'ai pu apprécier vos qualités de pédagogue et votre humanisme envers les étudiants, cela m'a longtemps inspiré et notamment dans l'élaboration de ce travail.*

*Puissez-vous trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

*A notre maître et membre du jury*

*Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI*

*Professeur d'Hématologie ;*

*A votre humanité, s'ajoutent compétence, connaissance et humour.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*A notre maître et membre du jury*

*Madame le Professeur Sanae BOUHSAIN*

*Professeur agrégé de Biochimie;*

*Je vous remercie de l'attention que vous portez à cette thèse,  
d'avoir accepté sans me connaître de juger ce travail et de m'accorder de  
votre temps.*

*Soyez assuré de toute ma respectueuse reconnaissance*

*A Madame le Professeur agrégé BENCHEKROUN Laila ;*

*Pour avoir co-encadré ce travail avec tant d'énergie et de patience.  
Je vous remercie pour votre soutien moral et professionnel, votre  
disponibilité, pour toutes nos discussions, scientifiques ou moins, pour  
votre enthousiasme et votre volonté de mener à bien nos projets.*

*A Monsieur le Docteur Mohamed Touimi Benjelloun*

*Pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire d'analyse médical  
DERB SULTAN. Merci pour m'avoir accordé votre confiance, pour vos  
conseils avisés, et pour avoir toujours su orienter mon projet dans des  
directions innovantes et passionnantes*

*Un grand merci à l'équipe du laboratoire DERB SULTAN*

*En particulier, merci à Monsieur Fouad pour sa précieuse aide, sa patience, toutes nos*

*Discussions enrichissantes et constructives, merci pour votre serviabilité et votre marque de sympathie qui restera à jamais dans ma mémoire.*



*Liste des abréviations*

<b>Hb</b>	: hémoglobine
<b>ADN</b>	: acide Désoxyribonucléique
<b>ARNm</b>	: acide ribonucléique messenger
<b>ARNt</b>	: acide ribonucléique de transfert
<b>Hb F</b>	: hémoglobine fœtale
<b>Hb A</b>	: hémoglobine A
<b>Hb A2</b>	: hémoglobine A2
<b>2,3-DPG</b>	: 2,3-diphosphoglycérate
<b>pO<sub>2</sub></b>	: la pression partielle en dioxygène
<b>Pco<sub>2</sub></b>	: la pression partielle en dioxyde de carbone
<b>Hb S</b>	: hémoglobine S
<b>Hb C</b>	: hémoglobine C
<b>Hb E</b>	: hémoglobine E
<b>Hb D</b>	: hémoglobine D
<b>Hb G</b>	: hémoglobine G
<b>Hb M</b>	: hémoglobine M ou Méthémoglobine
<b>MetHb</b>	: méthémoglobine
<b>Hb instable</b>	: hémoglobine instable
<b>Hb O-Arabe</b>	: hémoglobine O-Arabe
<b>Hb J</b>	: hémoglobine J
<b>β-thal (b-thalassémie)</b>	: bêta-thalassémie
<b>α-thal (a-thalassémie)</b>	: alpha-thalassémie
<b>δβ-thal(db-thalassémie)</b>	: delta beta-thalassémie

<b>Hb hypoaffines</b>	: hémoglobine hypoaffines
<b>PHHF</b>	: persistance héréditaire de l'Hémoglobine F
<b>ACD</b>	: adénine-citrate-dextrose
<b>EDTA</b>	: acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>VGM</b>	: volume globulaire moyen
<b>CCMH</b>	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TCMH</b>	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>GR</b>	: globule rouge
<b>MO</b>	: moelle osseuse
<b>CHLP ou HPLC</b>	: la Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
<b>PCR</b>	: Polymérase Chain Réaction
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigens
<b>Rh-Kell</b>	: Rhésus et Kell
<b>IMG</b>	: interruption médicale de grossesse
<b>HGP</b>	: hémoglobinopathie
<b>DFO</b>	: deferoxamine
<b>DFP</b>	: deferiprone
<b>NN</b>	: nouveau-né
<b>Hb S/S</b>	: drépanocytose homozygote
<b>Hb S/A</b>	: drépanocytose hétérozygote
<b>Hb C/A</b>	: hémoglobinose C hétérozygote
<b>Hb C/C</b>	: hémoglobinose C homozygote

<b>Hb S/C</b>	: hétérozygotie composite SC
<b>Ratio F/M</b>	: ratio Femme/Homme
<b>N</b>	: nombre des cas
<b>M/mm<sup>3</sup></b>	: million par millimètres cubes
<b>G/100ml</b>	: gramme par 100 millilitres
<b>Fl</b>	: femtolitres
<b>Pg</b>	: picogrammes
<b>mm<sup>3</sup></b>	: millimètres cubes
<b>ng/ml</b>	: nanogrammes par millilitres
<b>mg/l</b>	: milligrammes par litres
<b>g/l</b>	: grammes par litres
<b>V.N</b>	: valeur normale
<b>V.U</b>	: valeur usuelle
<b>V.R</b>	: valeur de référence
<b>O.M.S</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PNN</b>	: polynucléaires neutrophiles
<b>MATHED</b>	: Moroccan Association of Thalassemia and Hemoglobin Diseases
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>Gln</b>	: glutamine
<b>Gy</b>	: gamma y
<b>B-T</b>	: bêta-thalassémie



*Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : représentation de la molécule d'hémoglobine .....	5
<b>Figure 2</b> : structure et organisation schématique des deux familles de gènes de globine....	8
<b>Figure 3</b> : les différentes hémoglobines se succèdent au cours de la vie humaine.....	9
<b>Figure 4</b> : répartition géographique des principales hémoglobinopathies .....	14
<b>Figure 5</b> : illustration de la transmission autosomique récessive .....	15
<b>Figure 6</b> : topographie des mutations sur le tétramère de globine.....	16
<b>Figure 7</b> : schéma physiopathologique de la drépanocytose.....	18
<b>Figure 8</b> : répartition des thalassémies dans le monde.....	26
<b>Figure 9</b> : mécanismes génétiques à l'origine des $\alpha$ –thalassémies .....	28
<b>Figure 10</b> : distribution globale des $\alpha$ -thalassémies.....	28
<b>Figure 11</b> : distribution globale des mutations des $\beta$ -thalassémies .....	32
<b>Figure 12</b> : physiopathologie de l'anémie de cooley.....	35
<b>Figure 13</b> : électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin .....	42
<b>Figure 14</b> : électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH 6,2) sur agar. Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents.....	42
<b>Figure 15</b> : isoélectrofocalisation en gel d'agarose.....	43
<b>Figure 16</b> : schéma d'un instrument d'électrophorèse capillaire.....	44
<b>Figure 17</b> : test de falciformation d'Emmel.....	46
<b>Figure 18</b> : test de kleihauer.....	47
<b>Figure 19</b> : CAPILLARYS 2 (sebia) .....	56
<b>Figure 20</b> : principe d'un système d'électrophorèse capillaire .....	57
<b>Figure 21</b> : profil électrophorétique normal chez un adulte.....	63
<b>Figure 22</b> : profil électrophorétique obtenu chez un jeune enfant.....	64

<b>Figure 23</b> : profil électrophorétique d'un nouveau né de 3 semaines. ....	64
<b>Figure 24</b> : répartition des différents types de thalassémie.....	65
<b>Figure 25</b> : prévalence des différents types d'hémoglobinoses trouvée. ....	66
<b>Figure 26</b> : répartition des différents types des hémoglobinopathies dans notre série.....	67
<b>Figure 27</b> : répartition des différentes classes des hémoglobinopathies selon le sexe.....	69
<b>Figure 28</b> : répartition géographique des hémoglobinopathies au Maroc.....	70
<b>Figure 29</b> : diagramme représentant la répartition géographique des différents types d'hémoglobinopathie.....	71
<b>Figure 30</b> : répartition des différents types de bêta thalassémie.....	72
<b>Figure 31</b> : tracé électrophorétique d'une bêta thalassémie hétérozygote.....	73
<b>Figure 32</b> : profil électrophorétique d'une bêta <sup>+</sup> thalassémie.....	74
<b>Figure 33</b> : prévalence des alpha thalassémies suspectées.....	75
<b>Figure 34</b> : tracé électrophorétique d'une alpha thalassémie suspectée.....	76
<b>Figure 35</b> : répartition des phénotypes de la drépanocytose chez les patients atteints des hémoglobinopathies.....	77
<b>Figure 36</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinoase S hétérozygote.....	78
<b>Figure 37</b> : électrophorèse d' Hb S hétérozygotes associée avec une $\alpha$ -thalassémies.....	79
<b>Figure 38</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite S/PHHF.....	79
<b>Figure 39</b> : électrophorèse des hémoglobines chez un patient avec hétérozygotie composite S/ $\beta^+$ thalassémie. ....	80
<b>Figure 40</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinoase S homozygote ou bêta-zéro- thalasso-drépanocytose. ....	80
<b>Figure 41</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite S/C.....	81
<b>Figure 42</b> : répartition des différentes formes de l'hémoglobinoase C.....	82

<b>Figure 43</b> : profil électrophorétique d'une hémoglobinosse C hétérozygote.....	83
<b>Figure 44</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinosse C hétérozygote probablement associée à une $\alpha$ -thalassémies. ....	83
<b>Figure 45</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite C/ $\beta^0$ -thalassémie.....	84
<b>Figure 46</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite C/ $\beta^+$ -thalassémie.....	85
<b>Figure 47</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinosse C homozygote.....	85
<b>Figure 48</b> : prévalence des différents types d'Hb O 'Arabe .....	86
<b>Figure 49</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinosse O'Arabe homozygote. ....	87
<b>Figure 50</b> : tracé électrophorétique d'une hémoglobinosse O'Arabe hétérozygote.....	87
<b>Figure 51</b> : prévalence de l'Hb J détectée.....	88
<b>Figure 52</b> : profil électrophorétique du sang avec variant Hb J.....	89
<b>Figure 53</b> : la prévalence des différents types de sang avec l'HbF faciles à interpréter.....	91
<b>Figure 54</b> : tracé électrophorétique en faveur d'une homozygotie $\delta\beta$ -thalassémie ou bien homozygotie PHHF.....	92
<b>Figure 55</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie PHHF plutôt qu'une hétérozygotie $\delta\beta$ -thalassémie. ....	92
<b>Figure 56</b> : tracé électrophorétique d'hétérozygotie composite PHHF/ $\beta$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie composite $\delta\beta$ / $\beta$ -thalassémie.....	93
<b>Figure 57</b> : profil électrophorétique d'un sang avec présence d'Hb F de cause indéterminée.....	93
<b>Figure 58</b> : la prévalence des cas difficiles à interpréter avec augmentation de l'HbF. ....	95
<b>Figure 59</b> : tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie ou bien $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale. ....	95

<b>Figure 60</b> : tracé électrophorétique en cas d'hétérozygotie composite PHHF/ $\alpha$ -thalassémie ou une hétérozygotie composite $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie avec carence martiale. ....	96
<b>Figure 61</b> : tracé électrophorétique en cas d'hétérozygotie composite $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie PHHF. ....	96
<b>Figure 62</b> : prévalence des différents phénotypes d'HGP détectés. ....	97



*Liste des tableaux*

<b>Tableau I</b> : hémoglobine normales exprimées au cours de la vie. ....	12
<b>Tableau II</b> : classification phénotypique et génique des principales $\alpha$ -thalassémies. ....	29
<b>Tableau III</b> : conséquences des mutations observées dans les $\beta$ -thalassémies.....	33
<b>Tableau IV</b> : classification clinique et génétique des $\beta$ -thalassémies.....	34
<b>Tableau V</b> : valeurs de référence de la numération globulaire et des paramètres érythrocytaires.....	40
<b>Tableau VI</b> : les variants potentiels présents dans chaque zone.....	59
<b>Tableau VII</b> : répartition des différents types de thalassémie.....	65
<b>Tableau VIII</b> : répartition des différents types d'hémoglobinoses trouvées dans l'échantillonnage.....	66
<b>Tableau IX</b> : répartition des différents types d'hémoglobinopathies selon le sexe (n=140). ....	68
<b>Tableau X</b> : répartition des hémoglobinopathies par région du Maroc .....	70
<b>Tableau XI</b> : répartition des hémoglobinopathies de notre série selon les régions.....	71
<b>Tableau XII</b> : répartition des différents types de $\beta$ -thalassémie trouvés dans l'échantillonnage.....	72
<b>Tableau XIII</b> : prévalence des alpha thalassémies suspectées. ....	75
<b>Tableau XIV</b> : classification des principaux phénotypes de la drépanocytose trouvés chez nos patients.....	77
<b>Tableau XV</b> : les différentes formes de l'hémoglobinoase C. ....	82
<b>Tableau XVI</b> : répartition des phénotypes d'hémoglobinoase O 'Arabe chez la population étudiées.....	86
<b>Tableau XVII</b> : répartition d'Hb J-X dans notre cohorte. ....	88
<b>Tableau XVIII</b> : répartition des patients selon les différents types de sang avec l'Hb F, faciles à interpréter. ....	90

<b>Tableau XIX</b> : répartition des cas difficiles à interpréter avec augmentation de l'Hb F, difficiles à interpréter. ....	94
<b>Tableau XX</b> : valeur moyenne des paramètres hématologiques chez 3 patients $\beta$ -thalassémies. ....	98
<b>Tableau XXI</b> : les paramètres hématologiques et biochimiques chez 2 sujets suspectés d'une alpha thalassémie. ....	99
<b>Tableau XXII</b> : les paramètres biologiques des différents phénotypes de l'hémoglobinoses S.....	100
<b>Tableau XXIII</b> : les paramètres hématologiques et du bilan martial chez les différents phénotypes de l'hémoglobinoses C.....	101
<b>Tableau XXIV</b> : les paramètres d'hémolyse et du bilan martial chez un sujet d'Hb O'Arabe homozygote .....	102
<b>Tableau XXV</b> : la numération globulaire rencontrée chez l'Hb J.....	102



# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>4</b>
CHAPITRE1 : L'HEMOGLOBINE.....	5
1) Structure de la molécule d'Hb.....	5
2) L'hémoglobine : de la génétique à la biosynthèse.....	6
3) Les différentes Hb humaines.....	10
4) Fonction.....	12
5) Catabolisme.....	13
CHAPITRE II : LES HEMOGLOBINOPATHIES.....	14
1) Anomalies structurales des hémoglobines ou hémoglobinoses.....	15
2) Anomalies de synthèse des chaînes de globine : Les thalassémies.....	25
CHAPITRE III : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES....	38
1) Circonstances du diagnostic.....	38
2) Les signes d'appel.....	38
3) Les outils du diagnostic biologique.....	39
CHAPITRE IV : TRAITEMENT DES HGBP, ET LE CONSEIL GENETIQUE....	50
1) Le conseil génétique.....	50
2) Traitement de la drépanocytose.....	51
3) Traitement de la thalassémie.....	52
<b>MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>54</b>
I-PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE.....	55
II-PATIENTS.....	55
III-METHODE.....	56
1) Prélèvement biologique :.....	56
2) Technique d'analyse : Électrophorèse capillaire de l'hémoglobine.....	56
3) Collecte des données relatives aux patients.....	60

<b>RESULTATS .....</b>	<b>62</b>
I-RESULTATS DE L'ETUDE DE L'HB PAR ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	63
1) Les profils électrophorétiques normaux : .....	63
2) Répartition des cas d'Hémoglobinopathies : .....	65
a. Les thalassémies : .....	65
b. Les hémoglobinoses : .....	66
c. Augmentation de l'hémoglobine F : .....	67
II-ANALYSE DES RESULTATS SUR LE PLAN DEMOGRAPHIQUE: .....	68
1) Répartition des hémoglobinopathies selon le sexe : .....	68
2) Répartition des hémoglobinopathies par région du Maroc.....	70
III-RESULTATS DE L'ETUDE PHENOTYPIQUE DE L'HB.....	72
1) Les thalassémies : .....	72
2) Les hémoglobinoses : .....	76
3) Augmentation isolée de l'Hb F .....	90
IV- RESULTATS DES FICHES D'EXPLOITATION.....	98
1) $\beta$ -thalassémie hétérozygote : .....	98
2) Les sujets suspectés d'une $\alpha$ -thalassémie .....	99
3) Hémoglobinoase S .....	99
4) L'hémoglobinoase C.....	101
5) L'Hb O' Arabe : .....	102
6) Hb J-X.....	102
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>103</b>
I-DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL .....	104
II-PREVALENCE DES HEMOGLOBINOPATHIES .....	105
III-ANOMALIES DE SYNTHESE DES CHAINES DE GLOBINE : LES THALASSEMIES .....	107

1) Bêta-thalassémie .....	108
2) Alpha thalassémie.....	109
V-ANOMALIES STRUCTURALES DES HEMOGLOBINES : HEMOGLOBINOSES .....	113
1) L 'hémoglobinoze S.....	113
2) l' Hb C .....	116
3) l' Hb O' Arabe.....	117
4) L' Hb J .....	118
V- AUGMENTATION DE L' HEMOGLOBINE F.....	120
1) Les cas faciles à interpréter .....	120
2) Les cas difficiles à interpréter .....	122
VI-RECOMMANDATIONS POUR UNE MEILLEURE ANALYSE DE L' HEMOGLOBINE.....	124
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>127</b>
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUMES</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	



*Introduction*

Les hémoglobinopathies (hémoglobinoses et thalassémies), responsables d'anémies hémolytiques, sont reconnues comme étant un important problème de santé publique dans le monde. On estime près de 5% de la population mondiale serait porteuse d'un gène de l'hémoglobine potentiellement pathologique. [1]

Ces pathologies présentent une répartition mondiale bien particulière, comparable à celle de l'endémie paludéenne. Toutefois, cette répartition tend à devenir historique du fait des mouvements de population qui ont eu lieu vers l'Amérique du Nord et du Sud puis, plus récemment vers l'Europe du Nord-ouest. Ces mouvements se sont faits des pays endémiques pour les hémoglobinopathies vers les pays dits, par opposition, non endémiques. Ils ont été assez importants, quantitativement, pour modifier les données épidémiologiques de ces affections génétiques.

Les maladies de l'hémoglobine possèdent une caractéristique quasiment unique pour une maladie génétique, celle d'être détectable de manière simple et fiable chez les porteurs sains. Dans la grande majorité des maladies récessives, un porteur n'est identifié qu'après avoir donné naissance à un enfant malade. Or, dans le cas des thalassémies comme dans le cas de la drépanocytose, si les porteurs sont totalement asymptomatiques, ils présentent toutefois des signes biologiques constants car la récessivité n'est pas totale.

L'identification d'anomalies de l'hémoglobine par analyse du phénotype suppose des renseignements précis accompagnant la demande d'examens [2]: motivation de la demande, origine géographique du patient et de ses parents, antécédents familiaux connus d'hémoglobinopathies, renseignements cliniques (notion d'ictère...). Toute transfusion récente, datant de moins de trois mois, doit être signalée, car elle risque de rendre difficile, voire erronée, l'interprétation des résultats.

En outre, il faut disposer des résultats d'un hémogramme récent, accompagnés de manière idéale d'un décompte des réticulocytes [3].

Dans le cadre d'un conseil génétique, lorsqu'une anomalie de l'hémoglobine est détectée chez un parent, il est important que l'autre parent soit examiné.

L'identification précise d'anomalies de l'hémoglobine, fait appel à un ensemble de techniques, nous permettant à la fois l'identification des différents variants de l'hémoglobine ainsi que leur quantification. Ces 2 étapes sont une base indispensable pour un diagnostic fiable des hémoglobinopathies, qui permettra non seulement une prise en charge thérapeutique la plus optimale possible des patients atteints, mais aussi l'évaluation du risque de transmission de ces pathologies aux descendants de parents porteurs d'une anomalie de l'Hb.

L'utilisation « en routine » de l'électrophorèse capillaire a révolutionné la façon d'appréhender ce diagnostic. Néanmoins la Chromatographie Liquide à Haute Pression ou CLHP, méthode de référence pour la quantification des hémoglobines F et A<sub>2</sub> notamment, tient toujours une place de grande importance.

Après un rappel sur l'hémoglobine, les hémoglobinopathies, et leurs outils de diagnostic biologique, nous rapporterons et nous discuterons les résultats d'une étude phénotypique des principales hémoglobinopathies diagnostiquées dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale à Casablanca, sous-traitant l'électrophorèse de l'hémoglobine par technique capillaire pour différentes régions du Maroc.

Ce travail a pour objectif de faire une étude épidémiologique des hémoglobinopathies au Maroc en se basant sur l'analyse phénotypique, et surtout de discuter des pratiques de l'analyse de l'hémoglobine en routine, pour aboutir à des recommandations de la bonne prise en charge de ces analyses.

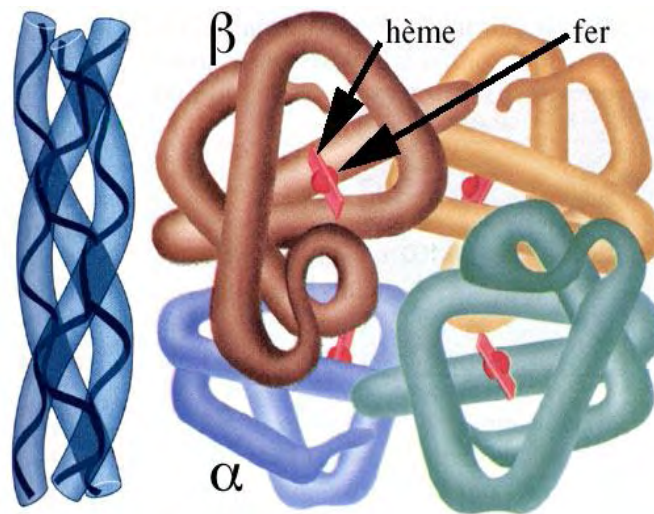


*Etude bibliographique*

## CHAPITRE1 : L'HEMOGLOBINE

### 1) Structure de la molécule d'Hb

L'hémoglobine est le constituant majoritaire du globule rouge. La molécule d'hémoglobine pèse 67000 daltons, c'est un tétramère constitué de 4 sous-unités. Chaque sous-unité est constituée d'une chaîne de support polypeptidique (globine) portant dans une poche protéique appropriée, une molécule d'hème contenant un atome de fer. (**Figure 1**)



**Figure 1 : représentation de la molécule d'hémoglobine. [4]**

**La globine :** c'est un ensemble de 4 chaînes polypeptidiques semblables deux à deux appartenant à deux familles : famille  $\alpha$  et famille  $\beta$  [5].

La chaîne polypeptidique s'enroule sur elle-même en spirale pour réaliser une structure secondaire en hélice. En fait, l'hélice est discontinue, l'ensemble de la chaîne formant 8 segments hélicoïdaux (de A à H) et porte une crevasse entre les hélices E et F où s'insère une molécule d'hème [6].

La réunion de 2 chaînes  $\alpha$  et de 2 chaînes  $\beta$  forme une molécule symétrique globulaire[7].

**L'hème** : c'est une protoporphyrine ayant en son centre un atome de fer, c'est le site de fixation de l'oxygène. En effet, dans la forme oxygénée de l'hémoglobine, le fer a l'état  $Fe^{2+}$  présente six liaisons de coordinance : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'histidine F8 (histidine proximale) et la sixième fixe la molécule d'oxygène entre l'histidine E7 (dite histidine distale) et la valine E11. La forme oxydée  $Fe^{3+}$  est impropre au transport de l'oxygène car la sixième position de coordinance de l'ion ferrique est occupée de façon stable par une molécule d'eau à pH acide, ou par un radical hydroxyle à pH plus alcalin. Cette forme caractérise la méthémoglobine [8].

## 2) L'hémoglobine : de la génétique à la biosynthèse.

### 2-1/ Les gènes de globine (Figure 2)

Chez l'homme, les gènes de l'hémoglobine se répartissent en deux groupes distincts:

- le groupe des gènes de type  $\alpha$  ;
- le groupe de gènes de type  $\beta$  ; [9]

La structure de tous les gènes de globine est similaire : chacun est formé de deux introns (région non codantes) et de trois exons (régions codantes). La région transcrite est précédée d'un promoteur (boîtes TATAA et CCAAT) et de séquences régulatrices en amont qui synchronisent l'expression des gènes des différentes globines en fonction des cellules érythropoïétiques [10]

#### *a/ Groupe des gènes de type $\alpha$*

Les gènes de type  $\alpha$  sont regroupés sur le chromosome 16, au niveau de la partie terminale du bras court (sur une petite séquence de DNA de 35Kb). Il comprend, de 5' à 3' :

- un gène de structure  $\zeta$  permettant la formation des chaînes  $\zeta$  (qui remplacent les chaînes  $\alpha$  au cours des premières semaines de la vie embryonnaire).
- deux gènes de structure  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , fonctionnels dès la vie embryonnaire ;

Les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  codent tous les deux pour la même chaîne de globine  $\alpha$ , et ce de manière équivalente : en effet, l'ARNm du gène  $\alpha 2$ , transcrit en plus grande quantité du fait

de la meilleure efficacité de son promoteur, contrebalance la traduction plus active de l'ARNm du gène  $\alpha 1$  [11].

### *b/ Groupe des gènes de type $\beta$*

Les gènes de type  $\beta$  se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (dans un fragment de DNA de 60 Kb) et il comprend de 5' vers 3' :

- un gène  $\varepsilon$  embryonnaire.
- deux gènes  $\gamma A$  et  $\gamma G$  qui diffèrent par la variation d'un acide aminé en position 136 de la chaîne fœtale (glycine et alanine) ;
- un gène  $\delta$ , fonctionnel après la naissance ;
- un gène  $\beta$ , dont l'expression débute à la fin du premier trimestre de gestation ;

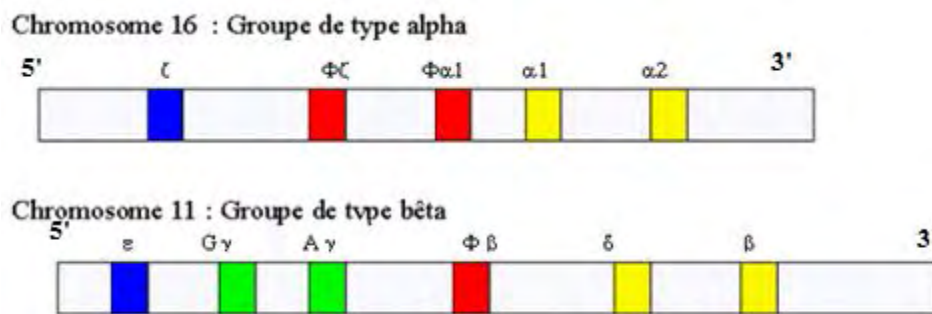
Le gène  $\beta$  n'est pas dupliqué, contrairement aux gènes  $\alpha$ .

Les lésions qui touchent les gènes  $\beta$  s'expriment :

- pour 50% de l'hémoglobine totale si un seul gène est atteint ;
- pour 100% de l'hémoglobine totale si aucun des deux gènes n'est fonctionnel [12].

En conséquence, la plupart des lésions qui portent sur le gène  $\beta$  sont plus sévères que celles qui atteignent les gènes  $\alpha$ .

Pour chacun des groupes de gènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ), il est possible de mettre en évidence des pseudogènes qui représentent des analogies avec les gènes de groupe considéré mais qui ne sont pas fonctionnels.



**Figure 2 : structure et organisation schématique des deux familles de gènes de globine.**

### 2-2/ Activation ontogénique des gènes de globine (Figure 3)

La position des gènes de la globine humaine le long des chromosomes correspond à l'ordre dans lequel ils sont exprimés au cours du développement.

Au niveau du locus  $\alpha$ , le gène  $\zeta$  est exprimé uniquement pendant la période embryonnaire, puis le relais est pris par les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , exprimés dès le stade fœtal puis tout au long de la vie.

Pour ce qui est du locus  $\beta$ , l'expression du gène  $\varepsilon$  se restreint à la vie embryonnaire. Les gènes  $\gamma$  sont très actifs pendant la période fœtale avec un rapport  $G_{\gamma}/A_{\gamma}$  de 3/1, puis leur expression s'affaiblit à partir de la naissance avec une modification du rapport  $G_{\gamma}/A_{\gamma}$  qui devient de 2/3.

Le gène  $\beta$ , à la base de l'hémoglobine majeure de l'adulte (Hb A), commence à s'exprimer vers la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse pour atteindre un taux d'expression maximal dans l'année qui suit la naissance.

Enfin le gène  $\delta$  ne s'active qu'après la naissance et demeurera d'expression faible tout au long de la vie.

On observe donc une commutation (ou « Switch ») embryon → fœtus pour la famille alpha et une double commutation embryon → fœtus puis fœtus → adulte pour les gènes de la famille bêta.

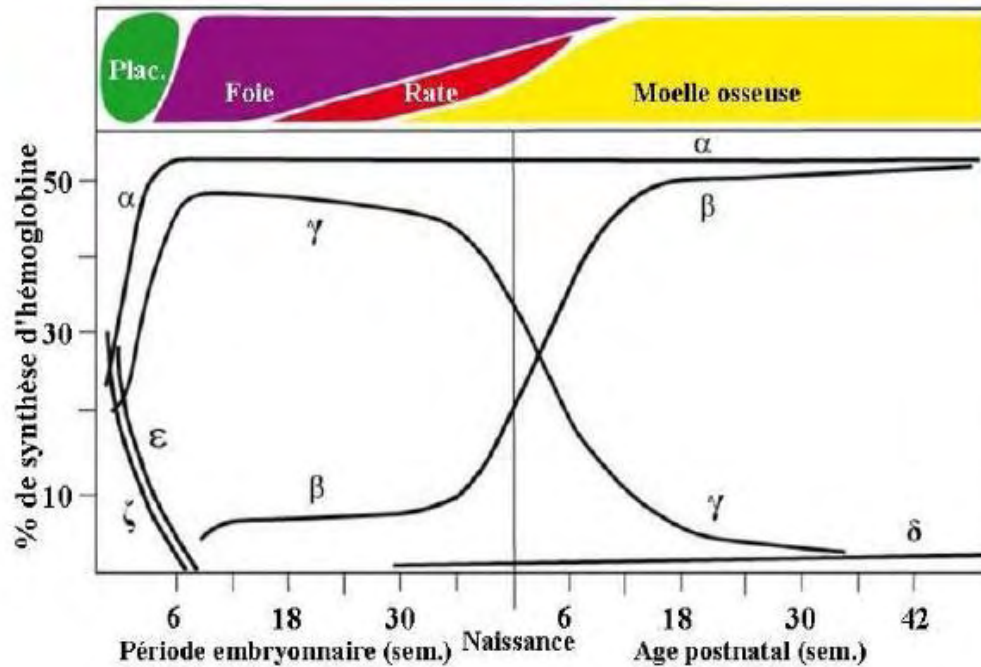


Figure 3: les différentes hémoglobines se succèdent au cours de la vie humaine [13]

### 2-3/ La biosynthèse de l'hémoglobine

Elle est réalisée chez l'adulte dans les érythroblastes de la moelle osseuse et dans les réticulocytes circulants.

Les précurseurs de l'hémoglobine sont :

- les chaînes polypeptidiques de la globine ;
- la protoporphyrine, synthétisée dans les mitochondries cellulaires des tissus ;

Le fer, provenant essentiellement du recyclage interne ; l'insertion de fer ferreux au centre de la protoporphyrine forme l'hème [14].

### *a/ biosynthèse de l'hème*

Près de 85% de la biosynthèse de l'hème sert à faire de l'hémoglobine : érythropoïèse dans la moelle osseuse, elle est concertée avec le métabolisme de fer. Elle se fait dans les mitochondries des érythroblastes où tous les enzymes nécessaires sont réunis et dans le cytoplasme [15].

### *b/Synthèse des chaînes polypeptidiques de la globine*

Comme toute protéine, la globine est synthétisée par :

- Transcription : copie, sous forme d'une structure de base complémentaire, d'une partie de DNA correspondant à un gène de structure et formation d'un ARNm d'abord natif puis fonctionnel par perte des régions non codantes ;
- Activation des acides aminés : par fixation des acides aminés cytoplasmiques sur les ARNt spécifiques ;
- Traduction : elle permet de traduire une séquence de nucléotides en séquences d'acides aminés et comprend trois étapes (initiation, élongation puis libération des chaînes polypeptidiques).

## **3) Les différentes Hb humaines (Tableau I)**

Différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie ; il en existe toujours plusieurs simultanément. Elles se distinguent par la nature des chaînes qui les constituent. Chez l'homme, il existe deux commutations (« switch »), l'un pour le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, le second pour le passage de la vie fœtale à la vie adulte [16].

La proportion relative des diverses Hb évolue parallèlement au changement du lieu de l'érythropoïèse.

**• Chez l'embryon**

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin. Il y a coexistence de 2 chaînes de type  $\alpha$  : dans l'ordre d'apparition la chaîne  $\zeta$  puis la chaîne  $\alpha$  retrouvée à l'âge adulte, et de 2 chaînes de type  $\beta$  : les chaînes  $\varepsilon$  (spécifique de cette période initiale de la vie) et  $\gamma$  (ou fœtale).

De ce fait, la combinaison de ces sous-unités produit les 3 types d'hémoglobines embryonnaires :

- Hb Gower 1 : ( $\zeta_2\varepsilon_2$ )
- Hb Gower 2 : ( $\alpha_2\varepsilon_2$ )
- Hb Portland : ( $\zeta_2\gamma_2$ )

**• Chez le fœtus**

Chez le fœtus, c'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse.

A partir du 37<sup>ème</sup> jour, l'Hb fœtale ou Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) apparaît pour devenir le composant hémoglobinique principal de cette période de vie. Sa proportion atteint 90% entre la

8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse puis reste constante jusqu'à la naissance. Entre la 32<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> semaine de gestation, l'Hb F commence à décliner au profit de l'Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ). À la naissance, le pourcentage d'HbA est de 15 à 30%.

**• Chez l'adulte**

La synthèse des hémoglobines se déroule dans la moelle osseuse.

Le profil électrophorétique de l'hémoglobine caractéristique s'observe à partir de l'âge de 6 mois. Le Switch  $\gamma\beta$  est effectué à 90 % à 6 mois, et à 95 % à 1 an. Il est terminé vers 5-6 ans.

L'Hb A représente plus de 95% de la totalité des Hb. Il existe en outre un constituant mineur, l'Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ), dont la synthèse débute pendant la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5%.

Chez l'adulte normal, l'Hb F ne subsiste plus qu'à l'état de traces (< 1%) et reste limitée à une population restreinte, les cellules « F » représentant 1 à 7% de l'ensemble des érythrocytes.

**Tableau I : hémoglobines normales exprimées au cours de la vie.**

Age	Types d'hémoglobines rencontrées	Proportion des différentes hémoglobines	Chaînes de globine
Adulte	Hb A	97 %	$\alpha_2\beta_2$
	Hb A <sub>2</sub>	2,2 – 3,2 %	$\alpha_2\delta_2$
	Hb F	< 1 %	$\alpha_2\gamma_2$
Fœtus	Hb F	80 – 95 %	$\alpha_2\gamma_2$
	Hb A	5 – 20 %	$\alpha_2\beta_2$
Embryon	Hb Gower 1		$\zeta_2\varepsilon_2$
	Hb Gower 2		$\alpha_2\varepsilon_2$
	Hb Portland		$\zeta_2\gamma_2$

#### 4) Fonction

Les hémoglobines ont pour fonction principale le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer et 1 g d'hémoglobine peut transporter au maximum 1.34 ml d'oxygène lorsque la saturation est totale, soit environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de Sang. Après avoir lâché l'O<sub>2</sub> dans les tissus, l'Hb transporte le CO<sub>2</sub> des tissus vers les poumons. En outre l'hémoglobine joue un rôle essentiel dans le maintien du pH intra-érythrocytaire

Pour accomplir cette fonction principale, la structure de l'hémoglobine est capable de se modifier au cours de la fixation et de la libération de l'oxygène. Il existe ainsi 2 formes de l'hémoglobine en équilibre : la forme R ou relaxée, à haute affinité pour l'oxygène, et la forme T ou tendue, à affinité plus faible. Cet équilibre, et donc l'affinité pour oxygène,

dépendent du pH ambiant et de la pression partielle en dioxygène ( $pO_2$ ), mais aussi de la température, de la teneur en  $CO_2$  et en 2,3-diphosphoglycérate ou 2,3-DPG. Le 2,3-DPG est un métabolite normal de la glycolyse, dont la concentration est particulièrement élevée dans le globule rouge. Il se fixe à l'intérieur d'une poche ménagée entre les deux chaînes bêta de l'hémoglobine, stabilisant la forme T ; celui-ci est expulsé lors du processus d'oxygénation et de la transition vers la forme R. Ainsi, à pH élevé et en présence d'oxygène, la forme R est privilégiée (et l'hémoglobine cherche donc à capturer l'oxygène) tandis qu'à pH bas et quand l'oxygène se raréfie, la forme T est privilégiée et l'hémoglobine relâche l'oxygène.

### **5) Catabolisme**

Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 jours. À l'issue de cette période, ils sont détruits par des phagocytes dans des petits vaisseaux sanguins, particulièrement ceux de la moelle osseuse et en moindre proportion par ceux de la rate et du foie.

L'hémoglobine, principal constituant des globules rouges est dégradée et l'hème est transformé en bilirubine libre, qui est ensuite transformée par le foie en bilirubine conjuguée non toxique. Elle est sécrétée dans la bile pour ensuite être dégradée par des enzymes bactériennes du tube digestif : est ainsi obtenue de la stercobiline, pigment brun donnant leur couleur aux matières fécales.

## CHAPITRE II : LES HEMOGLOBINOPATHIES

Elles sont responsables d'anémies hémolytiques constitutionnelles, et présentent une répartition géographique assez large du fait des migrations des populations. L'incidence des formes graves est beaucoup plus significative au niveau des zones où sévit le paludisme (**Figure 4**). Ceci est expliqué par le fait que les hémoglobinopathies à l'état hétérozygote protègent contre les formes graves de paludisme, entraînant ainsi une pression de sélection qui confère à ces patients un avantage de survie.



**Figure 4 : répartition géographique des principales hémoglobinopathies (D'après Sébia :  
Electrophorèse des hémoglobines)**

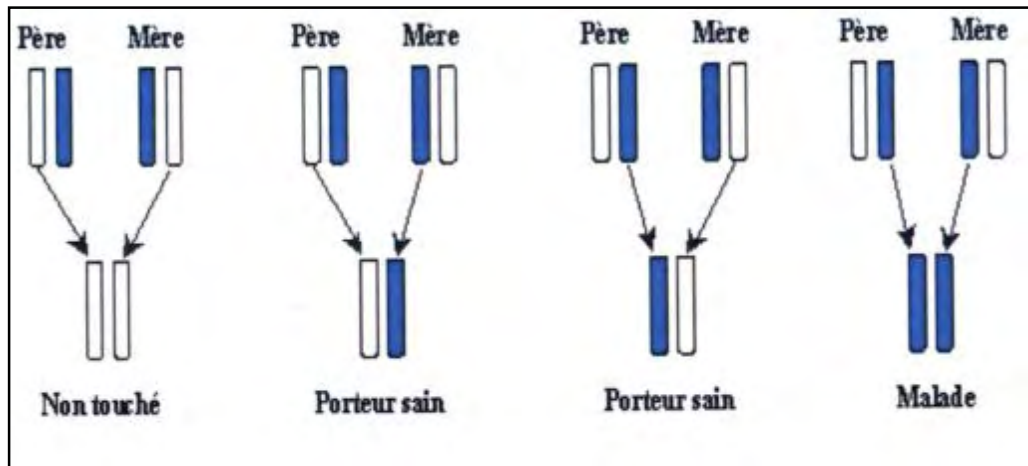
Les maladies génétiques des hémoglobines se subdivisent en deux grands groupes :

- les anomalies structurales, responsables de la formation d' hémoglobines anormales et dues le plus souvent à une mutation sur une des chaînes de globine, entraînant ou non des signes fonctionnels ;
- les thalassémies, correspondant à un défaut de synthèse, partiel ou total d'une des chaînes de globine.

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

Ce sont des pathologies différentes dans leur physiopathologie et leur expression clinique.

Les hémoglobinopathies se transmettent selon un mode autosomique récessif (**figure 5**)



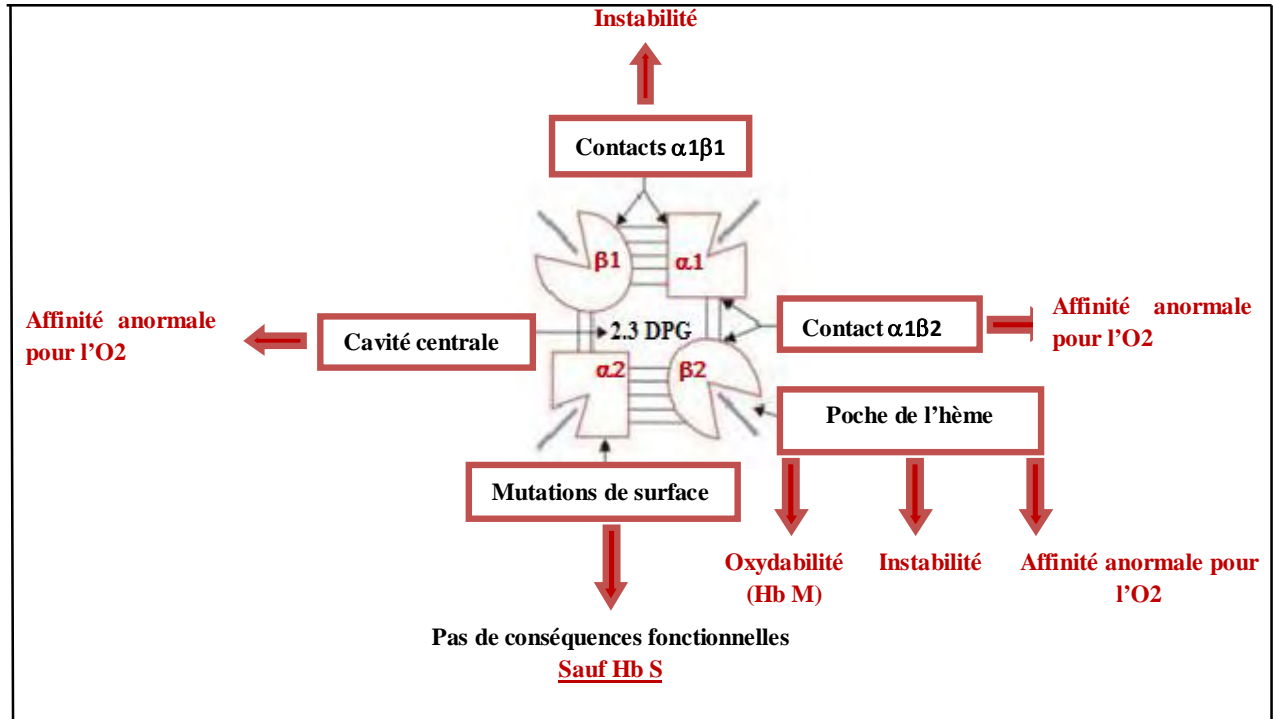
**Figure 5 : illustration de la transmission autosomique récessive [17]**

### 1) Anomalies structurales des hémoglobines ou hémoglobinoses

Les Hb anormales sont le plus souvent le fait d'une mutation ponctuelle : substitution d'une base par une autre au niveau de l'ADN, entraînant un changement de signification de codon et le remplacement d'un acide aminé par un autre sur la chaîne peptidique. Dans certains cas, la mutation ponctuelle est à l'origine du raccourcissement ou de l'allongement de la chaîne polypeptidique, ceci explique la formation de mutants à chaîne allongée. Il existe également des crossing-over non homologues, responsables de gènes de fusion.

Il est intéressant de constater que l'emplacement de la mutation sur la structure tridimensionnelle de la molécule de l'hémoglobine est étroitement lié à la dysfonction engendrée (**Figure 6**), ce qui illustre le concept de « maladie moléculaire ». En effet, une mutation de surface est en général sans conséquence pathologique, sauf le cas de l'Hb S dont

les signes cliniques sont dus au fait qu'elle polymérise à l'état désoxygéné. En revanche, une mutation située davantage en profondeur de la molécule, va entraîner des troubles de la stabilité ou de la fonction oxyphorique de la molécule [11]



**Figure 6 : topographie des mutations sur le tétramère de globine (d'après Jacques Elion, CHU Robert Debré) [11]**

Le groupe des hémoglobinopathies à « hémoglobine anormale », auquel appartient la drépanocytose, représente plus de 900 variantes d'hémoglobine répertoriés et ce nombre augmente régulièrement [18], seuls trois occupent une place prépondérante par leur fréquence (Hb S, Hb C, Hb E) conduisant à un réel problème de santé publique.

### **1-1/L'hémoglobinose S ou drépanocytose :**

#### *a/ Définition*

C'est l'affection la plus fréquente des hémoglobinopathies, appartenant aux anémies hémolytiques constitutionnelles chroniques. C'est une maladie autosomique récessive, due à une modification du 6<sup>e</sup> codon de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (substitution de l'acide

glutamique présent dans l'hémoglobine A par une valine) qui entraîne la formation d'hémoglobine (Hb) S (de « sickle »=faucille). Les sujets peuvent être homozygotes SS ou hétérozygotes (AS). [19]

D'autres mutations associées aboutissent à des hétérozygotes composites :

- synthèse d'hémoglobine C par mutation du 6<sup>e</sup> codon en leucine (hétérozygotes SC)
- $\beta$ -thalassémie (hétérozygotes S- $\beta$  thalassémiques).

Les homozygotes SS, hétérozygotes SC et S- $\beta$  thalassémiques sont regroupés sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs. [20]

#### ***b/ Répartition géographique :***

La drépanocytose est fréquente chez les sujets originaires d'Afrique noire (jusqu'à 25% de la population dans certaines régions) et également retrouvée aux Antilles (10–12%), au Maghreb, en Sicile, en Grèce, dans tout le Moyen- Orient et aux Indes (**Figure 4**).

#### ***c/ Physiopathologie***

La substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne de la globine ( $\beta 6$  Glu→Val) caractérise l'hémoglobine anormale de la drépanocytose : l'hémoglobine S.

Le schéma physiopathologique de la drépanocytose est basé sur la particularité de l'Hb S ,lorsqu'elle est en concentration suffisamment élevée (donc chez l'homozygote), de se polymériser à l'état désoxygène, ceci entraînant la rigidification et la formation des érythrocytes en faucille ou feuille de houx et donc une diminution drastique de leur déformabilité et une augmentation de la viscosité sanguine (**Figure 7**). Tout facteur favorisant la désoxygénation, soit la baisse de la pO<sub>2</sub>, la baisse du pH, l'augmentation de la CCMH, de la température ou du 2,3-DPG ,aggrave ce phénomène de falciformation qui joue un rôle central dans les manifestations aiguës et chroniques de la maladie drépanocytaire basées sur les vaso-occlusions et la réduction du flux sanguin dans les vaisseaux.[21] (**figure7**).

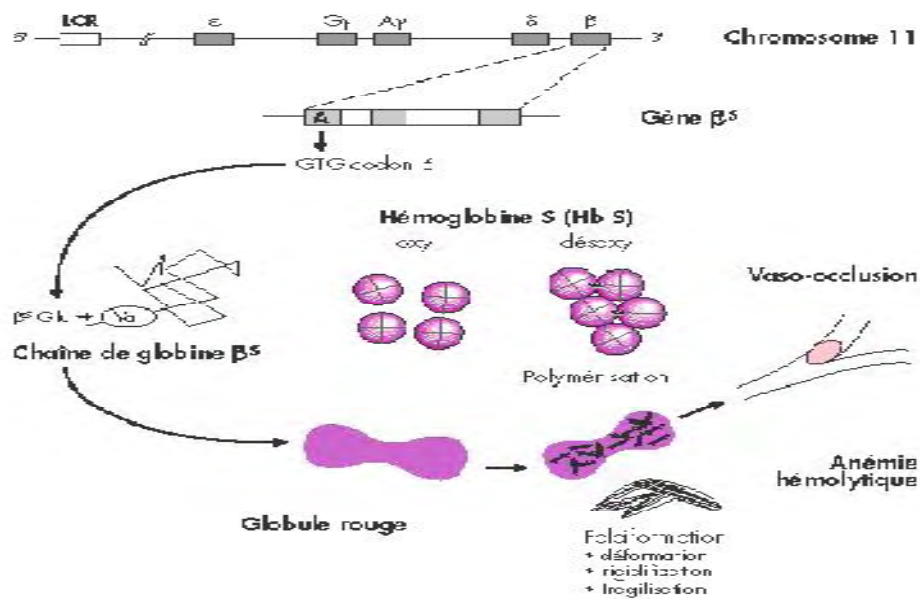


Figure 7 : schéma physiopathologique de la drépanocytose.

#### *d/ Clinique de la drépanocytose :*

Les hématies falciformes, rigides, sont à l'origine d'occlusions vasculaires au niveau des vaisseaux de petit calibre. L'hypoxémie, la fièvre, l'acidose et la déshydratation cellulaire, l'effort physique ou encore le stress ont pour conséquence une augmentation de la viscosité sanguine et du nombre de cellules rigides, et sont à l'origine des crises, réalisant un cercle vicieux hypoxie-falciformation-thrombose. On note chez certains patients une sensibilité particulière aux infections bactériennes, liées principalement à l'hyposplénie. L'atrophie splénique (observée vers 6ans) résulte de la fibrose progressive par micro-infarctus répétés.

#### • Chez le drépanocytaire hétérozygote

En général les patients hétérozygotes A/S sont cliniquement asymptomatiques, quelques cas d'hypoxémie sévère, infarctus splénique, hématuries macroscopiques, en particulier lors de vols dans des avions où la pression des cabines est réduite [22].

### • Syndromes drépanocytaires majeurs

Le terme de « syndrome drépanocytaire majeur » utilisé pour désigner les formes cliniques graves : forme homozygote pour la mutation (S/S) et les formes dites « hétérozygotes composites » S/C, S/ $\beta$ -thalassémique(S/ $\beta^+$  ou S/ $\beta^0$ ), ou encore S/E, S/D-Punjab et S/O-Arabe.

Ce syndrome est marqué par trois grandes catégories de manifestations cliniques : anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë, phénomènes vaso-occlusifs, infections bactériennes.

Dans la drépanocytose homozygote, L'histoire de la maladie comprend trois étapes :

- entre 6 et 18 mois, la maladie se révèle par une splénomégalie, une anémie ou une complication grave (infection, séquestration splénique aiguë) ;
- entre 4 et 15-20 ans, les crises vaso-occlusives hyperalgiques se succèdent avec un lourd retentissement sur l'état affectif de l'enfant. Les infections les plus fréquentes sont les pneumonies, les infections urinaires, les ostéomyélites ;
- après 15-20 ans, les crises algiques se raréfient et les atteintes dégénératives se développent (rétinopathies, ulcère de jambe, lésions pulmonaires, rénales, ostéoarticulaires, lithiase des voies biliaires, etc.)

### 1-2/ L'hémoglobine C

#### *a/ Définition*

C'est une anomalie génétique autosomique récessive généralement bénigne associant le plus souvent une anémie hémolytique et une splénomégalie modérée [23-24]. Elle est due à la synthèse d'une hémoglobine anormale : l'Hb C. Sur le plan moléculaire, cette affection est due à une mutation ponctuelle sur le gène de la chaîne bêta de la globine, aboutissant à la substitution en position 6 de la séquence d'acide aminé de la chaîne bêta de la globuline de l'acide glutamique par la lysine.

### *b/Répartition géographique*

C'est un variant caractéristique de l'Afrique de l'Ouest (20%), notamment au Ghana, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Togo et au Bénin, mais aussi chez les populations noires d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes. L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, sont également concernés.

### *c/Physiopathologie*

Les hématies contenant l'hémoglobine C sont des cellules partiellement déshydratées, de petite taille, ayant une charge d'hémoglobine normale. L'augmentation de la concentration en hémoglobine explique la présence des cristaux observés à l'intérieur des hématies. Il existe une perturbation des échanges ioniques transmembranaires. [22]

### *d/ Cliniques*

#### **L'hémoglobinose C homozygote (CC)**

Les patients homozygotes pour cette mutation présentent généralement un syndrome anémique modéré, associé à une splénomégalie.

#### **L'hémoglobinose C hétérozygote (AC)**

Le profil du trait hémoglobine C est totalement asymptomatique.

#### **L'hétérozygote composite C/ $\beta$ -thalassémique**

Les hétérozygotes composites C/ $\beta$ -thalassémiques présentent une symptomatologie assez proche de celle des homozygotes C/C.

#### **L'hétérozygote composite SC**

Par sa fréquence, c'est le deuxième des syndromes drépanocytaires majeurs. Du point de vue clinique, les patients drépanocytaires SC souffrent de symptômes comparables à ceux de la drépanocytose, mais légèrement. Les rétinopathies fréquentes semblent la seule complication réellement spécifique. [25]

### 1-3/L'hémoglobine E

#### *a/ Définition moléculaire*

L'hémoglobine E résulte de la mutation ponctuelle au niveau du codon 26 du gène  $\beta$ -globine où l'acide glutamique est remplacé par une lysine.

Elle se trouve à l'état hétérozygote (trait A/E), homozygote (hémoglobinoïse E) ou bien des hétérozygotes composites E/ $\beta$ -thalassémiques, ou encore S/E.

#### *b/ Répartition géographique*

Elle concerne les populations du Sud- Est asiatique, en particulier en Thaïlande, au Cambodge, au Laos, où 35% de la population est atteinte. En raison d'une forte immigration des populations du Sud-Est asiatique vers les pays occidentaux, on l'observe aujourd'hui partout dans le monde. [26]

#### *c/ Physiopathologie*

La mutation à l'origine de l'hémoglobine E modifie la séquence nucléotidique au voisinage du site normal d'épissage et dévoile ainsi un site d'épissage cryptique, normalement non utilisé. Ce site d'épissage caché décale le cadre de lecture et conduit ainsi à rencontrer précocément un signal de terminaison. La chaîne  $\beta$  mutée est ainsi synthétisée à taux faible par rapport au taux de l'hémoglobine adulte normale (Hb A). Ce déficit de synthèse de la chaîne  $\beta$  de la globine explique pourquoi l'hémoglobine E s'apparente plutôt aux syndromes thalassémiques au niveau clinique. [27]

#### *d/ cliniques*

##### L'hémoglobinopathie E hétérozygote (AE)

Les hétérozygotes A/E sont asymptomatiques. Les examens biologiques montrent une anémie microcytaire modérée analogue à une  $\beta$ -thalassémie mineure.

### □ L'hémoglobinopathie E homozygote (EE)

Chez l'hémoglobinoase E, les effets sont mineurs, se limitant à une anémie hémolytique modérée bien supportée. la présence d'une splénomégalie reste rare.

### □ Le double hétérozygotisme HbE/ $\beta$ thal

Il se présente généralement sous forme d'une thalassémie intermédiaire. On retrouve aussi bien des patients hétérozygotes composites E/ $\beta^0$ -thalassémiques que des hétérozygotes composites E/ $\beta^+$ -thalassémiques. En général, ces patients présentent une forme de  $\beta$ -thalassémie intermédiaire de sévérité variable.

### □ Hétérozygotes S/E

Le tableau clinique est similaire à celui des hétérozygotes composites S/ $\beta$ -thalassémiques : anémie hémolytique chronique modérée, avec crises vaso-occlusives rares mais dont la fréquence augmente durant la grossesse. Quelques cas d'infarctus spléniques lors de voyages en avion ont été rapportés. [25]

## 1-4/ Hb O-Arab

### *a/ Définition*

C'est un mutant de la chaîne  $\beta$  où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine.

### *b/ Répartition géographique*

L'hémoglobine O-Arabe (Hb O-Arabe) a été décrite en Arabie Saoudite, en Iran, aux Etats-Unis, au Jamaïque, en Bulgarie, en Turquie, en Côte d'Ivoire, en Afrique du nord, en Chypre et dans tout le bassin méditerranéen [28-29].

### *c/ Clinique*

Les homozygotes pour l'Hb O'Arabe sont cliniquement asymptomatiques, l'anémie hémolytique qu'ils présentent est très bien compensée.

C'est l'association HbO-Arab/HbS qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur. En effet, l'Hb O'Arabe stabilise la polymérisation intracellulaire de l'Hb S et conduit à une falciformation irréversible des globules rouges [30].

La forme hétérozygote composite  $\beta$ -thal/O'Arabe est caractérisée par un tableau de thalassémie intermédiaire avec une anémie modérée microcytaire hypochrome.

## **1-5/ L'hémoglobinopathie D**

### *a/ Définition*

L'Hb D appelée aussi hémoglobine Pendjab. C'est un mutant de la chaîne  $\beta$  où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une glutamine.

### *b/ Répartition géographique*

Ubiquitaire, on le retrouve avec une forte prévalence chez les Sikhs du Punjab et dans les populations du nord-ouest des Indes.

### *c/ Clinique*

Elle est asymptomatique aussi bien à l'état hétérozygote qu'homozygote. C'est l'association HbD-Punjab/HbS qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur. [31]

## **1-6/Hémoglobines instables**

### *a/ Définition*

Il s'agit de variants d'hémoglobine présentant un état anormal d'instabilité. Elles sont des mutants d'hémoglobine A dont le tétramère est instable et ayant une tendance à la dénaturation avec formation de corps amorphes dits « corps de Heinz » dans les hématies. Ces inclusions sont responsables d'une destruction prématurée des érythrocytes par une hémolyse

dont l'intensité est variable. La mutation est souvent localisée dans une zone de contact entre les chaînes d'hémoglobine.

Les hémoglobines instables sont rares, et restent souvent limitées à une seule famille. La transmission est le plus souvent de type autosomique dominant. Des cas de mutations de novo ont également été rapportés. [32]

### *b/ Clinique*

Le tableau clinique est celui d'une anémie hémolytique chronique, souvent associée à une hépato-splénectomie et à un ictère.

Les infections virales ou bactériennes, ou la prise de médicaments oxydants peuvent déclencher des crises d'hémolyse.

Les Hb les plus instables sont détruites très rapidement après leur synthèse, et conduisent souvent à des tableaux d'érythropoïèse inefficace de type thalassémie.

La différence essentielle entre ce syndrome et une thalassémie classique réside dans son mode de transmission qui est de type dominant, d'où le terme «thalassémies dominantes » souvent utilisé pour les désigner. Leur identification nécessite généralement l'utilisation de techniques de biologie moléculaire. [33]

### **1-7/ Hémoglobines M (Méthémoglobine)**

Elles résultent d'une anomalie des chaînes  $\alpha$  ou  $\beta$  de la globine par des mutations ponctuelles entraînant la substitution d'un acide aminé le plus souvent une histidine par une tyrosine.

La méthémoglobine (metHb) est une forme oxydée d'Hb, dans laquelle l'atome de fer à l'état oxydé  $Fe^{3+}$  est incapable de transporter l'oxygène. Son taux est physiologiquement inférieur à 1 %, un taux supérieur à 1 % définissant la méthémoglobinémie.

Les patients porteurs d'une HbM présentent une pseudo-cyanose. L'hémogramme est généralement normal mais la présence d'Hb M est suggérée par la couleur brun chocolat typique du sang. [31]

## 1-8/Autres hémoglobines anormales

### *a/ Hémoglobines hyperaffines*

Les mutations responsables n'ont été décrites qu'à l'état hétérozygote, la forme homozygote étant probablement létale. Les patients présentent une polyglobulie sans augmentation des leucocytes ou des plaquettes et sans splénomégalie.

Le diagnostic doit éliminer toutes les causes de polyglobulie primitive ou secondaire. Les méthodes électrophorétiques sont souvent peu contributives. L'étude de la p50 est essentielle, mais seule l'étude moléculaire permet de confirmer et d'identifier le mutant.

### *b/Hémoglobines à affinité modifiée pour l'oxygène (Hb hypoaffines)*

Bien tolérées, on pourra constater :

- soit une diminution d'affinité entraînant une cyanose et une anémie ;
- soit une augmentation de l'affinité avec polyglobulie.

La mutation (AA basique  $\rightleftharpoons$  acide) peut affecter par exemple la zone de fixation du 2,3 DPG, présente dès la naissance si la mutation porte sur la chaîne  $\alpha$ .

## 2) Anomalies de synthèse des chaînes de globine : Les thalassémies

### 2-1/ Définition

Les thalassémies sont les maladies héréditaires autosomales de l'hémoglobine, dans lesquelles existe un déficit partiel ou total de synthèse d'une des chaînes de globine normales. On peut les classer selon la chaîne de globine touchée et on distingue ainsi :

- les  $\alpha$ -thalassémies ;
- les  $\beta$ -thalassémies ;
- les  $\gamma$ - et  $\delta$ -thalassémies (sans effet clinique) ;
- les  $\delta\beta$ -thalassémies quand les chaînes  $\delta$  et  $\beta$  sont touchées.

Selon que le défaut de synthèse est total ou partiel, on différencie :

- les formes qualifiées de «  $^+$  », où la protéine est synthétisée mais en quantité limitée ;
- les formes désignées comme «  $^0$  », où le gène atteint ne permet aucune synthèse.

### 2-2 /Répartition géographique :

Les  $\alpha$  et  $\beta$ -thalassémies ont été décrites pour la première fois, en 1925, au plan clinique par Thomas Cooley chez des enfants de souche italienne, grecque et syrienne, les rivages de la Méditerranée apparaissant alors comme l'unique foyer de concentration de cette forme d'anémie. L'aire géographique des thalassémies est aujourd'hui mieux connue. Ces dernières étant retrouvées au Moyen-Orient, en Afrique occidentale, en Inde et en Asie du Sud-Est.[33]

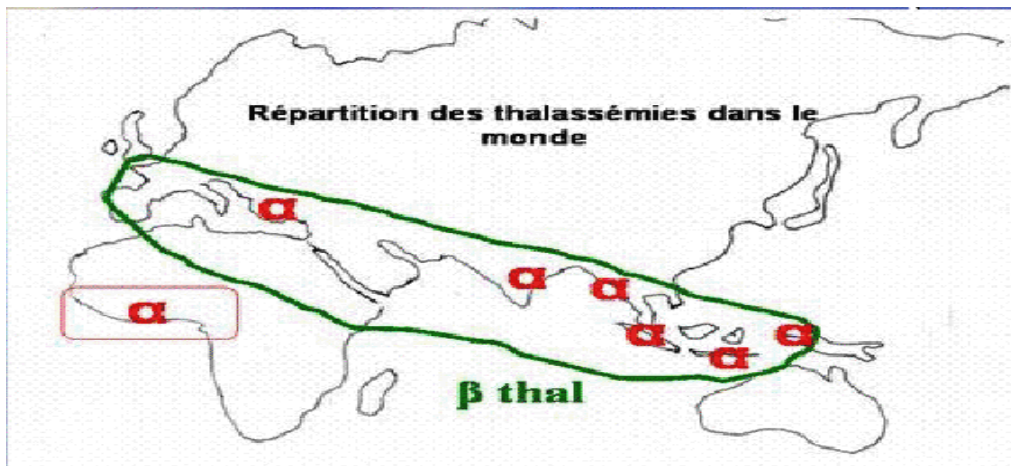


Figure 8 : répartition des thalassémies dans le monde

### 2-3 /Mécanismes physiopathologiques et cliniques des thalassémies

Le déséquilibre du rapport des chaînes  $\alpha$  et non-  $\alpha$  entraîne la précipitation des chaînes non appariées dans les érythroblastes, ce qui conduit à une érythropoïèse inefficace et à une anémie.

Les signes cliniques dépendent étroitement du nombre de chaînes de globine mutées ou déficientes, allant de l'affection inapparente à des formes très sévères d'anémie hémolytique microcytaire.

Selon leur présentation clinique, les thalassémies sont classées en :

- thalassémies mineures : elles sont également appelées « trait thalassémique » et n'ont habituellement aucune traduction clinique. Sur le plan moléculaire, elles correspondent aux  $\beta$ -thalassémies, aux  $\delta\beta$ -thalassémies hétérozygotes et aux  $\alpha$ -thalassémies avec délétion d'un ou deux gènes  $\alpha$  ;
- thalassémies majeures : elles associent à des degrés variables une hémolyse sévère, une érythropoïèse inefficace et une surcharge en fer, nécessitant des transfusions sanguines régulières. Elles correspondent à des formes où les deux gènes  $\beta$  sont atteints par une lésion thalassémique grave ;
- thalassémies intermédiaires : elles forment un groupe très hétérogène où sont rassemblés tous les patients dont l'expression clinique et hématologique est plus sévère que celle d'une thalassémie mineure, sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure. Les thalassémiques intermédiaires, ont un taux d'Hb entre 6 et 9 g/dl, ne nécessitant que d'exceptionnelles transfusions sanguines. Sur le plan moléculaire, on retrouve des homozygotes ou hétérozygotes composites pour diverses anomalies. L'hémoglobinoïde H, due à la défaillance de 3 gènes  $\alpha$ , peut également être classée dans cette catégorie. [34]

## 2-4 /Les $\alpha$ -thalassémies

### *a/ Définition*

Elles sont le plus souvent la conséquence d'une délétion ou d'une mutation d'un ou de plusieurs gènes  $\alpha$ . (**Figure 9**).

Le sujet normal a deux gènes  $\alpha$ , sur chaque chromosome 16, donc quatre gènes  $\alpha$  fonctionnels. La plupart des  $\alpha$ -thalassémies sont expliquées par des délétions d'un ou de deux

gènes  $\alpha$ . L'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes  $\alpha$  va se traduire par des tableaux cliniques différents. [35]

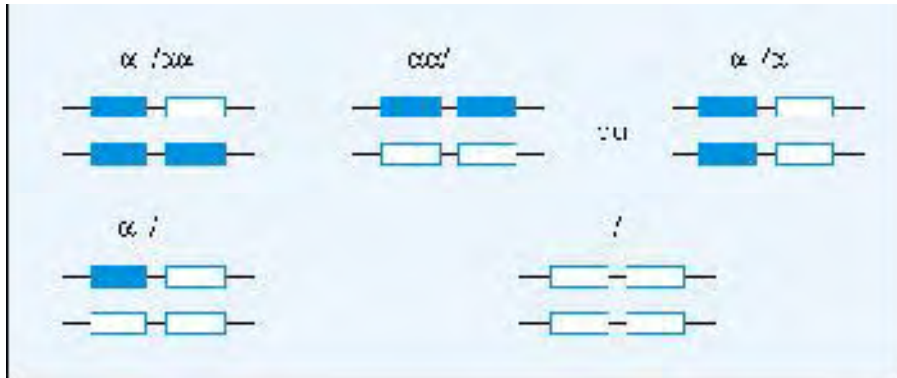


Figure 9 : mécanismes génétiques à l'origine des  $\alpha$ -thalassémies. [2]

### *b/Répartition géographique*

Elles ont une fréquence encore plus importante que les  $\beta$ -thalassémies en Afrique (équatoriale surtout), en Asie et autour de la Méditerranée, ainsi qu'en Chine. La délétion des quatre gènes  $\alpha$  concerne particulièrement les populations du Sud-Est asiatique (Laos, Thaïlande).

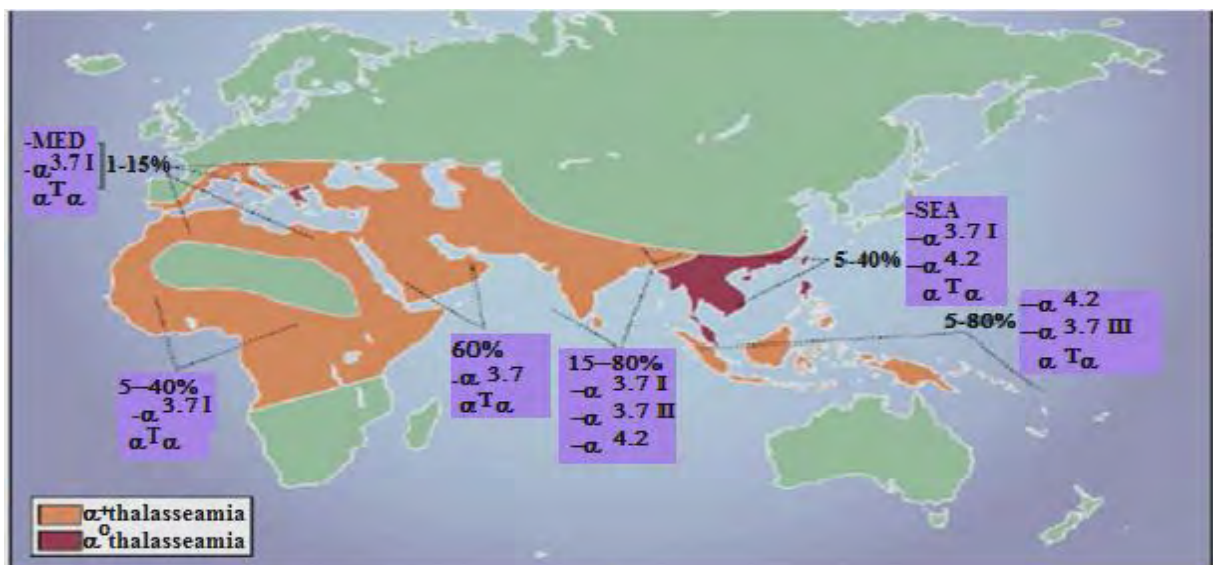


Figure 10 : distribution globale des  $\alpha$ -thalassémies. [36]

### *c/ Physiopathologie et classification des lésions moléculaires*

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

#### *c-1/ Les $\alpha$ -thalassémies délétionnelles*

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.

**Tableau II : classification phénotypique et génique des principales  $\alpha$ -thalassémies.**

Phénotype	Nombre de gènes $\alpha$ fonctionnels	Génotype
Normal	4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
$\alpha$ -thalassémie -1 $\alpha^+$ -thalassémie hétérozygote	3	$\alpha\alpha / -\alpha$
$\alpha$ -thalassémie -2 $\alpha^+$ -thalassémie homozygote $\alpha^0$ -thalassémie hétérozygote	2	$-\alpha / -\alpha$ $\alpha\alpha / --$
Hémoglobinosé H	1	$-\alpha / --$
<i>Hydrops foetalis</i>	0	$-- / --$

### *c-2/ Les $\alpha$ -thalassémies non délétionnelles*

Les causes en sont multiples :

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

### *c-3/ Les $\alpha$ -thalassémies acquises*

Il a été décrit quelques cas d'  $\alpha$ -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  $\alpha$  dans ces érythrocytes anormaux est encore totalement inconnu.

### ***d/ Classification clinique des $\alpha$ -thalassémies***

Les  $\alpha$ -thalassémies s'expriment selon quatre formes cliniques, en fonction du nombre de gènes défectueux ou absents. En pratique, cette classification doit être nuancée par la différence d'expression des gènes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ .

#### *d-1/ Hydrops fœtalis de Bart's*

L' Hydrops fœtalis de Bart's ou anasarque fœto-placentaire est le tableau clinique associé à l'homozygotie pour la délétion des 2 gènes  $\alpha$  en cis. La synthèse des chaînes  $\alpha$  est totalement absente, on parle donc d' $\alpha^0$ -thalassémie homozygote.

Cette anomalie est caractérisée par une grave anémie intra-utérine entraînant une mort intra-utérine. [37]

### d-2/ Hémoglobinose H

L'hémoglobinose H « délétionnelle » est la plus fréquente, elle correspond génotypiquement à la délétion de 3 gènes  $\alpha$ . Les chaînes de globine non- $\alpha$  en excès s'apparient entre elles pour former l'hémoglobine Bart's ( $\gamma_4$ ) à la naissance, puis l'hémoglobine H ( $\beta_4$ ) au fur et à mesure que la production de chaînes  $\beta$  se substitue à celle de chaînes  $\gamma$ . L'hémoglobine H ou tétramère  $\beta_4$  est de nature relativement instable.

Les patients atteints, essentiellement orientaux ou méditerranéens, présentent des signes d'anémie hémolytique chronique, souvent bien tolérée ; et dont le degré de sévérité est entre autres corrélé au génotype responsable. [38]

Certains patients présentent des signes de pâleur, un ictère cutaneo-muqueux, une hépato splénomégalie témoignant d'une hématopoïèse extra médullaire.

### d-3/ $\alpha$ -thalassémie 1 ou $\alpha$ -thalassémie mineure

Elle correspond à l'inactivation de deux gènes de l' $\alpha$ -globine, il peut s'agir de :

- deux gènes  $\alpha$  en cis sur le même chromosome, on parle alors d' $\alpha^0$ -thalassémie hétérozygote. [39] Elle est relativement fréquente en Chine et dans le Sud-Est asiatique. Elle peut également être observée sur le pourtour du Bassin méditerranéen. Chez ces patients, on retrouve une pseudo- polyglobulie microcytaire hypochrome.

- deux gènes  $\alpha$  en trans, situés chacun sur un chromosome. Il s'agira alors d' $\alpha^+$ -thalassémie homozygote, affectant plutôt les Noires d'origine africaine ou antillaise. Elle est cliniquement asymptomatique.

### d-4/ $\alpha$ -thalassémie 2 ou $\alpha$ -thalassémie silencieuse

L' $\alpha$ -thalassémie silencieuse ou bien  $\alpha^+$ -thalassémie hétérozygote, est due à une altération d'un seul des 4 gènes  $\alpha$  de la globine. C'est l' $\alpha$ -thalassémie la plus fréquemment rencontrée dans la population. Elle est pratiquement asymptomatique.

Elle peut cependant être suspectée quand elle est associée à une hémoglobine anormale, par exemple : hémoglobine S, C ou E, ou en cas de  $\beta$ -thalassémie de sévérité intermédiaire chez un homozygote  $\beta^0$ -thalassémique.

## 2-5/Les $\beta$ -thalassémies

### a/ Définition

Les  $\beta$ -thalassémies sont définies par un déficit total ou partiel en synthèse de chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine. On distingue les  $\beta^0$ -thalassémies (absence de synthèse) et les  $\beta^+$ -thalassémies (présence d'une synthèse diminuée).

### b/ Répartition géographique

Les plus fortes densités de  $\beta$ -thalassémies sont décrites sur le pourtour méditerranéen : Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce (la fréquence du trait est de l'ordre de 8 % de la population). Néanmoins on la retrouve en Afrique du Nord, en Afrique de l'Ouest, aux Antilles, au Moyen-Orient (sauf le Japon) et au sud et à l'est de l'Asie. En Afrique intertropicale, la fréquence varie de 1 à 5% selon les régions. (**Figure 11**)

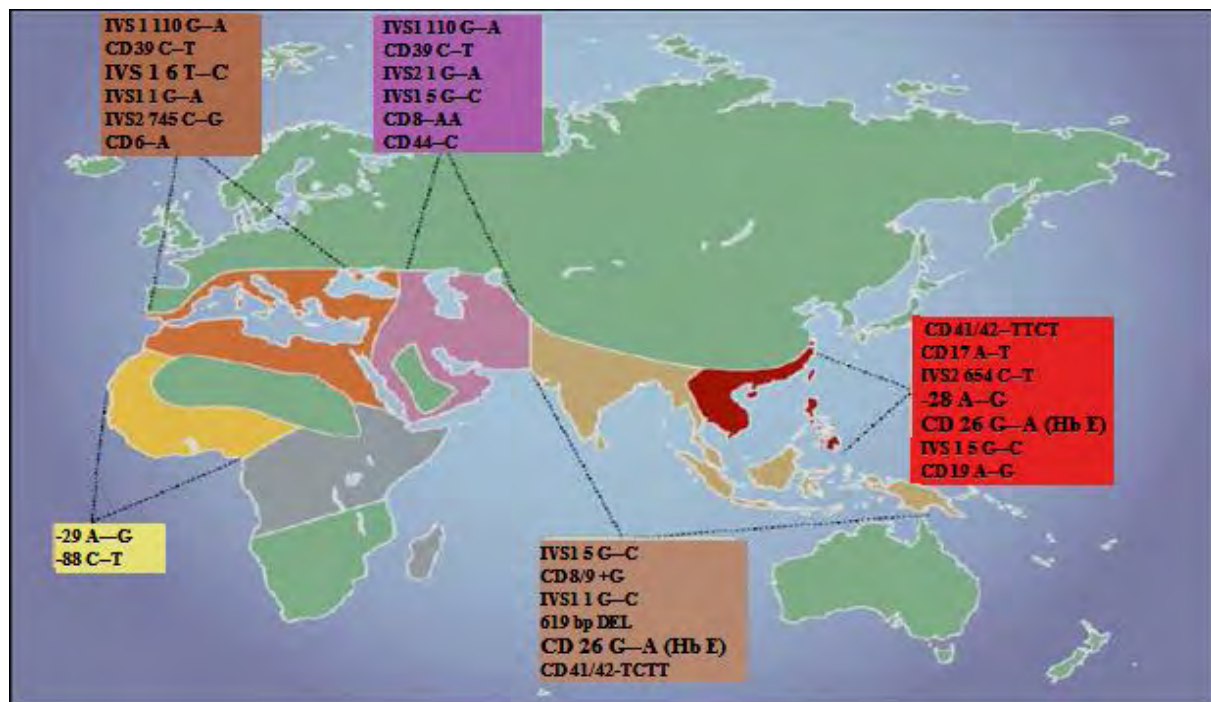


Figure 11 : distribution globale des mutations des  $\beta$ -thalassémies [36].

### *c/ Mécanismes moléculaires et physiopathologie des $\beta$ -thalassémies*

Les gènes de la famille  $\beta$  se situent sur le bras court de chromosome 11. Deux cents lésions moléculaires sont actuellement décrites [40].

Les  $\beta$ -thalassémies résultent en majorité de mutations ponctuelles sur le gène  $\beta$  (plus de 100 mutations décrites), spécifiques d'une population donnée : ces mutations se situent au niveau de la transcription de l'ADN en ARN, de l'épissage de l'ARN messager (phénotype  $\beta^0$  ou  $\beta^+$ ) ou de la traduction de l'ARNm. Les délétions à l'origine d'une  $\beta$ -thalassémie sont plus rares [41].

**Tableau III : conséquences des mutations observées dans les  $\beta$ -thalassémies.**

Conséquences des mutations	Synthèse d'hémoglobine A
Délétion étendue	Absente
Transcription réduite	Variable
Maturation défectueuse de l'ARNm	Absente ou variable
Traduction anormale de la chaîne protéique	Absente
Altération de l'assemblage de l'hémoglobine	Variable

En raison de l'absence ou de la diminution de synthèse des chaînes  $\beta$ , le tétramère hémoglobinique normal est peu ou pas formé. Les chaînes  $\alpha$  non appariées, moins solubles, précipitent et altèrent l'érythroblaste provoquant sa destruction.

Les troubles sont davantage liés à la dysérythropoïèse qu'à l'hémolyse. La précipitation des chaînes libres s'effectue dès les étapes précoces de l'érythrogenèse. Il s'en suit une érythropoïèse inefficace ainsi qu'une prolifération du tissu érythroïde.

Cependant dans les hématies du sang périphérique, la précipitation des chaînes  $\alpha$  libres conduit à des altérations membranaires et à une hémolyse.

La chaîne  $\delta$  n'étant synthétisée qu'en faible quantité, la seule compensation possible est une production accrue des sous-unités  $\gamma$ , qui constituent, associées aux sous-unités  $\alpha$ , l'hémoglobine F. L'hémoglobine F circulante, quantitativement insuffisante et ayant une affinité élevée pour l'oxygène, ne peut corriger le défaut d'oxygénation des tissus. L'anoxie tissulaire, à l'origine d'une stimulation de la synthèse de l'érythropoïétine, accroît encore le processus érythropoïétique.

#### *d/ Classification clinique des $\beta$ -thalassémies*

**Tableau IV : classification clinique et génétique des  $\beta$ -thalassémies.**

Phénotype		Nombre de gènes atteints (un gène $\beta$ de la globine sur chaque chromosome 11)		Clinique
Sujet normal		Aucun gène atteint $\beta/\beta$		Sujet sain
$\beta$ -thalassémie hétérozygote		1 gène atteint $\beta^0/\beta$ ou $\beta^+/\beta$		Asymptomatique = $\beta$ -thalassémie mineure ou silencieuse
Hétérozygotes composites		2 gènes atteints $\beta^+/\beta^0$		$\beta$ -thalassémie intermédiaire
$\beta$ -thalassémie homozygote	$\beta^0$ -thalassémie	2 gènes atteints	$\beta^0/\beta^0$	Anémie de Cooley = $\beta$ -thalassémie majeure
	$\beta^+$ -thalassémie		$\beta^+/\beta^+$	$\beta$ -thalassémie intermédiaire

#### *d-1/ $\beta$ -thalassémie mineure ou silencieuse*

Les sujets porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote sont bien-portants. Ils ne sont pas anémiques, c'est pourquoi on parle de thalassémie mineure (VGM est alors diminué) ou silencieuse (aucune anomalie de l'hémoграмme) ; exceptionnellement, une splénomégalie de petite taille peut être palpée sous le grill costal.

Les deux signes biologiques caractéristiques sont la microcytose avec une élévation de l'hémoglobine A<sub>2</sub> (> 3,5%). Ce dernier signe peut être masqué par une carence en fer, c'est pourquoi, en pratique, on peut être amené à faire un contrôle biologique après un traitement martial de quelques semaines, si le fer sérique est bas au premier examen [42].

### d-2/ $\beta$ -thalassémie majeure

La  $\beta$ -thalassémie homozygote majeure, ou anémie de Cooley ( $\beta^0$  thal), se manifeste dès les premiers mois de la vie. À la naissance, il n'y a pas d'anémie, puisque l'HbF est le principal constituant à ce moment de la vie. L'anémie sévère est la résultante d'une érythropoïèse inefficace, associée fréquemment à un ictère conjonctival. L'asthénie dépend du degré de l'anémie et l'hépatosplénomégalie s'installe progressivement. La  $\beta$ -thalassémie majeure peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique : les malaires sont élargis, la base du nez aplatie. Il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le retentissement psychologique de ces anomalies morphologiques est toujours important chez les adolescents et les adultes. On observe un retard pubertaire ainsi que des infections à répétition. (Figure 12)

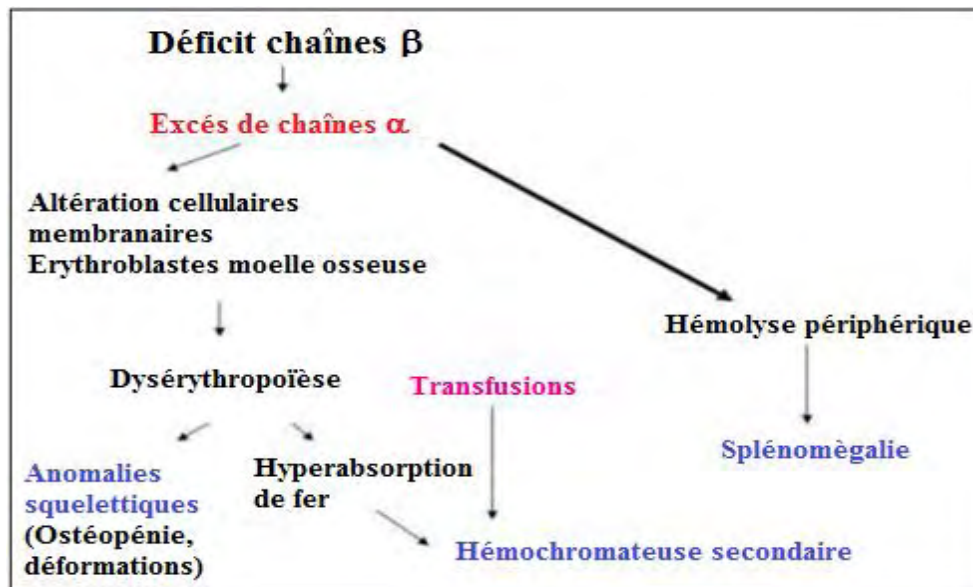


Figure 12 : physiopathologie de l'anémie de Cooley [43].

Non traitée, la maladie évolue spontanément vers le décès en quelques mois ou en quelques années dans un tableau d'anémie parfois aggravé par des infections intercurrentes.

### *d-3/ $\beta$ -thalassémies intermédiaires*

Elles regroupent tous les patients dont l'expression clinique et hématologique est plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure :

- les homozygotes ou hétérozygotes composites pour des thalassémies peu graves (exemple : Hb E/ $\beta$ -thalassémie) ;
- la thalassémie majeure dont l'expression est atténuée par une autre anomalie (par exemple, synthèse élevée d'Hb F) ;
- l'association thalassémie/anomalie de l'Hb aggravant une atteinte hétérozygote (par exemple, triplification  $\alpha$  aggravant une  $\beta$ -thalassémie) ;
- l'association thalassémie/Hb instable.

L'étude de l'Hb retrouve des taux d'Hb A<sub>2</sub> et d'Hb F élevés, variables en fonction du type d'anomalies moléculaires en cause. L'absence d'Hb A oriente vers une  $\beta^0$ -thalassémie, la persistance d'Hb A en proportion diminuée oriente vers une  $\beta^+$ -thalassémie. Elle peut également mettre en évidence un variant thalassémique tel que l'Hb E.

Ces formes sont caractérisées par une bonne tolérance à l'anémie, une activité ludique et scolaire normale, une croissance staturo-pondérale normale chez l'enfant, une absence d'asthénie et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Ces patients peuvent mener une existence normale sans être transfusés. Cependant, les anomalies morphologiques décrites dans la thalassémie majeure peuvent s'observer chez eux. De même, la splénomégalie, habituelle dans ces formes de thalassémies, peut évoluer vers l'hypersplénisme et rendre compte de besoins transfusionnels, d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie qui seront corrigés par la splénectomie.

Le diagnostic repose sur des techniques de biologie moléculaire qui précisent la nature des anomalies et permettent de rechercher une  $\alpha$ -thalassémie associée.

### **2-6/ $\delta\beta$ -thalassémies et persistance héréditaire de l'Hb F (PHHF)**

Les  $\delta\beta$ -thalassémies et persistance héréditaire de l'Hb F (PHHF) sont des troubles hétérogènes caractérisés par la persistance d'un taux élevé d'hémoglobine F à l'âge adulte, et par un défaut d'expression des hémoglobines A et A<sub>2</sub>. Le distinction de ces pathologies est assez subtile, et repose sur des critères cliniques et hématologiques, comme le taux d'Hb F par exemple.

La PHHF est décrite surtout au sein de l'éthnie noire, mais également en Grèce.

Chez les patients hétérozygotes pour la PHHF, le taux d'Hb F peut atteindre 30%, alors que les patients hétérozygotes  $\delta\beta$ -thalassémiques présentent un taux d'Hb F plus bas, généralement entre 5 et 20%. [44]

A l'état homozygote, dans la forme  $\gamma\beta^0$ -thalassémie, il n'y a pas de synthèse d'hémoglobine A ni d'hémoglobine A<sub>2</sub> ; mais il y a une synthèse d'hémoglobine fœtale qui peut atteindre un taux de 100% d'Hb F, par contre dans la forme homozygote pour la PHHF, le taux d'Hb F varie de 20 à 100%.

### **2-7/Les hémoglobines Lepore et anti-Lepore**

Les hémoglobines Lepore s'apparentent aux  $\delta\beta$ -thalassémies ; il s'agit d'une forme avec expression d'une hémoglobine structurellement anormale, composée de 2 chaînes de globine  $\alpha$  et de 2 chaînes hybride  $\delta\beta$ .

Cette anomalie est assez répandue, mais elle est surtout retrouvée dans les pays d'Europe du Sud, en Asie et chez les Américains d'origine africaine.

Ces lésions sont responsables d'un syndrome thalassémique car la chaîne Lepore est exprimée cinq fois moins que le gène  $\beta$  normal.

## CHAPITRE III : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES

### 1) Circonstances du diagnostic

Les circonstances d'étude des hémoglobinopathies au laboratoire sont multiples et comprennent :

- le diagnostic étiologique d'anomalies biologiques : une anomalie de l'hémoglobine sur l'hémoграмme (anémie ou bien polyglobulie), des anomalies hématologiques au niveau d'un frottis sanguin, ou encore des signes d'hémolyse.
- le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques : anémie (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, souffle cardiaque), de polyglobulie, de cyanose, ou bien des signes d'hémolyse comme une splénomégalie par exemple.
- l'enquête familiale, suite à la découverte d'une hémoglobinopathie chez un proche.
- la découverte fortuite d'une fraction hémoglobinique anormale sur le tracé chromatographique pour dosage de l'Hb A<sub>1c</sub>.
- les consultations prénatales chez la femme enceinte d'ethnie « à risque » (Afrique, bassin méditerranéen, Asie, Antilles) avec étude de l'hémoglobine également chez le conjoint si nécessaire.
- le dépistage systémique chez un nouveau-né d'ethnie dite « à risque », avec confirmation de ce dépistage périnatal par étude complète de l'hémoglobine.
- lors d'enquêtes épidémiologiques.

### 2) Les signes d'appel

La présence d'une anomalie de l'hémoglobine est à rechercher en bilan diagnostique s'il existe des signes d'appel « classiques » (anémie, microcytose, hémolyse, polyglobulie, cyanose).

Les hémoglobines à rechercher en urgence sont :

- l'HbS à l'état homozygote ou en association avec une hémoglobine anormale responsable d'un syndrome drépanocytaire majeur (S/S ; S/b thal ; S/C, S/D Punjab ; S/OArab; A/S Antilles; A/S Oman) ;
- la méthémoglobine (metHb), lors d'intoxications alimentaires ou médicamenteuses.

De plus la quantification de l'Hb S s'avère urgente lors de l'évaluation de tout patient atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur en soins intensifs, pour tout enfant fébrile et anémié, et lors d'une urgence opératoire pour un patient connu drépanocytaire, ou pouvant l'être.

### **3) Les outils du diagnostic biologique**

L'étude de l'Hb utilise essentiellement des méthodes séparatives. La pratique d'une seule technique n'est pas recommandée pour deux raisons principales :

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

#### **3-1/En post natal**

Lorsqu'un dépistage prénatal n'a pas été mené dans le cadre d'une grossesse exposée à un risque de thalassémie ou de trouble drépanocytaire, un dépistage devrait être mené chez l'enfant afin de permettre le diagnostic précoce et l'orientation vers un centre d'hématologie pédiatrique, le cas échéant. [45]

- **Prélèvement sanguin**

Les échantillons de sang sont prélevés sur anticoagulant, ACD (adénine-citrate-dextrose) de préférence ou EDTA. Un volume de 5 mL de sang est suffisant pour une étude de l'hémoglobine par les méthodes classiques ; un volume minimum de 500 µL est nécessaire pour les prélèvements pédiatriques. Dans tous les cas il est nécessaire de respecter les proportions d'un volume ACD pour 4 volumes de sang (1/5).

- **Etude de l'hémogramme**

Les données de l'hémogramme nous permettent d'apprécier le taux de globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, et le calcul des constantes érythrocytaires (le volume globulaire moyen (VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)), dans un but de déterminer s'il y a une anémie et de caractériser sa nature (hypochrome, microcytaire) et son intensité (sévère ou bien modérée).

L'hémogramme nous renseigne aussi sur le taux des globules blancs et des plaquettes

**Tableau V : valeurs de référence de la numération globulaire et des paramètres érythrocytaires [46]**

Paramètres (unités)	1ère semaine	8 jours à 3 mois	3 mois à 3 ans	3 à 6ans	6 à 15 ans	Adulte	
						Homme	Femme
Hématies (T/L)	5,0 à 6,0	3,8 à 4,8	3,6 à 5,2	4,1 à 5,3	4,0 à 5,4	4,5 à 5,8	3,8 à 5,4
Leucocytes (G/L)	10,0 à 30,0	6,0 à 18,0	6,0 à 15,0	5,0 à 13,0	5,0 à 11,0	4,0 à 10,0	
Plaquettes (G/L)	150 à 400	150 à 400	150 à 400	150 à 400	150 à 400	150 à 400	
Hémoglobine (g/dL)	14,5 à 22,5	11 à 16	11 à 13,5	11 à 13,5	12 à 14,5	13,5 à 17,5	12,5 à 15,5
Hématocrite (%)	44 à 58	38 à 44	36 à 44	36 à 44	37 à 45	40 à 50	37 à 47
VGM (fL)	100 à 120	85 à 96	70 à 86	73 à 89	77 à 91	82 à 98	
TCMH (pg)	34 à 38	24 à 34	23 à 31	24 à 30	24 à 30	> ou = 27	
CCMH (g/dL)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36	

- **Numération des réticulocytes**

Les réticulocytes sont les précurseurs anucléés des GR. Ils reflètent quantitativement la production quotidienne de GR par la MO. Leur numération permet de connaître la nature régénérative ou non de l'anémie. On considère ainsi une anémie régénérative si les réticulocytes dépassent le seuil de 120 G/L.

## ▪ LES METHODES BIOCHIMIQUES

### A/Les méthodes électrophorétiques

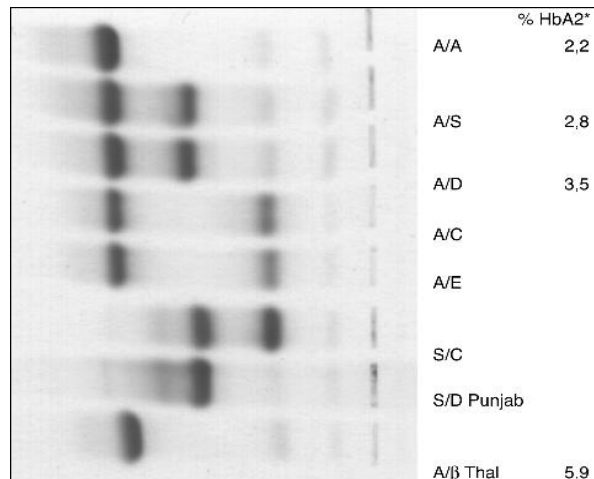
Leur principe consiste en la migration, dans un champ électrique, d'un hémolysat d'hématies lavées. L'échantillon du patient étant analysé parallèlement à ceux des témoins normaux et pathologiques [47].

#### **Electrophorèse à pH alcalin voisin de 8,5-9**

C'est la technique standard la plus simple à mettre en œuvre. L'électrophorèse à pH alcalin est réalisée soit sur gel d'acétate de cellulose, soit sur gel d'agar. Elle sépare les différentes hémoglobines en fonction de leur charge et de la position de l'acide aminé muté dans la molécule. Elle permet aussi une appréciation du taux de chaque fraction par lecture densitométrique.

#### Limites de la technique :

- certains variants ont la même mobilité électrophorétique, exemple la position « D » est compatible avec les traits : Hb S, Hb D, Hb G, Hb Lepore. La position « C » est compatible avec Hb C, Hb E et Hb O-arab)
- un tracé normal ne signifie pas l'absence d'hémoglobinopathie, l'hémoglobine anormale peut présenter la même migration que l'hémoglobine A
- de plus, elle n'est pas suffisamment précise pour quantifier les fractions mineures, Hb A<sub>2</sub> et Hb F, étape fondamentale dans le diagnostic des formes mineures de thalassémie.

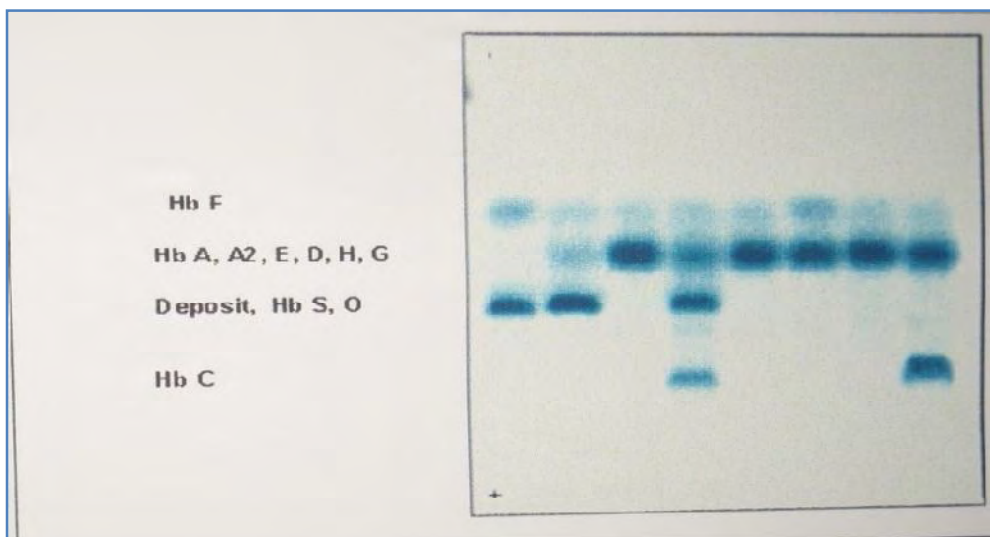


**Figure 13 : électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin**

### **Electrophorèse sur agar à pH acide à pH 6,2**

Cette technique complète utilement l'électrophorèse à pH alcalin car elle permet de séparer les variants ayant la même mobilité que les hémoglobines A, S ou C en milieu alcalin. Elle permet aussi une très bonne séparation des Hb A et F.

Limite de la technique : extrêmement sensible aux conditions expérimentales ; reproductibilité difficile.



**Figure 14 : électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH 6,2) sur agar. Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents**

### Focalisation isoélectrique sur gel d'agarose en couche mince

Cette technique semi-automatisée, permet la séparation des hémoglobines en fonction de leur point isoélectrique dans un gradient de pH (pH 6 à pH 8), sous voltage élevé. [48]. La visualisation définitive des fractions hémoglobiniques est réalisée par une brève fixation par l'acide trichloracétique. Cette méthode permet, d'une part, la séparation rapide de la plupart des hémoglobines, notamment les Hb C et E, ou S et D, et d'autre part, elle permet la mise en évidence d'hémoglobines instables non identifiables par les techniques classiques d'électrophorèse à pH alcalin. De plus, grâce à la bonne séparation de l'Hb F et de l'Hb A, la focalisation isoélectrique constitue la méthode de choix dans le dépistage des hémoglobinopathies chez le nouveau-né.

Limites de la technique : cette technique présente l'inconvénient de ne pas permettre d'effectuer un dosage précis des diverses fractions ni de différencier Hb S de Hb D, Hb G et Hb Lepore, non plus que Hb C et Hb E de Hb O-Arab

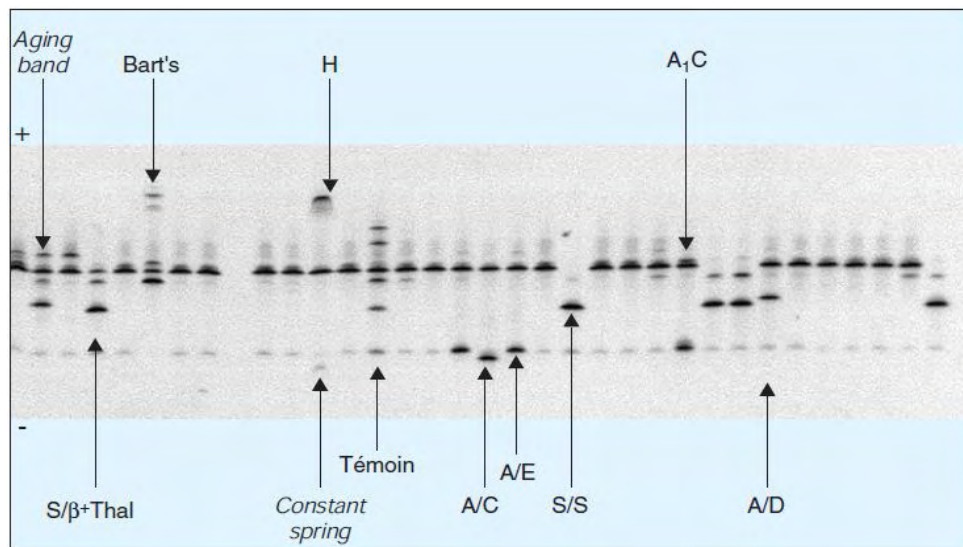
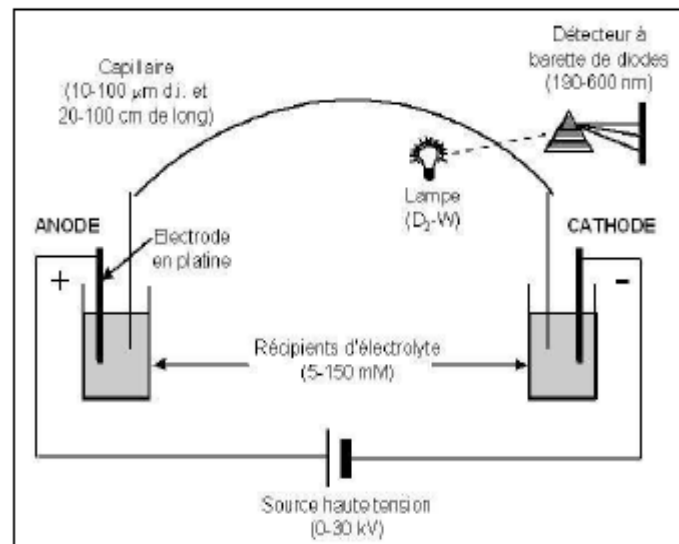


Figure 15 : isoélectrofocalisation en gel d'agarose [49].

## Électrophorèse capillaire

Électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube rempli d'un tampon composé d'électrolytes .A l'aide d'un champ électrique de haute tension, les molécules chargées seront séparées selon leur mobilité, qui dépend du rapport taille/charge de ces molécules, dans un tampon alcalin et selon le flux électro-osmotique.



**Figure 16 : schéma d'un instrument d'électrophorèse capillaire [50]**

L'obtention d'un profil avec les différentes hémoglobines retrouvées va permettre d'effectuer une analyse qualitative et quantitative de celles-ci. Cette technique permet de confirmer l'identification des variants de l'hémoglobine. Elle permet entre autres de différencier l'Hb S de l'Hb D, et l'Hb E de l'Hb C. [51] On pourra également quantifier l'Hb A<sub>2</sub>, et ce même en présence d'Hb E.

Limites de la technique: plusieurs variants ayant le même comportement que les Hb anormales les plus courantes, il reste impératif de confronter les résultats à ceux obtenus par une autre technique

### **B/ Chromatographie liquide à haute performance ou CLHP**

Cette méthode automatisée et adaptée à de grandes séries est aujourd'hui considérée par de nombreux laboratoires comme la méthode de choix pour identifier et quantifier les différentes fractions d'Hb normales et anormales.

C'est la technique de dépistage la plus informative. Elle fournit des données qualitatives et aussi quantitatives. Ainsi elle constitue un outil important pour un diagnostic précis et rapide des troubles de l'hémoglobine divers.

Il est ainsi possible de détecter des anomalies quantitatives du chromatogramme qui ne sont pas en rapport avec des hémoglobinopathies (élévation du taux de l'Hb A<sub>2</sub> ou de l'Hb F)

### **C/ Electrophorèse des chaînes de globine**

Cette méthode est utile pour mettre en évidence la présence de variants anormaux  $\alpha$  ou  $\beta$  d'une hémoglobine pathologique. On réalise tout d'abord un hémolysât au toluène après lavage du culot globulaire recueilli sur EDTA. Après traitement de l'hémoglobine par de l'urée concentrée qui permet la dissociation des chaînes de globine et par du mercaptoéthanol qui élimine l'hème, on réalise une électrophorèse sur acétate de cellulose à Ph 6 ainsi qu'une autre à pH 8,9. Cette méthode nous montre la présence de tout changement d'acide aminé impliquant une différence de charge. La comparaison des électrophorégrammes réalisés à ces 2 pH différents (acide et basique) nous informe également sur certains types de substitutions pouvant inclure une histoire [51].

Limite de la technique : technique très longue, nécessitant 3 jours de travail, et de ce fait très rarement utilisée.

### **D/ Etude de la biosynthèse in vitro des chaînes de globine**

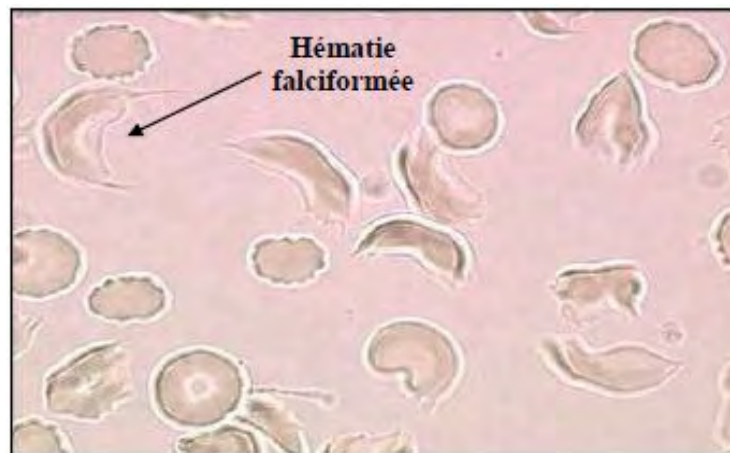
Les globules rouges (fraction enrichie en réticulocytes) sont mis en incubation en présence de leucine tritiée. Après incorporation de cet acide aminé radio-marqué, la séparation des chaînes de globine synthétisées est réalisée par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse par exemple. La radioactivité de chaque pic est déterminée. Les rapports de biosynthèse des chaînes  $\alpha$  / non  $\alpha$  sont ainsi déterminés.

### ▪ Tests complémentaires

#### A/ Test de falciformation d'Emmel [52]

L'hémoglobine S a pour propriété de se polymériser à l'état désoxygène, entraînant la déformation des globules rouges en faucille. La technique consiste à mettre en contact, sur une lame, une goutte de sang avec une goutte de métabisulfite de sodium à 2% (agent réducteur qui accélère la désoxygénation). On observe alors au microscope, les hématies qui deviennent progressivement falciformes. (**Figure 17**) Il permet de rechercher une drépanocytose.

Limite de la technique : technique très grossière qui ne permet pas de faire la différence entre drépanocytose hétérozygote et homozygote.

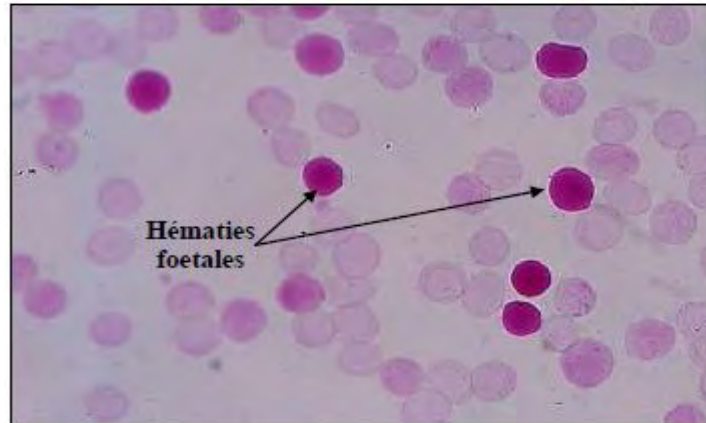


**Figure 17 : test de falciformation d'Emmel.**

#### B/ Test de Kleihauer [53]

Il s'agit d'une technique cytologique qui permet de repérer les hématies contenant de l'hémoglobine F dans la circulation sanguine maternelle et de connaître la distribution de cette hémoglobine au sein de la population érythrocytaire.

Il s'agit d'un test cytochimique dont le principe repose sur la résistance à pH acide de l'hémoglobine fœtale, contrairement à l'hémoglobine adulte, soluble dans un tel milieu.



**Figure 18 : test de kleihauer.**

Cette technique permet de préciser le caractère pancellulaire ou hétérocellulaire d'une Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale.

#### **C/ Etude de la distribution de la densité des globules rouges**

La densité des globules rouges est étudiée par la méthode des phtalates. Elle se répartit selon une distribution gaussienne caractérisée par une densité médiane ; on peut déterminer aussi le pourcentage de cellules denses.

Chez le drépanocytaire homozygote, il semble que la densité médiane et le pourcentage de cellules denses varient d'un malade à l'autre en restant constants dans le temps pour un même patient. Cela permettrait d'appréhender l'hétérogénéité de la maladie drépanocytaire en comparant les malades.

#### **D/ Test de solubilité de l'hémoglobine S ou test d'Itano [54]**

L'hémoglobine S, sous forme désoxygénée, précipite quand elle se trouve en solution saline concentrée. Seule l'hémoglobine H, instable, précipite dans les mêmes conditions.

Le test d'Itano est encore utilisé de nos jours quand rien de plus précis n'est disponible. Il consiste à sceller une goutte de sang entre lame et lamelle et attendre que les processus oxydatifs induisent une falciformation visible au microscope.

Ce test a l'avantage de détecter la présence d'hémoglobine S en urgence, car son exécution est rapide et ne nécessite que très peu de matériel.

Limite du test : il ne permet pas de différencier un hétérozygote d'un homozygote et n'est pas sensible aux taux faibles observés chez un nouveau-né.

#### **E/ Test d'instabilité de l'hémoglobine à l'isopropanol ou test de Carrell [55]**

Ce test a pour objectif de dépister les hémoglobines instables. Les forces de cohésion internes de la molécule d'hémoglobine diminuent dans un milieu apolaire que constitue l'isopropanol. Quand celui-ci est à la concentration de 17% V/V, l'hémoglobine A précipite après 50 à 60 minutes à 37°C. Si on observe une précipitation plus précoce (dès 5 minutes) et une floculation à partir d'environ 20 minutes, on suspecte alors la présence d'une hémoglobine instable.

#### **▪ Diagnostic génotypique**

##### **A/ Reverse dot-blot**

C'est une technique qui permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation. Son principe repose sur l'amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN → hybridation sur un support portant des sondes, spécifiques des principales mutations recherchées

##### **B/ Méthodes d'amorçage allèle-spécifique**

Elles Reposent sur le principe qu'une sonde pour PCR est d'autant plus efficace qu'elle est plus spécifique de la séquence à amplifier et qu'une sonde présentant une erreur d'appariement l'est moins. C'est une technique appliquée au diagnostic anténatal de drépanocytose

##### **C/ GAP-PCR**

Les sondes sont construites de façon à être complémentaires des frontières de la délétion et d'amplifier ainsi un fragment spécifique à la délétion et qui la recouvre.

Dans le cas de délétions étendues (des gènes  $\alpha$  et  $\beta$ ), la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.

### D/ Séquençage des gènes

C'est une amplification sélective des gènes  $\beta$ ,  $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$  puis séquençage. Elle permet l'identification des variantes rares. Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.

#### **1-2/En prénatal [56]**

Si le couple a déjà eu un enfant atteint d'une hémoglobinopathie ou si les parents se savent porteurs de l'anomalie génétique, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but de ce diagnostic est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique en étudiant l'ADN du fœtus grâce à un prélèvement fait au niveau du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) en début de grossesse.

La choriocentèse permet le prélèvement de cellules du futur placenta (prélèvement de villosités choriales ou biopsie du trophoblaste). Cet examen a l'avantage de se pratiquer tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait par voie vaginale (un « tube » est introduit dans le vagin, comme lors d'un frottis) ou à travers la paroi abdominale de la mère, selon la position du placenta. Le test est généralement réalisé entre la 10<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide amniotique afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère. Cet examen est proposé vers la 16<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter avec le médecin au préalable. Ils sont réalisés sous échographie, afin de guider le médecin, et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Le résultat est connu en une ou deux semaines et, s'il s'avère que le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption médicale de grossesse ou IMG.

## CHAPITRE IV : TRAITEMENT DES HGBP, ET LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Certaines formes d'hémoglobinopathies ne nécessitent aucun traitement. D'autres entraînent une anémie importante qui doit être traitée par des transfusions fréquentes. Pour les formes graves, les futurs parents peuvent avoir recours au conseil génétique et au dépistage prénatal afin d'estimer les risques encourus pour leur enfant.

### 1) Le conseil génétique

Le principal objectif du conseil génétique est de donner aux parents toutes les informations leur permettant d'exercer un choix libre et éclairé, de recourir au diagnostic prénatal en vue d'une éventuelle IMG. Pour que les couples puissent avoir ce choix, le dépistage par une étude de l'hémoglobine (Hb) doit être proposé systématiquement aux couples ayant des origines familiales dans les populations les plus concernées.

La consultation de conseil génétique a lieu idéalement en binôme médecin et psychologue.

Trois situations dominent :

- demande d'information génétique de la part de personnes porteuses d'un trait d'hémoglobinopathie. Tout dépistage d'un trait devrait déboucher sur une information génétique.
- demande spontanée d'un couple : savoir s'il constitue un « couple à risque » avant la conception.
- le couple est adressé en conseil génétique au moment d'une grossesse en vue d'un diagnostic prénatal par un autre praticien. La grossesse est débutée, le risque d'hémoglobinopathie grave pour le fœtus est présomptif et fondé sur des analyses antérieures et les antécédents.

## 2) Traitement de la drépanocytose [56]

On ne sait pas encore guérir la drépanocytose, mais il est possible de soulager les douleurs en période de crise, de prévenir au mieux les infections graves, de prendre en charge les complications et surtout de les prévenir avant qu'elles surviennent.

Dès l'annonce du diagnostic, les bébés doivent recevoir tous les jours un sirop antibiotique (pénicilline) et ce, en général, jusqu'à l'âge de 15 ans environ, afin d'éviter, dans la mesure du possible, les infections graves et les hospitalisations.

De plus, les enfants doivent bénéficier de vaccinations supplémentaires, notamment contre le pneumocoque, le méningocoque, le virus de la grippe et l'hépatite B, en plus des vaccins habituels.

La prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9), dont l'organisme peut manquer en cas de drépanocytose, permet d'éviter certaines aggravations de l'anémie.

### a/ Traitement de fond

Un traitement médicamenteux peut être proposé aux malades atteints de drépanocytose sévère : il s'agit de l'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide), un produit utilisé contre certaines maladies du sang qui est capable d'augmenter chez l'adulte la production de l'hémoglobine F. La production « forcée » de cette hémoglobine F fœtale permet de diminuer l'agglomération de l'hémoglobine S.

### b/Autres options thérapeutiques

Actuellement, il n'y a qu'un seul traitement qui peut traiter durablement la maladie : la greffe de moelle osseuse. Cette procédure est réservée à un très petit nombre de malades présentant une forme très sévère de la maladie ou ayant un risque de mortalité précoce.

### 3) Traitement de la thalassémie

Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe transfusion, chélation du fer et splénectomie. La lourdeur du traitement chélateur altère la qualité de vie et fait discuter l'indication d'une greffe de la moelle osseuse chez les enfants et adolescents qui ont un donneur apparenté HLA-compatible.

**Les transfusions** sont nécessaires dès que le taux d'Hb descend en dessous de valeurs compatibles avec une activité normale. La majorité des patients nécessite des transfusions mensuelles dès la première année de vie. L'objectif est le maintien d'un taux d'Hb au-dessus de 100 g/l puis 80-90 g/l après 15 ans afin de permettre une activité normale et d'éviter l'hyperplasie érythroïde. Les transfusions sont effectuées avec des concentrés érythrocytaires déleucocytés, phénotypés Rh-Kell, à raison de 15 à 20 ml/kg toutes les 3 à 4 semaines.

**Le traitement de la surcharge en fer** : le traitement chélateur par la deferoxamine connu sous le nom desferrioxamine (Desféral®) est encore le traitement de référence. Il doit être administré par voie parentérale. La voie sous-cutanée est la plus utilisée nécessitant des perfusions de 8 à 10 h pendant 5 à 7 jours. Chez les patients qui ne sont pas compliants au deferoxamine ou ayant expérimenté des effets indésirables graves de la DFO qui entravent son utilisation et qui n'ont pas une grave surcharge en fer, un chélateur oral (deferiprone ou deferasirox) devrait être utilisé comme traitement alternatif au deferoxamine. Le deferasirox est le traitement alternatif du deferoxamine grâce à son profil d'innocuité comparé au deferiprone (DFP). Le deferiprone devrait être pris en cas de résistance ou d'intolérance au deferasirox. Les patients qui développent une ferritinémie dépassant 3.000 ng/ml ou une cardiomyopathie maintenue pendant trois mois au moins, devraient avoir une chélation combinée du DFO et DFP. Les patients qui développent une cardiomyopathie engageant leur pronostic vital devraient avoir une chélation intensive ou combinée continue.

**Splénectomie** : le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant, souvent évoqué devant l'augmentation des besoins transfusionnels avec parfois une leucopénie ou une thrombopénie.

**Supplémentation en acide folique** : systématique (5 mg/j) et indéfinie.

**Transplantation médullaire :** Les facteurs pronostiques péjoratifs sont la présence d'une fibrose portale, d'une hépatomégalie et d'une inadéquation de la chélation du fer. Les probabilités de survie et de récurrence sont excellentes chez les patients qui n'ont aucun de ces trois facteurs péjoratifs.

Au Maroc, la principale difficulté pour les patients réside dans l'accessibilité aux soins (distance) et aux traitements chélateurs, coûteux. Pour permettre une meilleure prise en charge des patients, le ministère de la Santé a mis en place un plan d'action national de lutte contre les maladies héréditaires de l'hémoglobine du sang qui vise la généralisation de leur prise en charge. Ce plan est doté d'une enveloppe de 18 millions de dirhams destinés à l'approvisionnement en produits sanguins et médicaments et à la création de structures de prise en charge régionales. Actuellement, les patients atteints de thalassémie disposent de transfusions sanguines gratuites. Les chélateurs du fer sont disponibles dans les principaux hôpitaux prenant en charge cette maladie [57].



*Matériel et méthode*

En pratique courante, le diagnostic d'hémoglobinopathie repose sur des données biologiques associées aux données d'une fiche de renseignements à remplir à l'occasion d'une demande de l'étude de l'hémoglobine. Ces renseignements indispensables doivent être précis: origine géographique du patient et de ses ascendants, antécédents, clinique, résultats d'un hémogramme récent (Hb, VGM, TCMH.....) avec anomalies de taille, de forme ou de coloration des hématies, notion de transfusion ou de traitement martial. L'isolement, l'identification et le dosage des différentes hémoglobines normales et pathologiques reposent essentiellement sur des méthodes séparatives et cytochimiques.

Cependant, l'identification de mutants nécessite parfois des techniques plus complexes mises en œuvre dans des laboratoires spécialisés, phénotypiques ou génotypiques avec comparaison des comportements dans des conditions expérimentales différentes [39].

## **I-PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE**

Notre étude est prospective, étalée sur une période de 11 mois, du 15 septembre 2011 au 15 août 2012, dans un laboratoire privé d'analyse de biologie médicale installé à Casablanca. C'est un laboratoire sous-traitant des électrophorèses de l'hémoglobine par technique capillaire. Il reçoit des demandes de différentes régions du Maroc.

## **II-PATIENTS**

Sont inclus dans notre étude les patients présentant des anomalies qualitatives et / ou quantitatives à l'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine de différents âges, et différentes régions du Maroc.

### III-METHODE

#### 1) Prélèvement biologique :

##### 1-1/Prélèvement et conservation des échantillons

L'analyse est faite sur du sang frais, prélevé sur anticoagulant EDTA, selon la procédure utilisée pour tout test de laboratoire d'analyses cliniques.

Le sang est conservé au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

##### 1-2/Préparation des échantillons:

Le sang total est centrifugé à 5000 tours /min pendant 5 minutes, puis le plasma est éliminé. On garde le culot globulaire qui sera analysé par la suite.

#### 2) Technique d'analyse : Électrophorèse capillaire de l'hémoglobine

##### 2-1/ principe du test :

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBINE permet la séparation en milieu basique (pH 9,4) des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A<sub>2</sub>) et la détection des principales hémoglobines anormales (notamment S, C, E et D) par électrophorèse capillaire dans le système automatique CAPILLARYS 2 (Figure 19)



Figure 19 : CAPILLARYS 2 (Sebia)

Le système CAPILLARYS 2 permet de réaliser toutes les séquences de l'électrophorèse de l'hémoglobine jusqu'à l'obtention des profils pour l'analyse qualitative ou quantitative.

Ce système comprend une série de 8 capillaires parallèles en silice fondue, permettant 7 analyses simultanées. Sur ce système, l'injection dans les capillaires de l'échantillon dilué dans la solution hémolysante est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. Les hémoglobines, séparées dans les capillaires, sont détectées directement au niveau d'une cellule par spectrophotométrie d'absorbance à 415 nm, longueur d'onde d'absorption spécifique des hémoglobines.

Les capillaires sont lavés avant chaque analyse par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse.

Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies qualitatives et/ou quantitatives. La détection directe donne automatiquement une quantification relative précise de chaque fraction individualisée dont les hémoglobines présentant un intérêt particulier, telles que l'hémoglobine A<sub>2</sub> pour le diagnostic des  $\beta$  thalassémies. De plus, la bonne séparation des différentes fractions permet de confirmer l'identification des variants de l'hémoglobine.

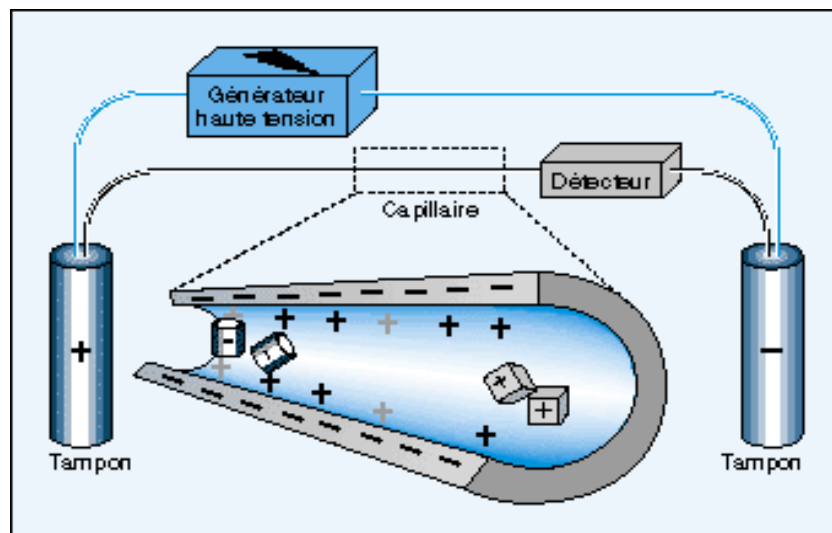


Figure 20 : Principe d'un système d'électrophorèse capillaire [58]

Avec le tampon utilisé à pH basique, l'ordre de migration des principales hémoglobines normales et anormales est le suivant, de la cathode vers l'anode :  $\delta A_2$  (variant d' $A_2$ ), C,  $A_2/O$ -Arab, E, S, D, G-Philadelphia, F, A, Hope, Bart, J, N-Baltimore et H. Il est à noter que l'anhydrase carbonique n'est pas détectée sur le profil électrophorétique des hémoglobines en électrophorèse capillaire, ce qui permet d'identifier certains variants de l'hémoglobine  $A_2$  dans sa zone de migration.

### **2-2/séquence des étapes de l'analyse**

- lecture des codes-barres des tubes primaires (jusqu'à 7) et du portoir ;
- hémolyse et dilution des culots globulaires;
- lavage des capillaires ;
- injection des échantillons hémolysés ;
- séparation et détection directe des hémoglobines dans les capillaires.

Les étapes manuelles sont les suivantes :

- mise en place des tubes primaires (débouchés) dans les portoirs en position 1 à 7 ;
- mise en place du tube de solution hémolysante en position 8 dans les portoirs ;
- mise en place d'une barrette neuve sur le portoir ;
- introduction dans le système CAPILLARYS 2 ;
- récupération des portoirs après analyse.

### **2-3/Traitement des données**

Dès la fin de l'analyse, la quantification relative des fractions est automatiquement effectuée et les profils peuvent être interprétés. Les pics d'hémoglobine A (Hb A), F (Hb F) et  $A_2$  (Hb  $A_2$ ) sont identifiés de façon automatique et le pic d'Hb A est positionné au centre de la fenêtre de reprise.

Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies.

Les positions potentielles de différents variants de l'hémoglobine (identifiées par les zones Z1 à Z15) sont repérées à l'écran et sur le compte-rendu résultats. **Le tableau VI** présente les variants connus pouvant être présents dans chaque zone.

**Tableau VI : les variants potentiels présents dans chaque zone.**

Zone	Hémoglobines / Hemoglobins (Hb)
Z1	Hb Santa Ana (chaîne libre alpha), Hb Mizuho (pic mineur), Hb $\delta A^2$ , Hb $\alpha A^2$ , Hb F-Hull, Hb T-Cambodia, variants de Hb A2 "Arya", de Hb A2 "Hasharon", de Hb A2 "Fort de France", de Hb A2 "Ottawa", de Hb A2 "Chad", de Hb A2 "G-Norfolk", de Hb A2 "Matsue-Oki", de Hb A2 "Stanleyville II", de Hb A2 "Montgomery", de Hb A2 "Winnipeg", de Hb A2 "Q-India", de Hb A2 « G-Pest», de Hb A2 "Memphis", de Hb A2 "Inkster", de Hb A2 "Chapel Hill" et de Hb A2 "Q-Thailand"
	<i>Hb Santa Ana (free alpha chain), Hb Mizuho (minor peak), Hb <math>\delta A^2</math>, Hb <math>\alpha A^2</math>, Hb F-Hull, Hb T-Cambodia, "Arya" Hb A2 variant, "Hasharon" Hb A2 variant, "Fort de France" Hb A2 variant, "Ottawa" Hb A2 variant, "Chad" Hb A2 variant, "G-Norfolk" Hb A2 variant, "Matsue-Oki" Hb A2 variant, "Stanleyville II" Hb A2 variant, "Montgomery" Hb A2 variant, "Winnipeg" Hb A2 variant, "Q-India" Hb A2 variant, "G-Pest" Hb A2 variant, "Memphis" Hb A2 variant, "Inkster" Hb A2 variant, "Chapel Hill" Hb A2 variant, "Q-Thailand" Hb A2 variant</i>
Z2	Hb C, Hb F-Texas, Hb Constant Spring, Hb C-Harlem (C-Georgetown), variant de Hb A2 "Setif", variant de Hb A2 "Bassett", variant de Hb A2 "Swan River", variant de Hb A2 "Manitoba I", variant de Hb A2 "Manitoba II"
	<i>Hb C, Hb F-Texas, Hb Constant Spring, Hb C-Harlem (C-Georgetown), "Setif" Hb A2 variant, "Bassett" Hb A2 variant, "Swan River" Hb A2 variant, "Manitoba I" Hb A2 variant, "Manitoba II" Hb A2 variant</i>
Z3	Hb A2, Hb O-Arab, Hb Chad (E-Keelung), Hb E-Saskatoon
	<i>Hb A2, Hb O-Arab, Hb Chad (E-Keelung), Hb E-Saskatoon</i>
Z4	Hb E, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb Agenogi, Hb G-Siriraj, Hb Santa Ana, Hb A2-Babinga, Hb M-Saskatoon (pic mineur), variant de Hb A2 "M-Iwate", Hb C dégradée
	<i>Hb E, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (minor peak), Hb Agenogi, Hb G-Siriraj, Hb Santa Ana, Hb A2-Babinga, Hb M-Saskatoon (minor peak), "M-Iwate" Hb A2 variant, denatured Hb C</i>
Z5	Hb S, Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Arya, Hb Hasharon (Sinai), Hb Handsworth, Hb Ottawa (Siam), Hb S-Antilles, Hb Fort de France, Hb Hamadan, Hb Montgomery, variant de Hb A2 "Lombard", variant de Hb A2 "Cemenelum", variant de Hb A2 "Jackson", Hb O-Arab dégradée
	<i>Hb S, Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Arya, Hb Hasharon (Sinai), Hb Handsworth, Hb Ottawa (Siam), Hb S-Antilles, Hb Fort de France, Hb Hamadan, Hb Montgomery, "Lombard" Hb A2 variant, "Cemenelum" Hb A2 variant, "Jackson" Hb A2 variant, denatured Hb O-Arab</i>
Z6	Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb Stanleyville II, Hb Osu Christiansborg, Hb Leiden, Hb G-Philadelphie, Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb G-Norfolk, Hb Matsue-Oki, Hb D-Ouled Rabah, Hb Lepore (Lepore-BW), Hb Muskegen, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb Summer Hill, Hb Q-India, Hb Q-Iran, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb Köln, Hb Fort Worth, Hb G-Taïpei, Hb Winnipeg, Hb G-Siriraj, Hb G-Pest, Hb D-Iran, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Inkster, Hb Setif, Hb Memphis, Hb P-Nilotic, Hb Willamette, variant de Hb A2 "J-Rajappen", variant de Hb A2 "J-Anatolia", variant de Hb A2 "J-Oxford", variant de Hb A2 "J-Broussais", variant de Hb A2 "J-Toronto", variant de Hb A2 "Mexico", variant de Hb A2 "J-Habana", variant de Hb A2 "J-Rovigo", Hb E dégradée
	<i>Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb Stanleyville II, Hb Osu Christiansborg, Hb Leiden, Hb G-Philadelphia, Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb G-Norfolk, Hb Matsue-Oki, Hb D-Ouled Rabah, Hb Lepore (Lepore-BW), Hb Muskegen, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (minor peak), Hb Summer Hill, Hb Q-India, Hb Q-Iran, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb Köln, Hb Fort Worth, Hb G-Taïpei, Hb Winnipeg, Hb G-Siriraj, Hb G-Pest, Hb D-Iran, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Inkster, Hb Setif, Hb Memphis, Hb P-Nilotic, Hb Willamette, "J-Rajappen" Hb A2 variant, "J-Anatolia" Hb A2 variant, "J-Oxford" Hb A2 variant, "J-Broussais" Hb A2 variant, "J-Toronto" Hb A2 variant, "Mexico" Hb A2 variant, "J-Habana" Hb A2 variant, "J-Rovigo" Hb A2 variant, denatured Hb E</i>
Z7	Hb F, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Bassett, Hb G-San José, Hb Richmond, Hb Barcelona, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Porto Alegre, Hb Swan River, Hb Presbyterian, Hb Burke, Hb Manitoba I, Hb Manitoba II, variant de Hb A2 "J-Paris-I", Hb S dégradée
	<i>Hb F, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Bassett, Hb G-San Jose, Hb Richmond, Hb Barcelona, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Porto Alegre, Hb Swan River, Hb Presbyterian, Hb Burke, Hb Manitoba I, Hb Manitoba II, "J-Paris-I" Hb A2 variant, denatured Hb S</i>
Z8	Hb F acétylée, Hb Hinsdale, Hb Alberta, Hb Kempsey, Hb Atlanta, Hb Athens-GA (Waco)
	<i>Acetylated Hb F, Hb Hinsdale, Hb Alberta, Hb Kempsey, Hb Atlanta, Hb Athens-GA (Waco)</i>
Z9	Hb A, Hb Gorwihl (Hinchingsbrooke), Hb Phnom Penh, Hb Silver Springs, Hb La Coruna, Hb Bougardirey-Mali, Hb Austin, Hb Buenos Aires (pic majeur), Hb Chicago, Hb Toulon, Hb Okayama, Hb Fontainebleau, Hb Raleigh, Hb Hekinan, Hb Mosella, Hb Dallas, Hb Aztec, Hb Little Rock, Hb Frankfurt, Hb Bethesda, Hb M-Boston (M-Osaka), Hb Brisbane (Great Lakes), Hb Mizuho, Hb Grange Blanche, Hb San Diego, Hb M-Saskatoon (pic majeur), Hb Malmö, Hb Minneapolis Laos, Hb Syracuse, Hb Camperdown
	<i>Hb A, Hb Gorwihl (Hinchingsbrooke), Hb Phnom Penh, Hb Silver Springs, Hb La Coruna, Hb Bougardirey-Mali, Hb Austin, Hb Buenos Aires (major peak), Hb Chicago, Hb Toulon, Hb Okayama, Hb Fontainebleau, Hb Raleigh, Hb Hekinan, Hb Mosella, Hb Dallas, Hb Aztec, Hb Little Rock, Hb Frankfurt, Hb Bethesda, Hb M-Boston (M-Osaka), Hb Brisbane (Great Lakes), Hb Mizuho, Hb Grange Blanche, Hb San Diego, Hb M-Saskatoon (major peak), Hb Malmö, Hb Minneapolis Laos, Hb Syracuse, Hb Camperdown</i>

**Tableau VI : Les variants potentiels présents dans chaque zone (suite).**

Z10	Hb Hope, Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi)
	<i>Hb Hope, Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi)</i>
Z11	Hb A dégradée, Hb Providence (pic X-Asn), Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb Kaohsiung (New York), Hb Fannin Lubbock, Hb Andrew Minneapolis, Hb Jackson, Hb Himeji, variant de Hb A2 "I (I-Texas)"
	<i>Denatured Hb A, Hb Providence (X-Asn peak), Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb Kaohsiung (New York), Hb Fannin Lubbock, Hb Andrew Minneapolis, Hb Jackson, Hb Himeji, "I (I-Texas)" Hb A2 variant</i>
Z12	Hb Bart, Hb Cemenelum, Hb J-Calabria (J-Bari), Hb Providence (pic X-Asp), Hb J-Rajappen, Hb Grady, Hb J-Anatolia, Hb J-Broussais (Tagawa-I), Hb J-Chicago, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb J-Toronto, Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Ube-2, Hb Mexico (J-Paris-II), Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Paris-I (J-Aljezur)
	<i>Hb Bart's, Hb Cemenelum, Hb J-Calabria (J-Bari), Hb Providence (X-Asp peak), Hb J-Rajappen, Hb Grady, Hb J-Anatolia, Hb J-Broussais (Tagawa-I), Hb J-Chicago, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb J-Toronto, Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Ube-2, Hb Mexico (J-Paris-II), Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Paris-I (J-Aljezur)</i>
Z13	Hb J-Rovigo, Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu)
	<i>Hb J-Rovigo, Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu)</i>
Z14	Hb N-Seattle
	<i>Hb N-Seattle</i>
Z15	Hb H, Hb I (I-Texas)
	<i>Hb H, Hb I (I-Texas)</i>

Lorsque le logiciel repère une fraction de l'hémoglobine dans une zone donnée, l'intitulé de cette zone est encadré.

Sur le profil électrophorétique présentant de l'hémoglobine C, les courbes des hémoglobines A<sub>2</sub> et C, calculées par déconvolution, sont redessinées et sont superposées à la courbe native.

Cette représentation permet la quantification de la fraction Hb A<sub>2</sub> en présence d'Hb C.

### 3) Collecte des données relatives aux patients

En cas d'anomalie décelée (qualitative et / ou quantitative) sur un profil électrophorétique, le laboratoire d'origine est contacté afin d'avoir les renseignements relatifs au patient.

Les informations demandées sont d'ordre :

- épidémiologiques : origine ethno-géographique, l'âge, le sexe des sujets, les antécédents familiaux et notion de consanguinité des parents.
- cliniques : présence d'une anémie, splénomégalie, nombre et dates des transfusions effectuées
- biologiques : hémogramme, examen morphologique des hématies sur frottis sanguin, bilan martiale, bilan d'hémolyse et les autres techniques d'explorations d'hémoglobinopathies utilisées.

Ces renseignements sont collectés à l'aide d'une fiche de recueil des données (ANNEXE: 1).



## I-RESULTATS DE L'ETUDE DE L'HB PAR ELECTROPHORESE CAPILLAIRE :

Durant la période de l'étude (11 mois), 997 électrophorèses d'hémoglobines ont été réalisées par système capillaire. Au total 140 anomalies ont été enregistrées soit une prévalence des hémoglobinopathies de 14%.

### 1) Les profils électrophorétiques normaux :

#### a. Chez l'adulte :

Chez l'adulte normal, la concentration relative (pourcentages) de chaque fraction d'hémoglobine détectée sur l'électrophorèse capillaire à 415nm est la suivante :

Hémoglobine A : comprise entre 96,8 et 97,8 %

Hémoglobine F : < 0,5 %

Hémoglobine A<sub>2</sub> : comprise entre 2,2 et 3,2 %

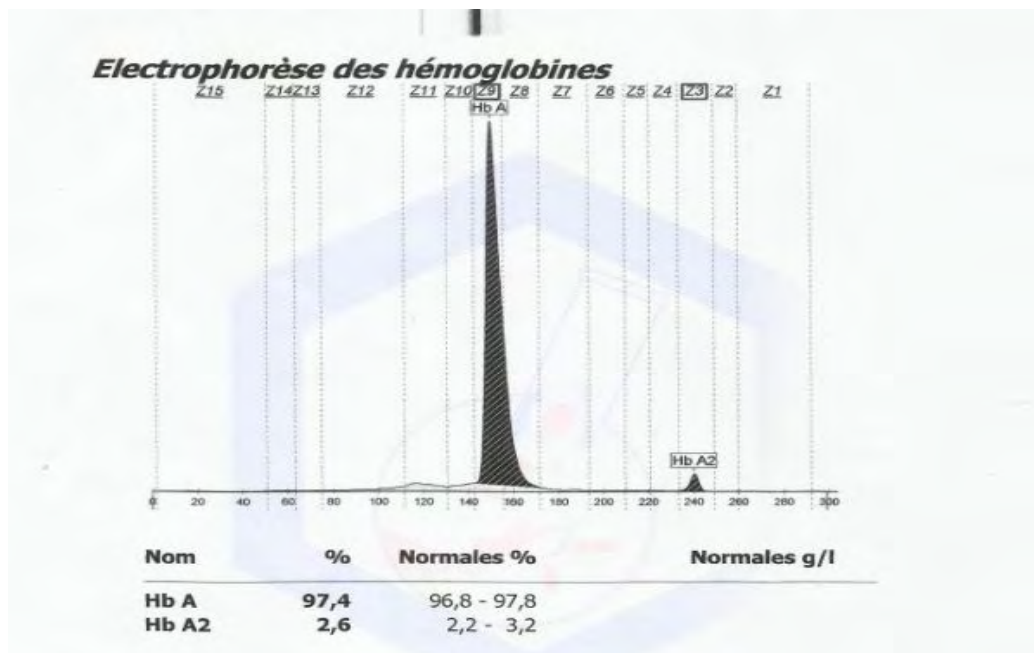


Figure 21 : profil électrophorétique normal chez un adulte

### b. Chez le nourrisson avant 6 mois :

L'Hb A devient majoritaire à partir de 3 mois, avec présence de l'Hb F. Le profil adulte est atteint entre 6 et 12 mois d'âge.

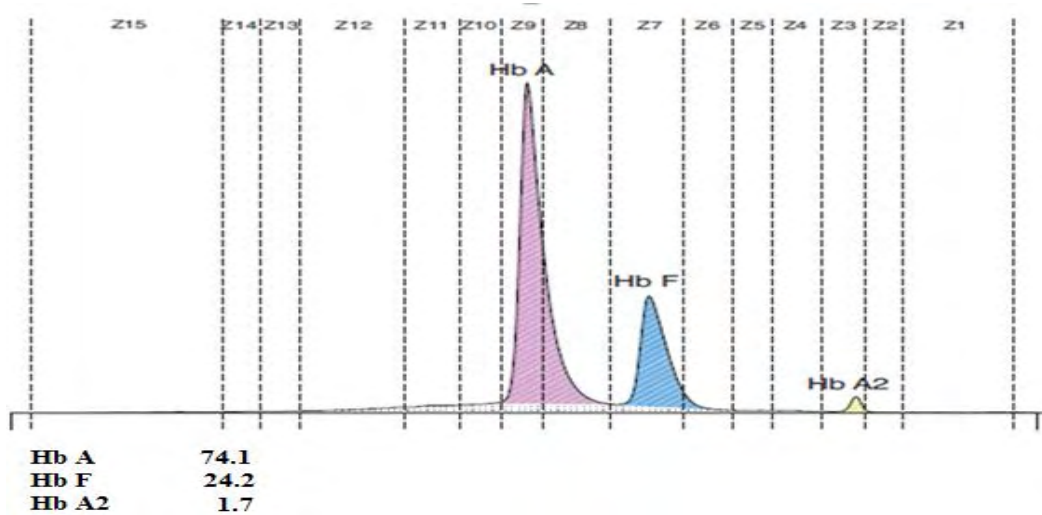


Figure 22 : profil électrophorétique obtenu chez un jeune enfant.

### c. Chez le NN :

À la naissance, le pourcentage d'Hb A est de 15 à 30%, tandis que l'hémoglobine fœtale représente 60 à 80% de l'hémoglobine du nouveau-né.

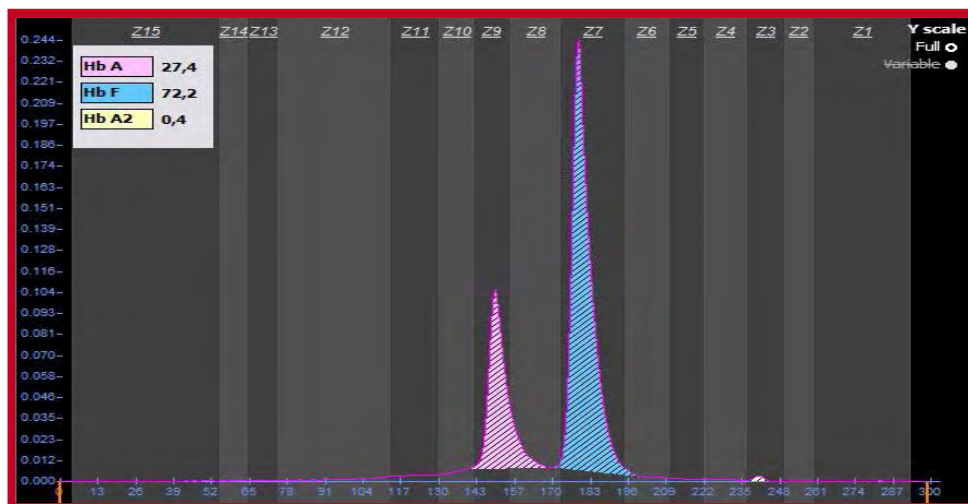


Figure 23 : profil électrophorétique d'un nouveau né de 3 semaines.

## 2) Répartition des cas d'Hémoglobinopathies :

### a. Les thalassémies :

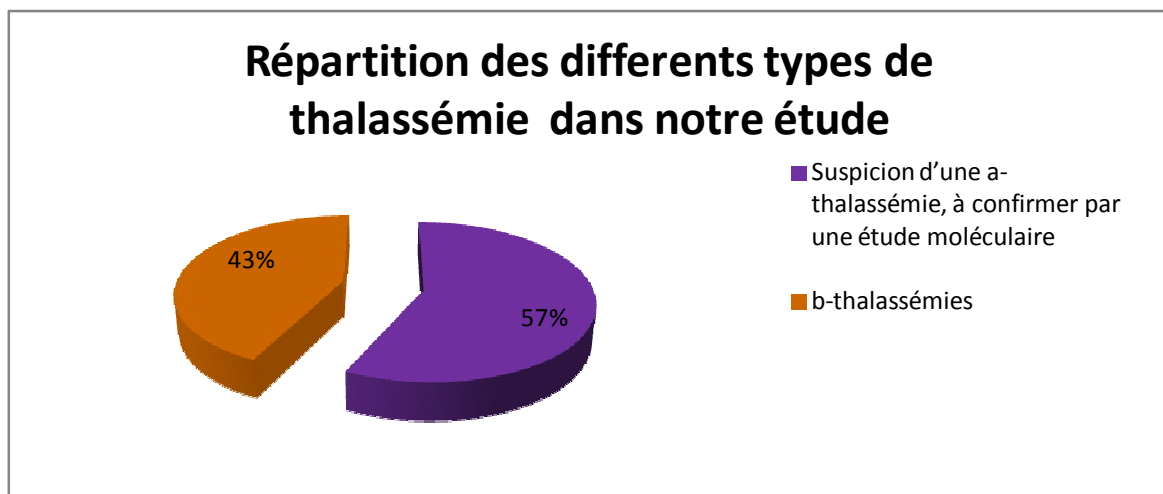
Parmi les 140 cas d'anomalies de l'hémoglobine diagnostiqués, 77 cas sont des thalassémies, représentant 55% de l'ensemble des hémoglobinopathies.

Ils sont répartis en 33 cas de  $\beta$ -thalassémies et 44 cas de suspicion d' $\alpha$ -thalassémie.

La répartition des différents types de thalassémie est représentée dans le **tableau VII**.

**Tableau VII** : répartition des différents types de thalassémie

Les différents types de thalassémie	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Suspicion d'une $\alpha$ -thalassémie, à confirmer par une étude moléculaire	44	57
$\beta$ -thalassémies	33	43
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100 %</b>



**Figure 24** : répartition des différents types de thalassémie.

### b. Les hémoglobinoses :

Dans notre étude, 50 cas d'hémoglobinoses ont été diagnostiqués représentant ainsi 36% de l'ensemble des hémoglobinopathies. Elles sont subdivisées en 5 types : hémoglobinoase S (28 cas), hémoglobinoase C (13 cas), hétérozygote composite S/C (3 cas), hémoglobinoase O 'Arabe (4 cas) et hémoglobinoase J-X (2cas).

**Tableau VIII** : répartition des différents types d'hémoglobinoses trouvés dans l'échantillonnage.

Types d'hémoglobinoses trouvées dans l'échantillonnage	Nombre de cas	Pourcentage en %
Hémoglobinoase S	31	62
Hémoglobinoase C	13	26
Hémoglobine O 'Arabe	4	8
Hémoglobine J-X	2	4
total	50	100

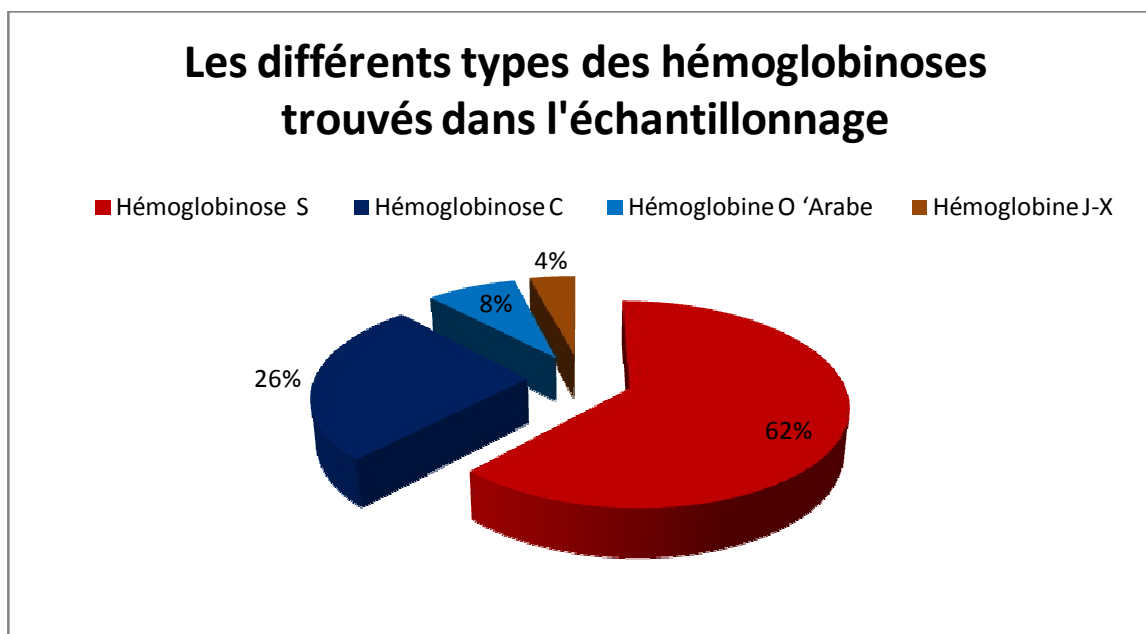


Figure 25 : prévalence des différents types d'hémoglobinoses trouvée.

### c. Augmentation de l'hémoglobine F :

Durant notre étude, nous avons noté l'existence de 13 tracés électrophorétiques qui montrent la présence l'Hb F. représentant ainsi 9 % de l'ensemble des hémoglobinopathies.

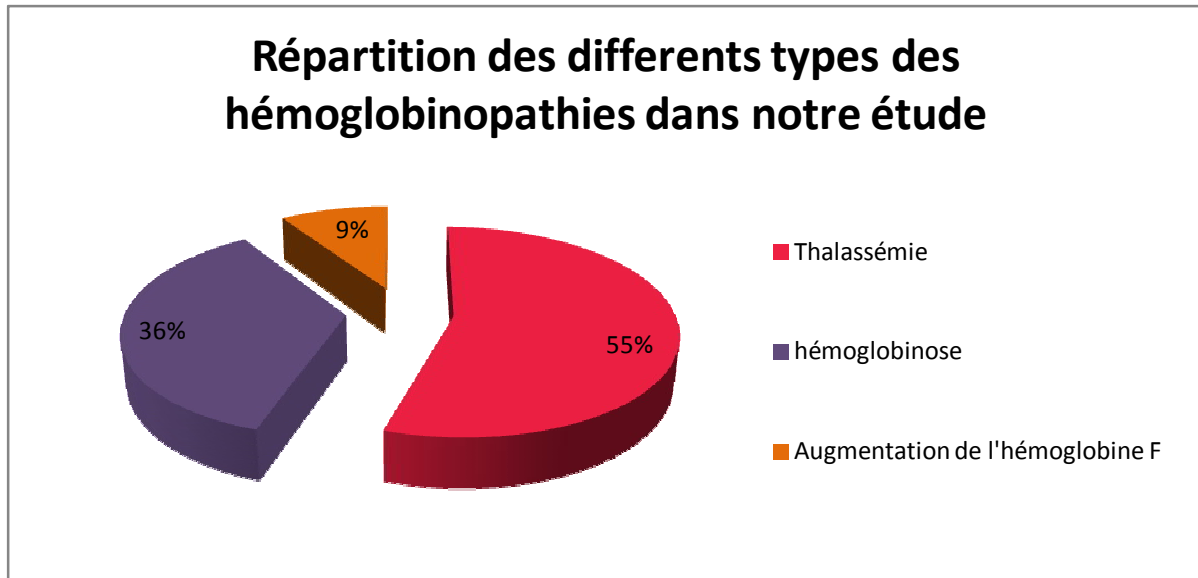


Figure 26 : répartition des différents types des hémoglobinopathies dans notre série.

## II-ANALYSE DES RESULTATS SUR LE PLAN DEMOGRAPHIQUE:

### 1) Répartition des hémoglobinopathies selon le sexe :

Notre cohorte de patients est composée de 81 femmes et de 59 hommes, un sexe ratio F/M de l'ordre de 1,37, de différents âges.

La répartition des différentes classes d'hémoglobinopathies selon le sexe est indiquée dans le tableau IX et illustrée par la figure 24.

**Tableau IX:** répartition des différents types d'hémoglobinopathies selon le sexe (n=140)

Types d'hémoglobinopathies	Femmes	Hommes
$\beta$ -thalassémies	18	15
Suspicion d'alpha thalassémie	28	16
Hémoglobinoses S	16	12
Hémoglobinoses C	7	6
hétérozygote composite S/C	1	2
Hb O' Arabe	2	2
Hb J-X	2	0
Augmentation de l'Hb F	7	6
Total	81	59
pourcentage	58%	42%

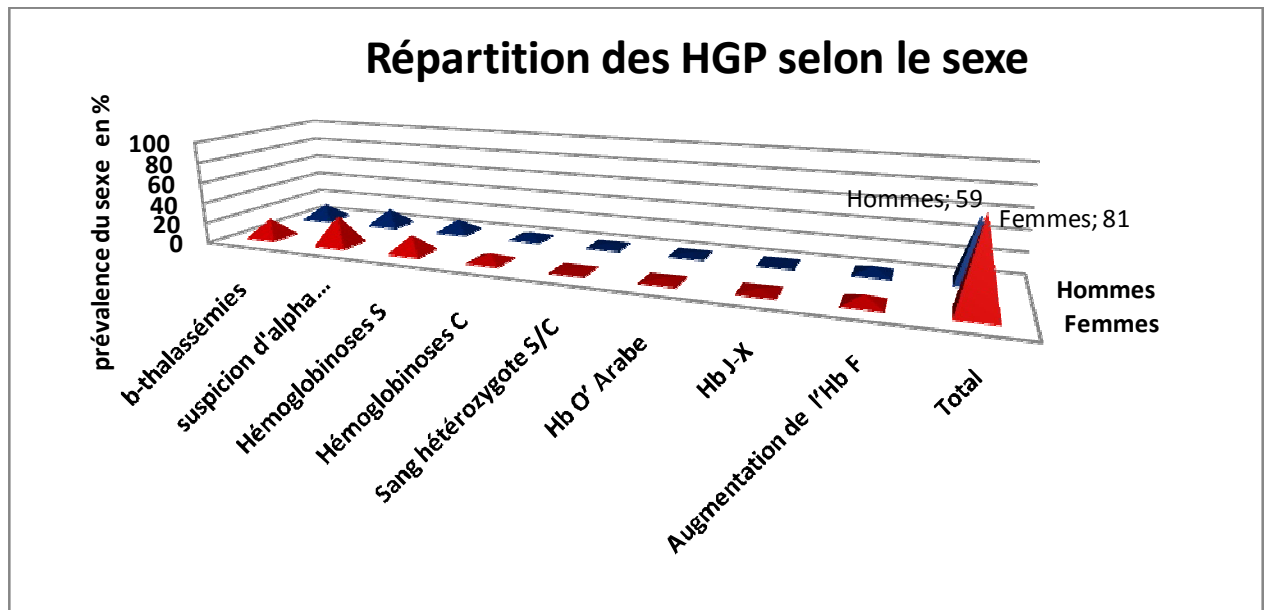


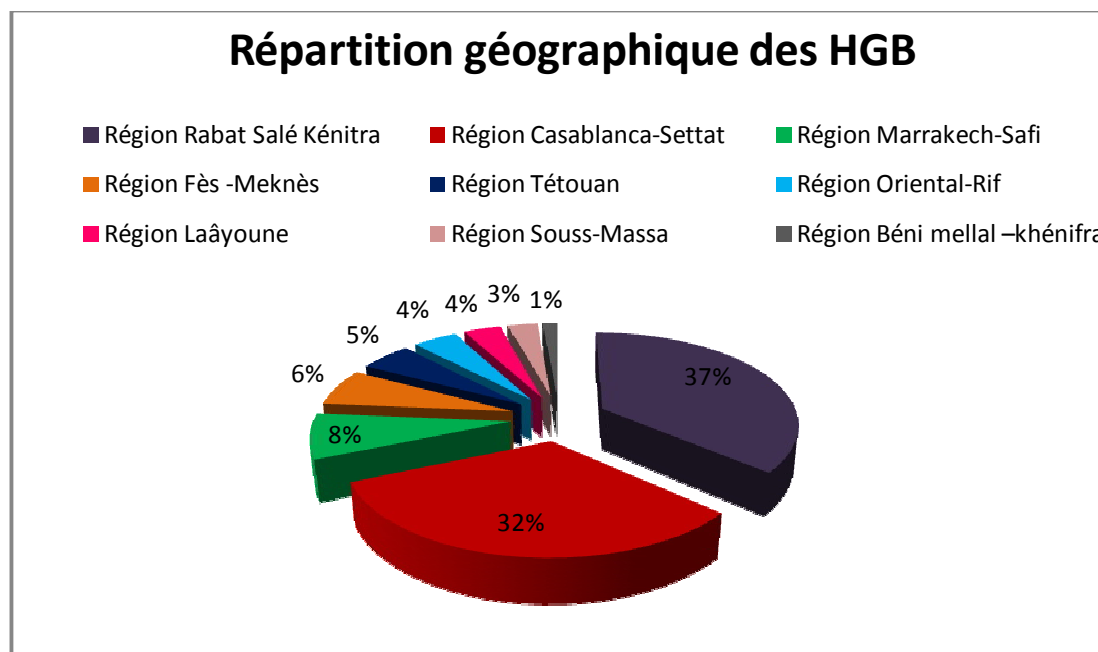
Figure 27 : répartition des différentes classes d'hémoglobinopathies selon le sexe.

## 2) Répartition des hémoglobinopathies par région du Maroc

L'origine géographique des cas enregistrés est très diversifiée (tableau 10). Elle concerne presque toutes les régions du Maroc : Kenitra, Salé, Marrakech, Tétouan, Oujda, Berrechid, Laâyoune, Mohammedia, Agadir, Fès, Kalaâ Sgharna, Settat, El jadida, Essaouira, Meknès, khouribga, avec une prédominance de l'axe Rabat – Casablanca.

**Tableau X : répartition des hémoglobinopathies par région du Maroc.**

	Région Rabat Salé Kénitra	Région Casablanca- Settat	Région Marrakech- Safi	Région Fès - Meknès	Région Tétouan	Région Oriental- Rif	Région Laâyoune	Région Souss- Massa	Région Béni mellal –khénifra
Nombre de cas d'HGP	51	45	11	9	7	6	5	4	2
pourcentage en %	37%	32%	8%	6%	5%	4%	4%	3%	1%

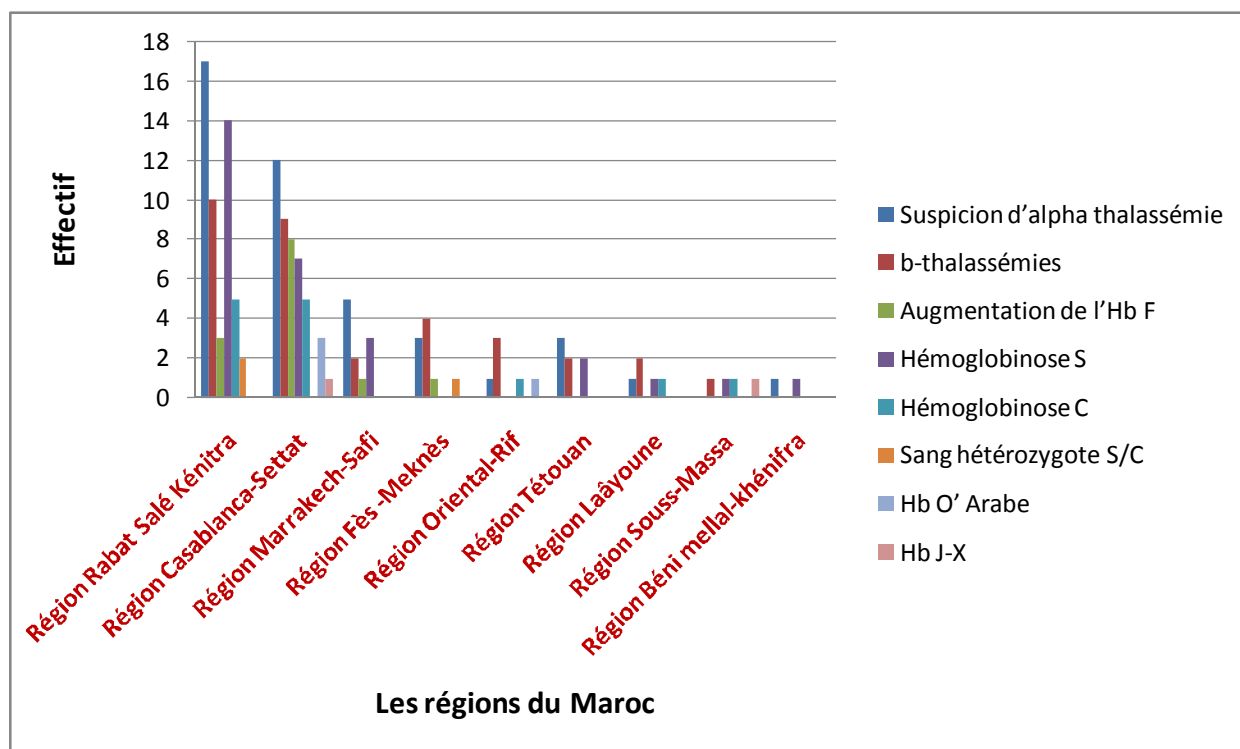


**Figure 28: répartition géographique des hémoglobinopathies au Maroc.**

La distribution géographique des différentes hémoglobinopathies enregistrées est représentée par le tableau XI.

**Tableau XI : répartition des hémoglobinopathies de notre série selon les régions.**

	Région Rabat Salé Kénitra	Région Casablanca- Settat	Région Marrakech- Safi	Région Fès -Meknès	Région Tétouan	Région Oriental- Rif	Région Laâyoune	Région Souss- Massa	Région Béni mellal -khénifra
Suspicion d' $\alpha$ thalassémies	17	12	5	3	3	1	1	0	1
$\beta$ -thalassémies	10	9	2	4	2	3	2	1	0
Augmentation de l'Hb F	3	8	1	1	0	0	0	0	0
Hémoglobinoses S	14	7	3	0	2	0	1	1	1
Hémoglobinoses C	5	5	0	0	0	1	1	1	0
Hb S/C	2	0	0	1	0	0	0	0	0
Hb O' Arabe	0	3	0	0	0	1	0	0	0
Hb J-X	0	1	0	0	0	0	0	1	0
<b>Totale</b>	<b>51</b>	<b>45</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>



**Figure 29 : diagramme représentant la répartition géographique des différents types d'hémoglobinopathie.**

### III-RESULTATS DE L'ETUDE PHENOTYPIQUE DE L'HB

#### 1) Les thalassémies :

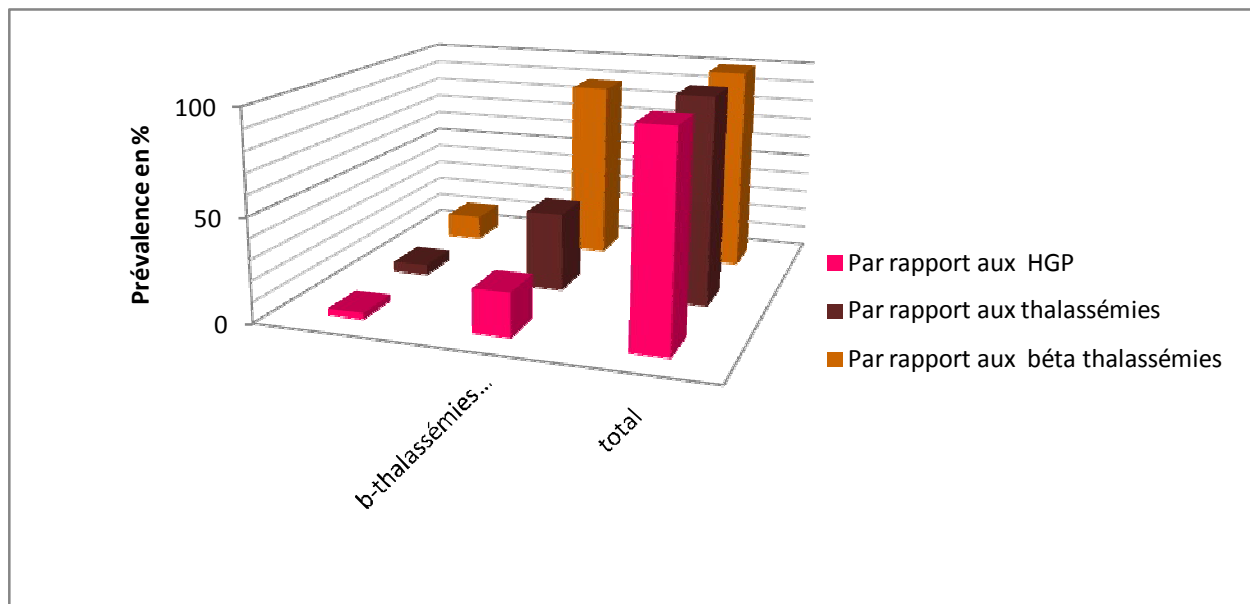
##### 1-1 / Les $\beta$ -thalassémies

##### a/ Les $\beta$ -thalassémies dans notre cohorte :

Trente trois cas de  $\beta$ -thalassémies ont été diagnostiqués, constituant ainsi **24%** de l'ensemble des hémoglobinopathies et **43%** des thalassémies. Ils sont répartis en :  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes (**88%**) et  $\beta^+/\beta^+$ -thalassémies (**12%**).

**Tableau XII:** répartition des différents types de  $\beta$ -thalassémie trouvés dans l'échantillonnage

Les différents phénotypes de bêta-thalassémies trouvés	Nombre de cas	Prévalence par rapport à l'ensemble des HGP en (%) N=140	Prévalence par rapport aux thalassémies en (%) N=77	Prévalence par rapport aux $\beta$ -thalassémies (%) N=33
$\beta$ -thalassémies hétérozygotes	29	21	38	88
$\beta$ -thalassémies intermédiaires ( $\beta^+/\beta^+$ )	4	3	5	12
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>24</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

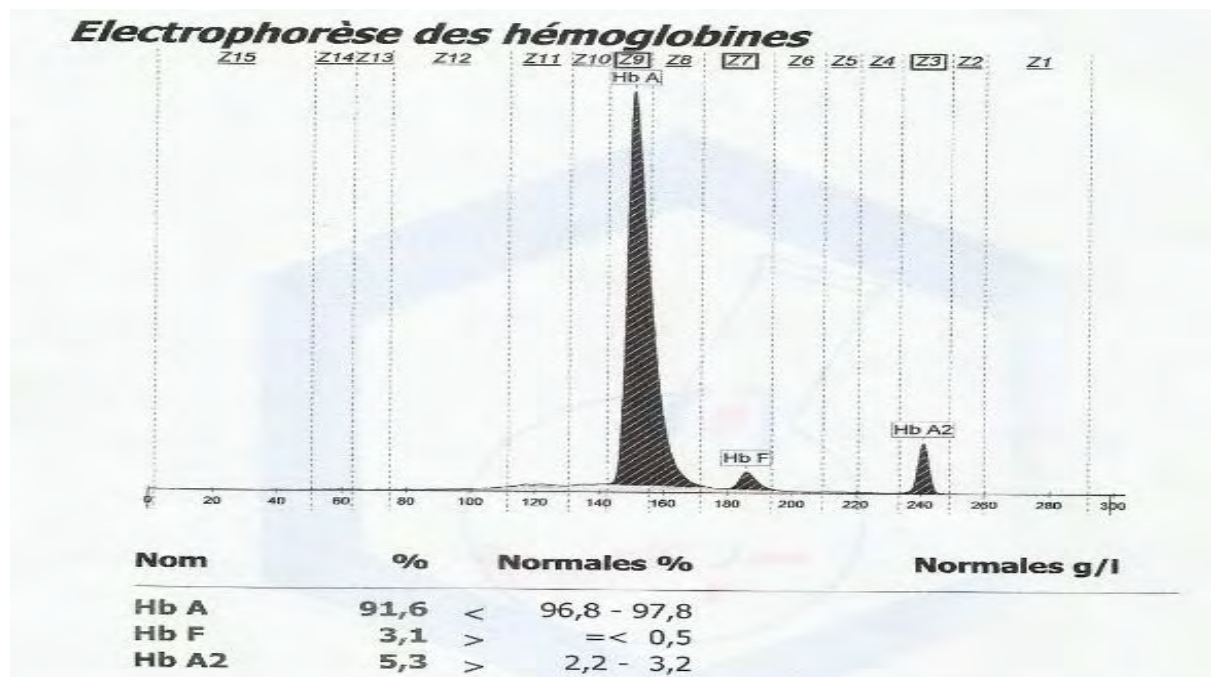


**Figure 30 :** répartition des différents types de bêta thalassémie.

### *b/ Caractéristiques électrophorétiques :*

Elles sont caractérisées par la diminution ou l'arrêt de synthèse des chaînes  $\beta$ . La synthèse de l'hémoglobine A ( $\alpha_2, \beta_2$ ) est, soit diminuée ou arrêtée. Les pourcentages des hémoglobines F et A<sub>2</sub> sont augmentés. La technique CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) permet, à partir des valeurs des différentes fractions d'hémoglobine, de détecter les cas de bêta thalassémie homozygote et hétérozygote.

#### - $\beta$ -thalassémies hétérozygotes



**Figure 31: tracé électrophorétique d'une bêta thalassémie hétérozygote**

Le profil des  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes est caractérisé par une augmentation de l'Hb A<sub>2</sub> (> 3,3%), généralement entre 4 à 6 % et une Hb F qui peut être normale ou peu augmentée (2 à 7%) dans 30 à 50% des cas.

### - $\beta$ -thalassémies homozygotes

Au cours des  $\beta$ -thalassémies homozygotes, la classification dépend de la synthèse diminuée des chaînes  $\beta$  ( $\beta^+$ ) ou supprimée ( $\beta^0$ ). La distinction entre les thalassémies de forme majeurs ou intermédiaires n'est possible qu'après plusieurs mois de vie, après que l'Hb F ne masque plus l'anomalie de synthèse de l'Hb A.

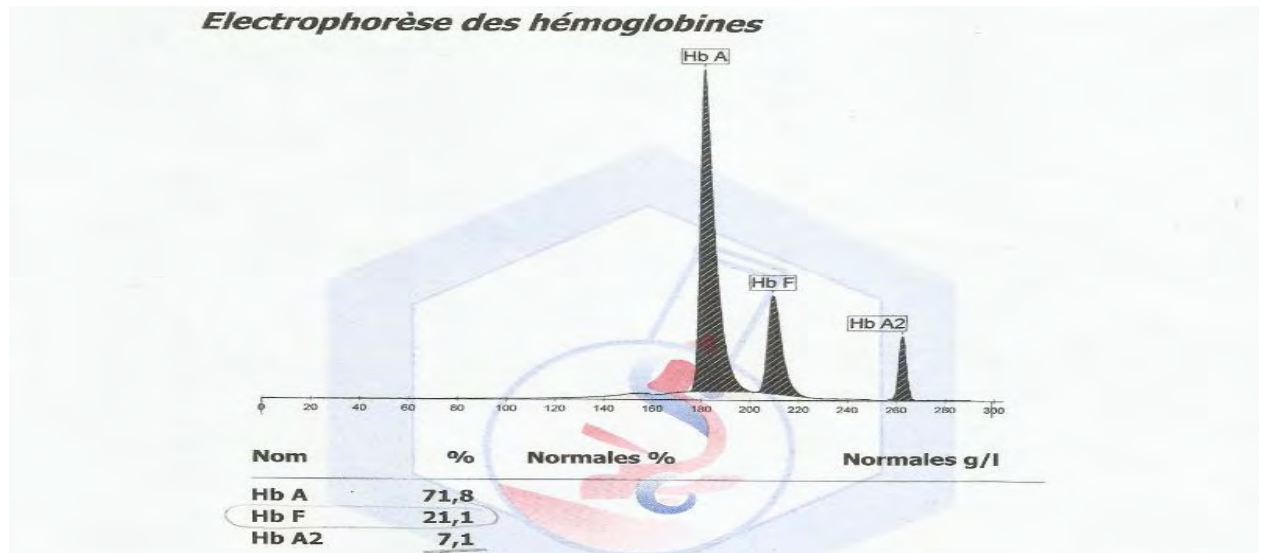
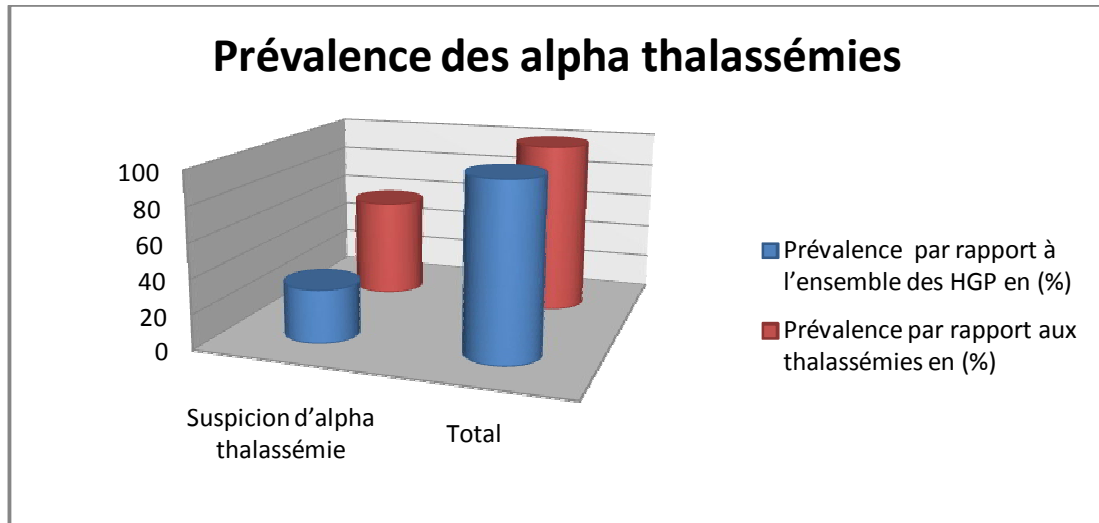


Figure 32: profil électrophorétique d'une bêta + thalassémie.

### 1-2/Suspicion d'alpha thalassémie

#### a/ Alpha thalassémies suspectées :

Dans notre étude, nous avons enregistré **44** cas alpha thalassémies suspectées (en cas d'une diminution d'Hb A<sub>2</sub>, présence d'une microcytose et carence martiale), soit un pourcentage de **31%** par rapport à l'ensemble des hémoglobinopathies et de **57%** par rapport aux thalassémies.



**Figure 33 : prévalence des alpha thalassémies suspectées.**

**Tableau XIII : prévalence des alpha thalassémies suspectées**

<b>Alpha thalassémie</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP N= 140</b>	<b>pourcentage par rapport aux thalassémies N= 77</b>
<b>Suspicion d'alpha thalassémie</b>	44	31	<b>57</b>

### *b/ Caractéristiques électrophorétiques :*

Elles sont caractérisées par la diminution de synthèse des chaînes  $\alpha$ , affectant par conséquent la synthèse des 3 hémoglobines physiologiques.

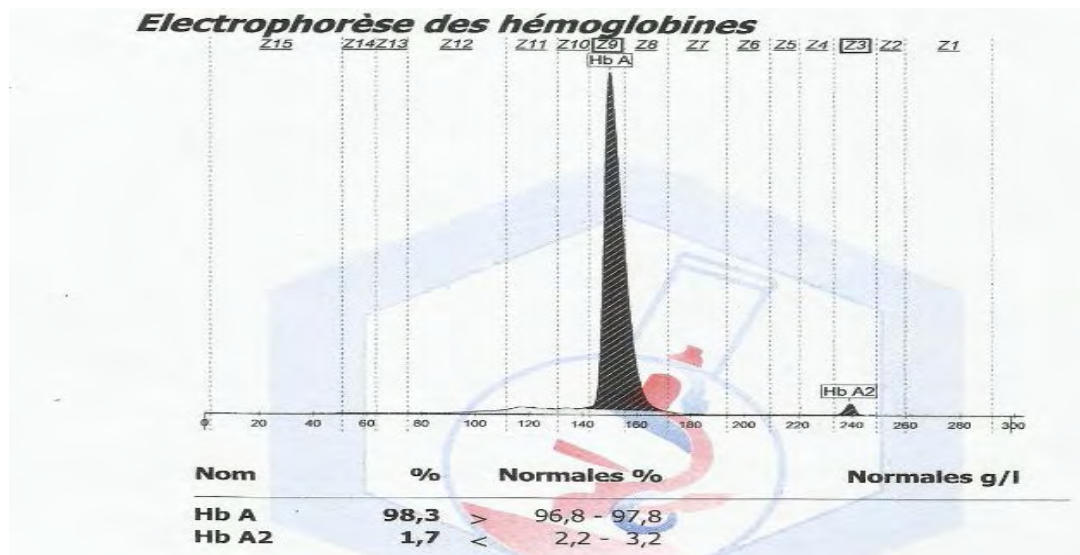


Figure 34 : tracé électrophorétique d'une alpha thalassémie suspectée.

## 2) Les hémoglobinoses :

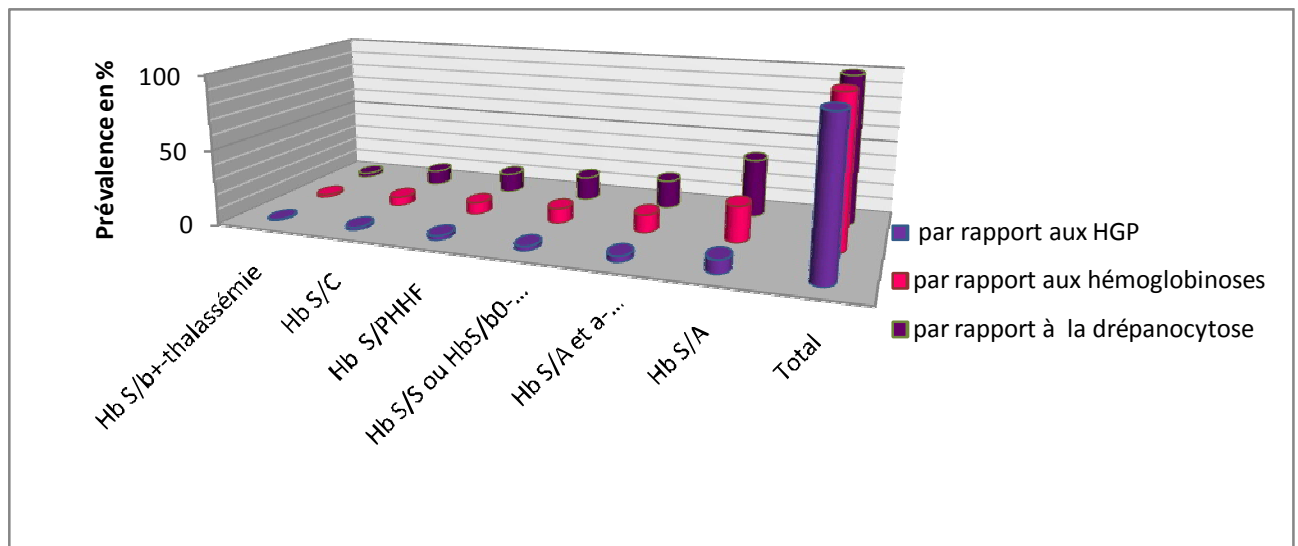
### 2-1/Hémoglobinoase S

#### *a/ Les cas de l'hémoglobinoase S enregistrés lors de notre étude*

Trente et un cas d'hémoglobinoase S ont été enregistrés, soit une prévalence de **22%** par rapport à l'ensemble des hémoglobinopathies, et **62%** par rapport à l'ensemble des hémoglobinoses. Ces cas d'hémoglobinoase S sont répartis en : Drépanocytose hétérozygote (**39%**), hémoglobinoase S hétérozygote associée à une alpha-thalassémie (**19%**), hémoglobinoase S homozygote ou bien hétérozygotie composite S/bêta<sup>0</sup>-thalassémie (**16%**), hétérozygotie composite S/PHHF (**13%**), hétérozygotie composite S/C (**10%**), enfin hétérozygotie composite S/bêta<sup>+</sup>thalassémie (**3%**).

**Tableau XIV : classification des principaux phénotypes de la drépanocytose trouvés chez nos patients.**

Les types de drépanocytose	Effectif	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N=140	Pourcentage par rapport à l'ensemble des hémoglobinoses N= 50	Pourcentage par rapport à l'hémoglobine S (%) N=31
Hb S hétérozygotes	12	9	24	39
Hb S hétérozygotes et $\alpha$ -thalassémies associées	6	4	12	19
Hb S homozygotes ou bien hétérozygoties composites S/ $\beta^0$ -thalassémies	5	3	10	16
Hétérozygoties composites S/PHHF	4	3	8	13
Hétérozygotie composite S/C	3	2	6	10
Hétérozygotie composite S/ $\beta^+$ -thalassémie	1	1	2	3
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

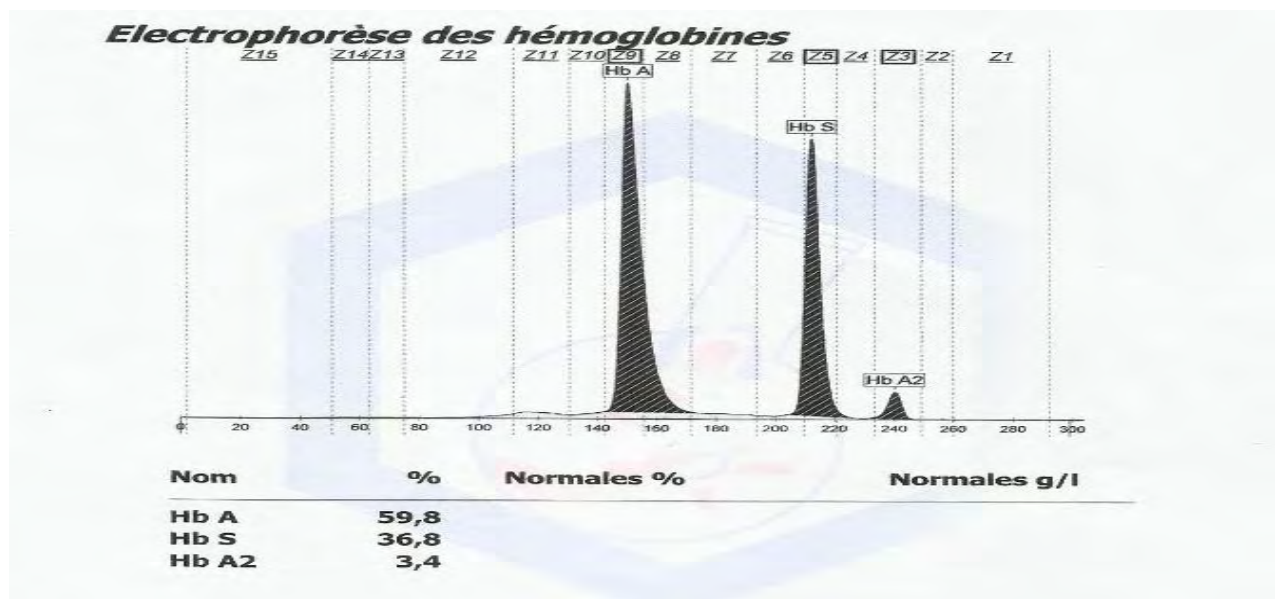


**Figure 35 : répartition des phénotypes de la drépanocytose chez les patients atteints des hémoglobinopathies**

### *b/Caractéristiques électrophorétiques*

Dans la technique CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E), en tampon alcalin, l'hémoglobine S migre entre les fractions A et A<sub>2</sub>, à environ 1/3 de la distance A - A<sub>2</sub>, du côté A<sub>2</sub>.

#### **-Drépanocytose hétérozygote :**



**Figure 36 : tracé électrophorétique d'une hémoglobinose S hétérozygote**

L'Hb S représente une fraction de l'ordre de 35 à 40% de l'hémoglobine totale. Le taux l'Hb A peut atteindre 60 à 65%, tandis que le taux d'Hb A<sub>2</sub> est variable car le dosage de l'Hb A<sub>2</sub> peut être l'objet d'une contamination par des fractions dérivées de l'Hb S.

- S hétérozygotes et  $\alpha$ -thalassémies associées :

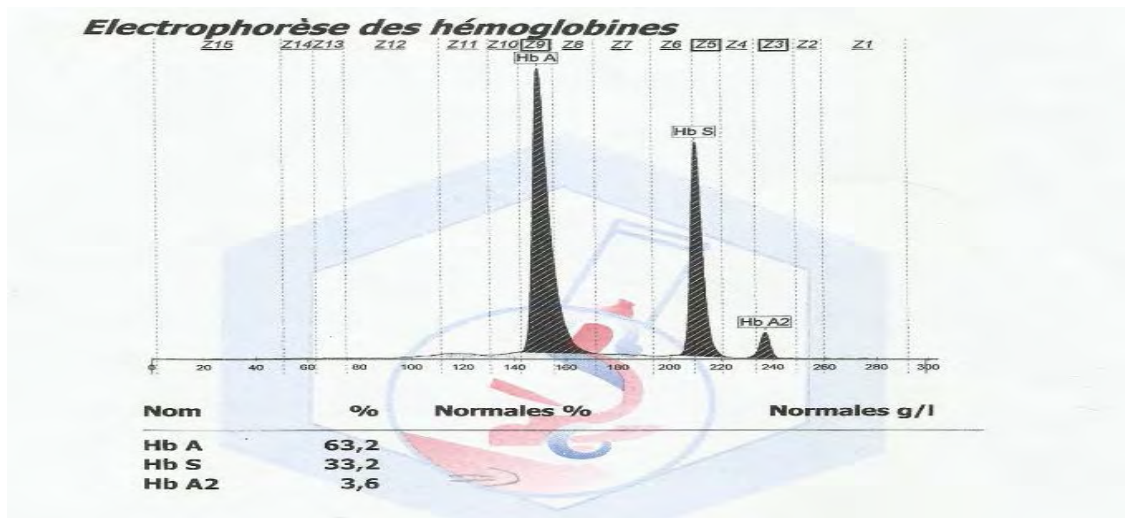


Figure 37: électrophorèse d' Hb S hétérozygotes associée avec une  $\alpha$ -thalassémies

Cette association est caractérisée par une diminution du taux de l'Hb S en fonction du nombre de gènes  $\alpha$  délétés : un seul gène  $\alpha$  délété, le taux de l'Hb S se situe entre 30 à 35% deux gènes  $\alpha$  délétés, le taux de l'Hb S est inférieur à 30%.

-Hétérozygoties composites S/PHHF

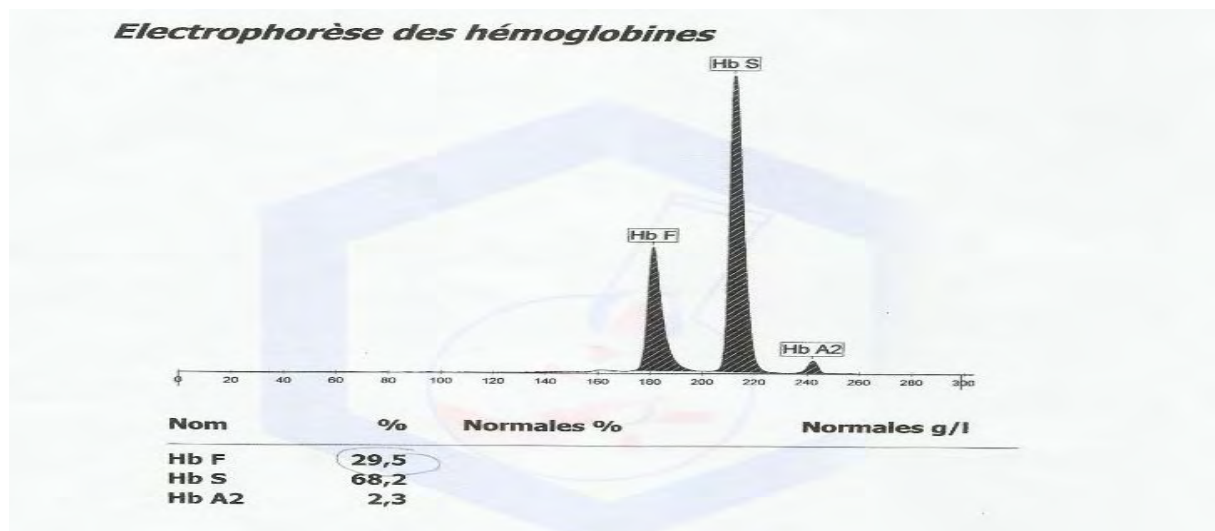
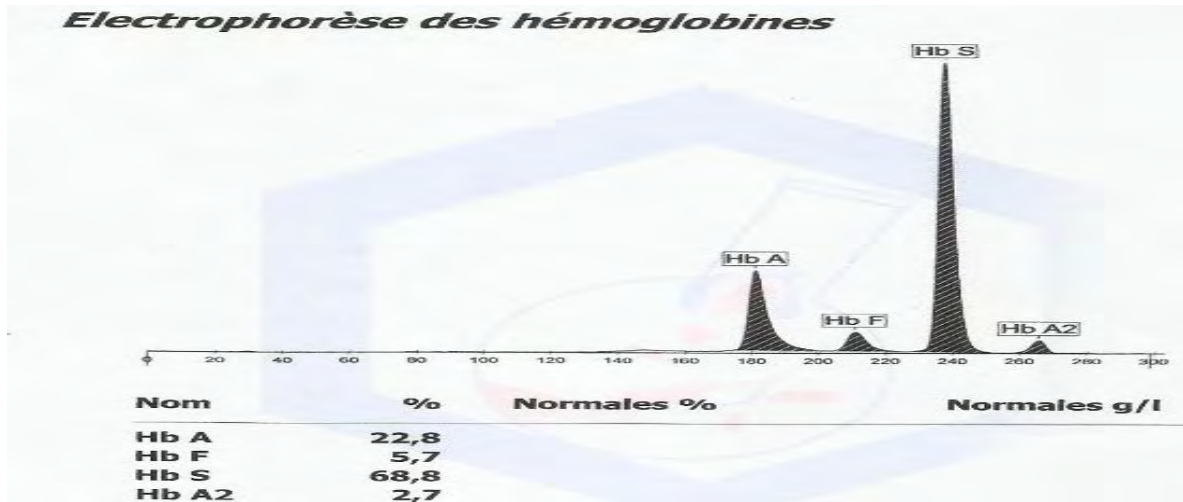


Figure 38: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite S/PHHF.

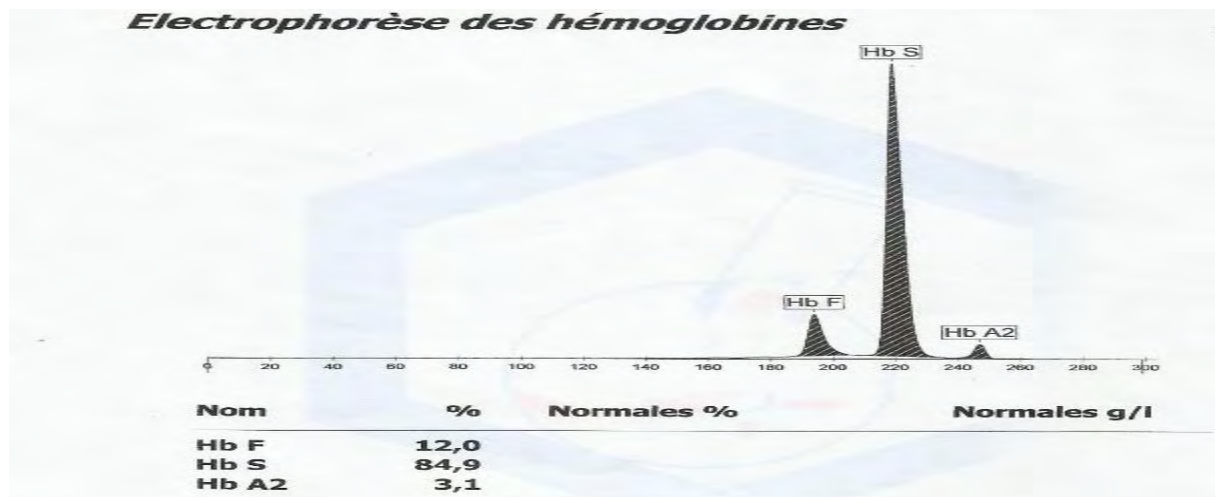
L'Hb S est de l'ordre de 70%, avec présence de l'Hb F à un taux qui varie de 15 à 35%.

- **Hétérozygotie composite  $S/\beta^+$ -thalassémie :** le taux de l'hémoglobine A varie de 1 à 25%, l'Hb F entre 5-15% et celui de l'Hb S se situe entre 55 à 90%.



**Figure 39: électrophorèse des hémoglobines chez un patient avec hétérozygotie composite  $S/\beta^+$  thalassémie**

- Hémoglobinose S homozygote ou bien hétérozygotie composite  $S/\beta^0$ -thalassémie:



**Figure 40: tracé électrophorétique d'une hémoglobinose S homozygote ou bêta-zéro-thalasso-drépanocytose.**

On observe une absence de l'Hb A, l'Hb S est nettement majoritaire en moyenne entre 80 et 95% et elle est en général associée à une bande d'Hb F (5-20%).

### -Hétérozygotie composite S/C

Leur profil est caractérisé par la présence conjointe de l'Hb S et Hb C.

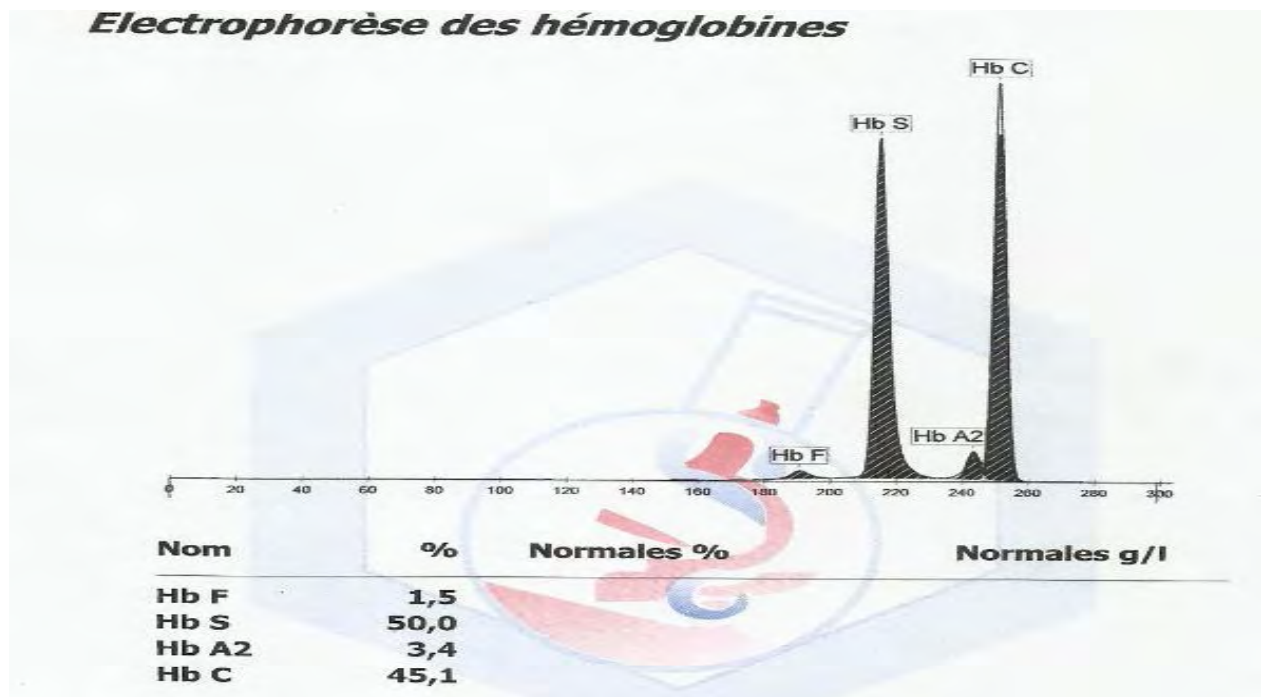


Figure 41: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite S/C.

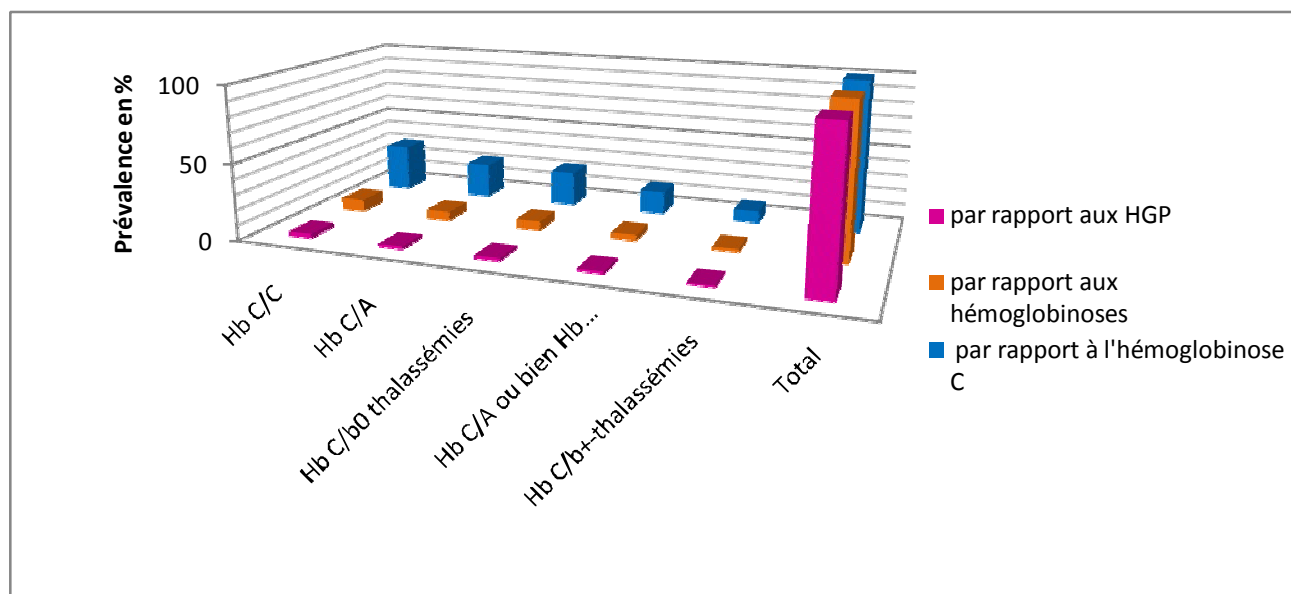
## 2-2/L'hémoglobine C

### a/ Hémoglobine C dans notre échantillonnage :

13 cas d'hémoglobine C ont été enregistrés, soit un pourcentage de **9,5%** par rapport à l'ensemble des hémoglobinopathies, et de **26%** par rapport à l'ensemble des hémoglobines. Ces cas sont répartis en Cinq phénotypes avec : hémoglobine C homozygote (**31%**), hémoglobine C hétérozygote (**23%**) hétérozygotie composite C/ $\beta^0$ -thalassémie (**23%**), d'Hb C hétérozygote ou Hb C hétérozygote associée à une alpha-thalassémie (**15%**) et hétérozygotie composite C/ $\beta^+$ -thalassémie (**8%**).

**Tableau XV : les différentes formes de l'hémoglobine C**

Types d'hémoglobines C trouvées dans l'échantillonnage	Nombre de malade	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N= 140	Pourcentage par rapport à l'ensemble des hémoglobines N= 50	Pourcentage par rapport au Hb C en % N=13
Hémoglobines C homozygotes	4	3	8	31
Hémoglobines C hétérozygotes	3	2	6	23
Hétérozygoties composites C/ $\beta^0$ thalassémies	3	2	6	23
Hémoglobine C hétérozygote ou bien hémoglobine C hétérozygote et $\alpha$ -thalassémie associées	2	1,5	4	15
Hétérozygoties composites C/ $\beta^+$ -thalassémies	1	1	2	8
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>9,5</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

**Figure 42 : répartition des différentes formes de l'hémoglobine C.**

### b/ Les caractéristiques électrophorétiques

Sa charge négative globale est donc diminuée au pH de l'analyse, fait migrer Hb C plus rapidement que les hémoglobines A, F et S, dont elle est partiellement séparée, ce qui améliore nettement le diagnostic médical.

**-L'hémoglobine C hétérozygotes** : le taux de l'Hb A varie entre 60 à 65 %, celui de l'Hb C entre 35 à 45 %.

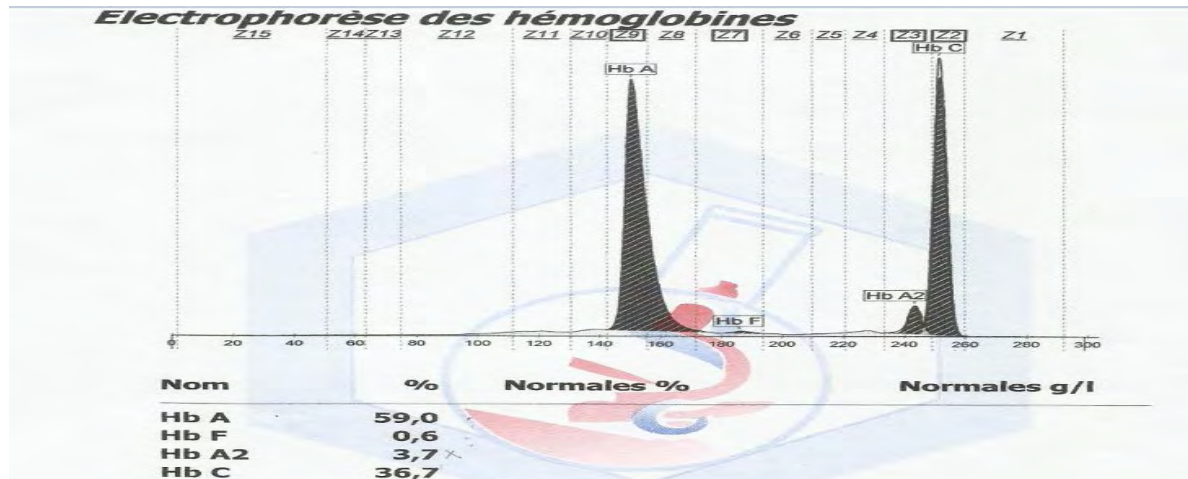


Figure 43 : profil électrophorétique d'une hémoglobine C hétérozygote.

**-Hémoglobine C hétérozygote associée à une  $\alpha$ -thalassémie :**

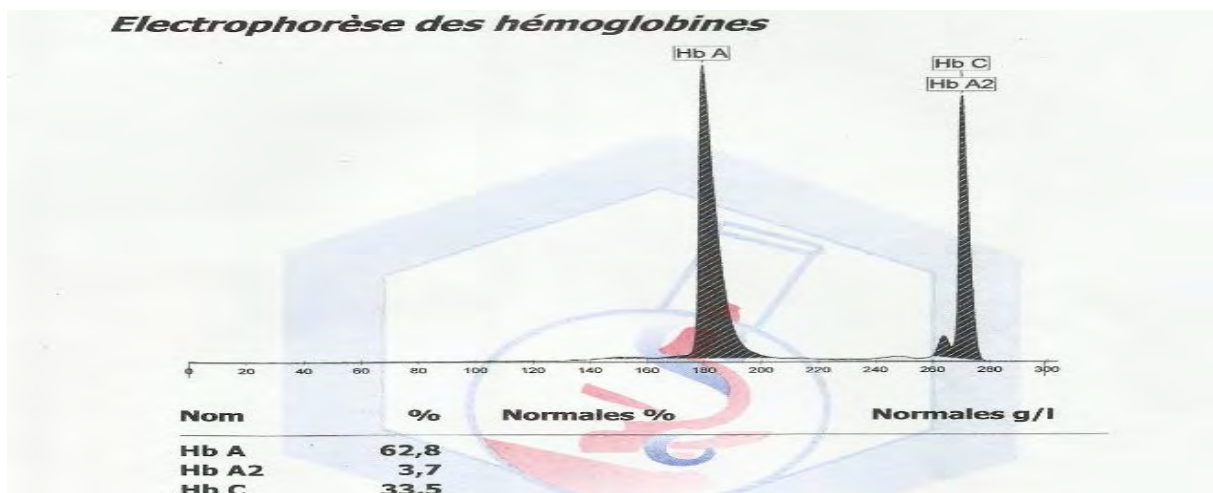


Figure 44: tracé électrophorétique d'une hémoglobine C hétérozygote probablement associée à une  $\alpha$ -thalassémie.

En cas d'association d'hémoglobine C et d' $\alpha$ -thalassémie, le taux de l'Hb C est inférieur à 35%. En fonction du nombre de gènes  $\alpha$  délétés, il est entre 30 et 35% si un seul gène  $\alpha$  délété, et entre 25 à 30% si deux gènes  $\alpha$  délétés.

#### -Hétérozygotie composite C/ $\beta^0$ -thalassémie

L'électrophorèse de l'hémoglobine révèle :

- en cas d'hétérozygotie composite C/ $\beta^0$ -thalassémie : le taux d'Hb A est de 0%, celui de l'HbC est supérieur à 90% avec une Hb F entre 2 et 10%.

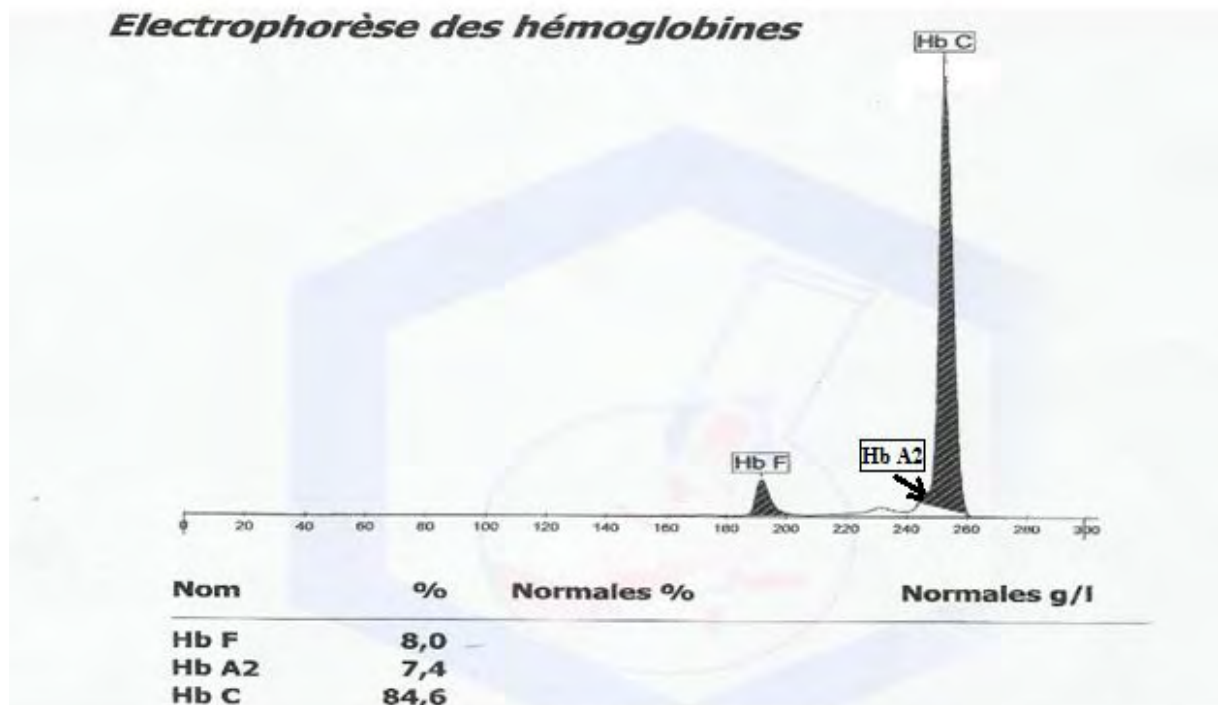


Figure 45: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite C/ $\beta^0$ -thalassémie

• en cas d'hétérozygotie composite C/ $\beta^+$ -thalassémie : l'Hb A est entre 20 et 30%, alors que le taux d'Hb C est entre 60 et 80%.

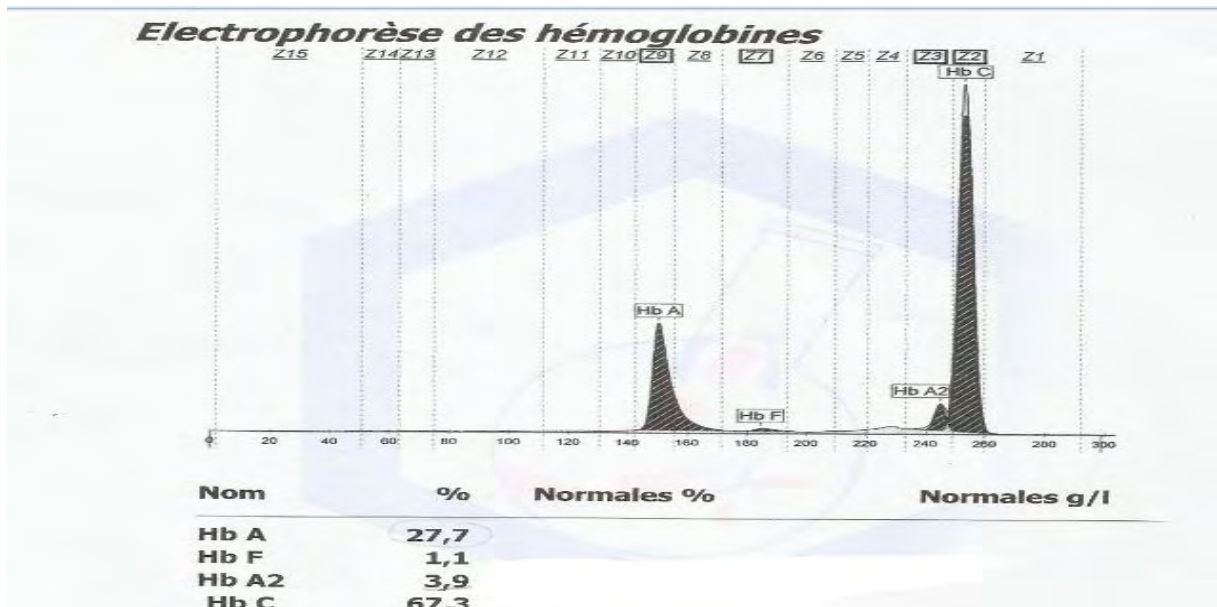


Figure 46: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite C/ $\beta^+$ -thalassémie

-L'hémoglobinosose C homozygote : présence exclusive d'Hb C à un taux supérieur à 90%.

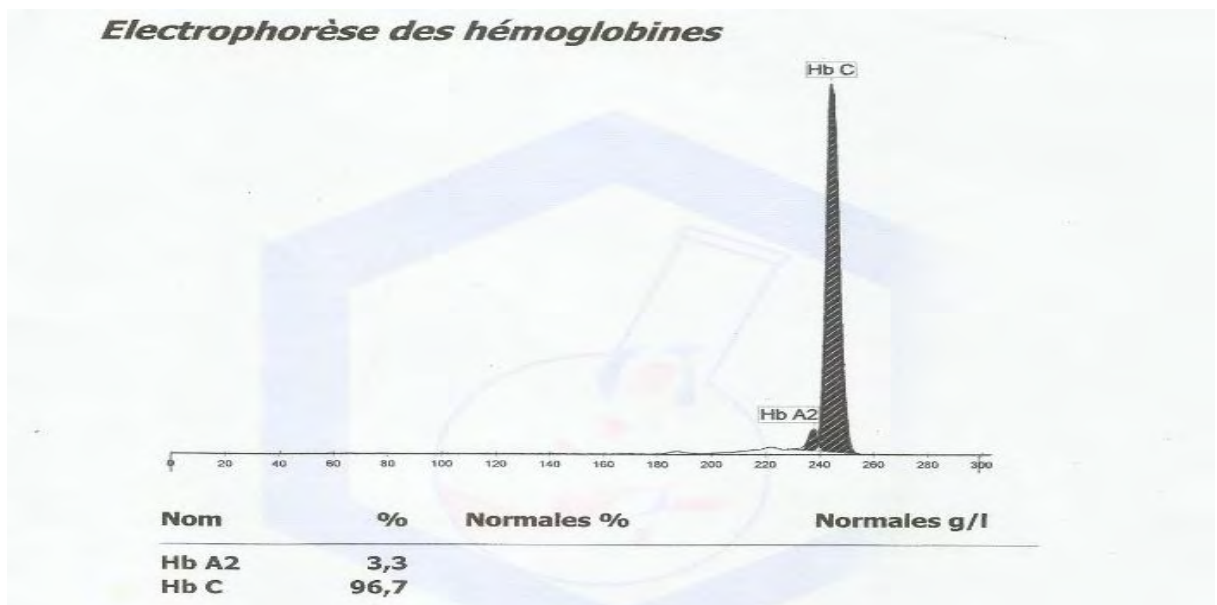


Figure 47: tracé électrophorétique d'une hémoglobinosose C homozygote.

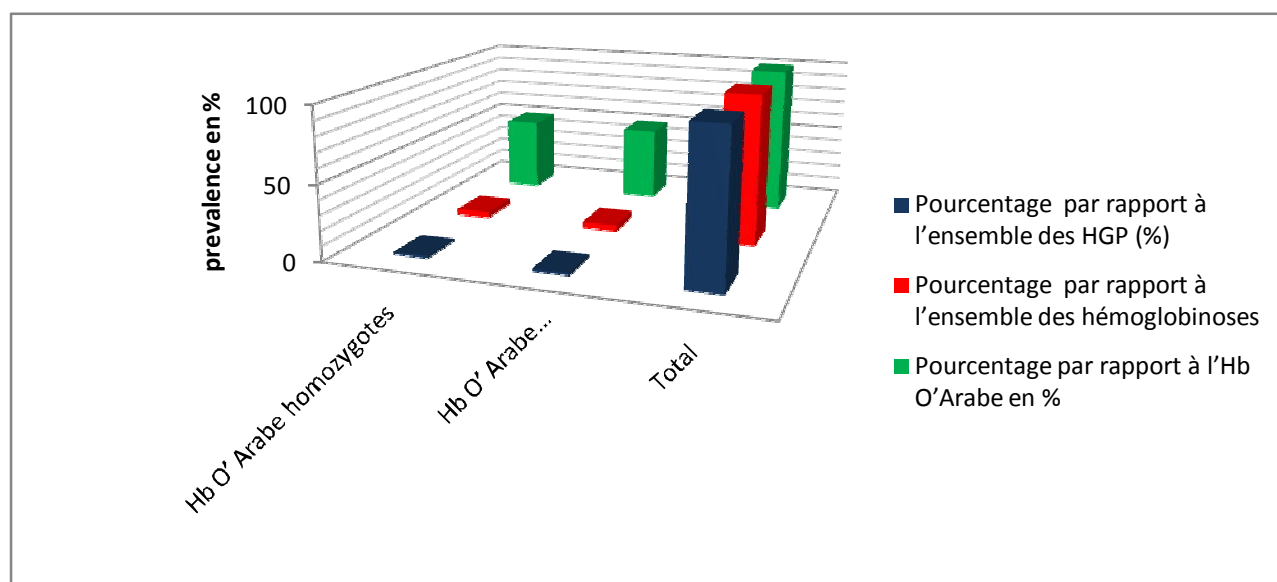
## 2-3/Hémoglobinoses O 'Arabe

### a/ Hémoglobinoses O 'Arabe détectée

Quatre cas d'hémoglobinoses O 'Arabe ont été détectés, soit une prévalence de **8%** de l'ensemble des hémoglobinoses, et de **3%** de l'ensemble des hémoglobinopathies. Deux des quatre cas sont hétérozygotes et les deux autres sont homozygotes.

**Tableau XVI: répartition des phénotypes d'hémoglobinoses O 'Arabe chez la population étudiée**

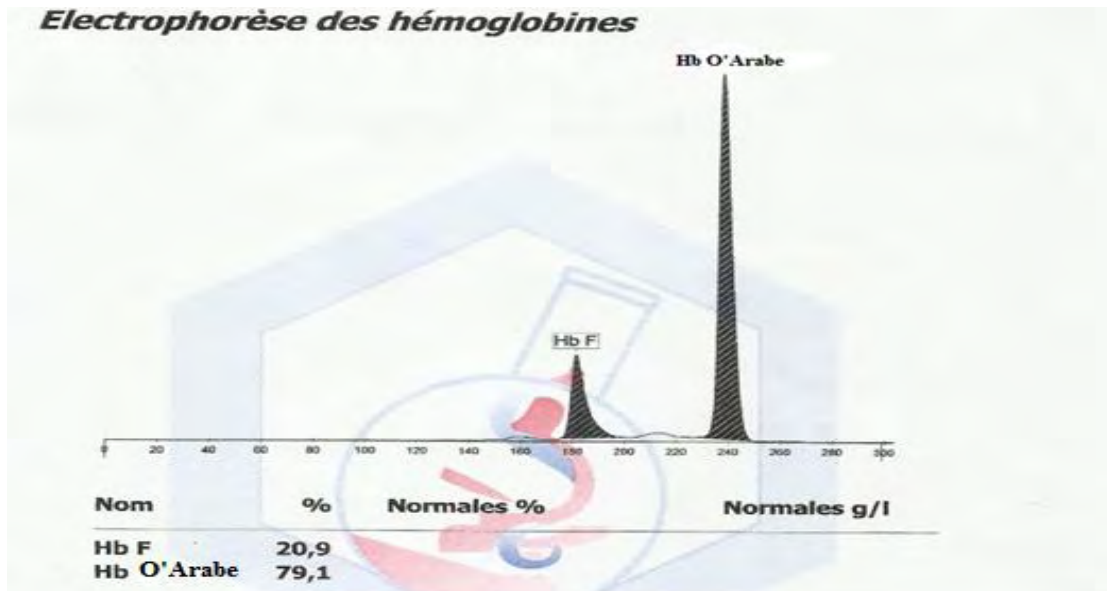
Les types d'Hb O' Arabe	Nombre de patients	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N= 140	Pourcentage par rapport à l'ensemble des hémoglobinoses N=50	Pourcentage par rapport à l'Hb O'Arabe en % N= 4
Hb O' Arabe homozygotes	2	1,5	4	50
Hb O' Arabe hétérozygotes	2	1,5	4	50
<b>Total</b>	4	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>100 %</b>



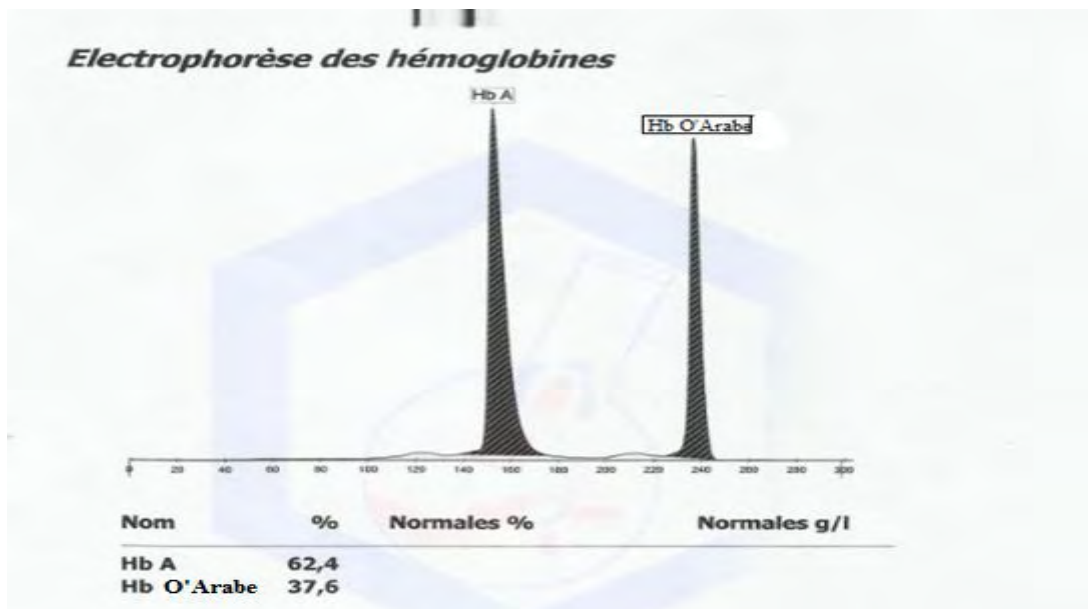
**Figure 48 : prévalence des différents types d'Hb O 'Arabe.**

### *b/ Caractéristiques électrophorétiques*

Sur le système capillarys hémoglobine, l'hémoglobine O-Arabe migre au niveau de la fraction A<sub>2</sub>. La fraction HbA<sub>2</sub> dépasse rarement 9%. L'hémoglobine O-Arabe est donc facilement identifiée.



**Figure 49:** tracé électrophorétique d'une hémoglobinose O'Arabe homozygote.

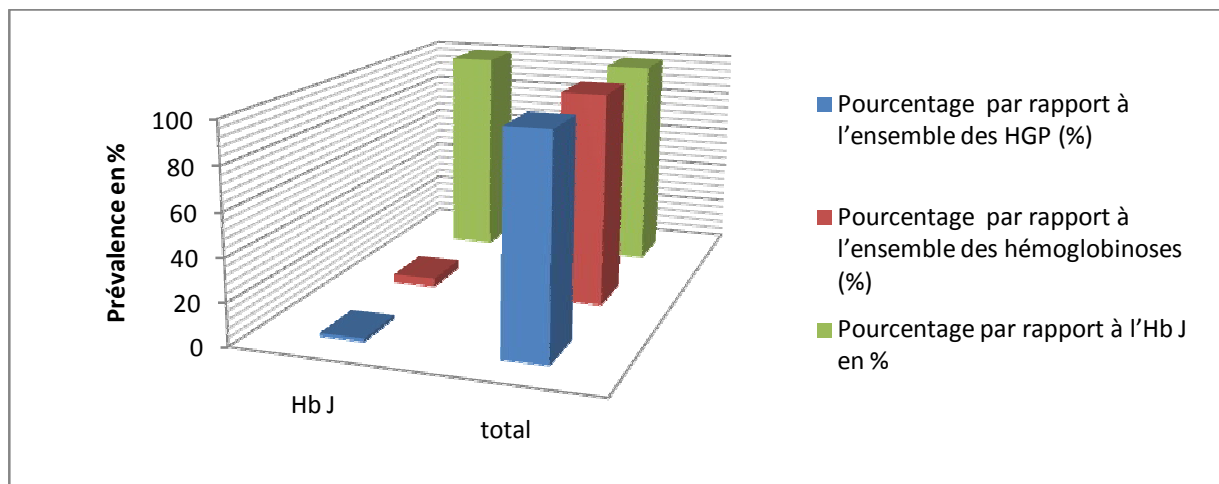


**Figure 50 :** tracé électrophorétique d'une hémoglobinose O'Arabe hétérozygote.

## 2-4/Hb J-X

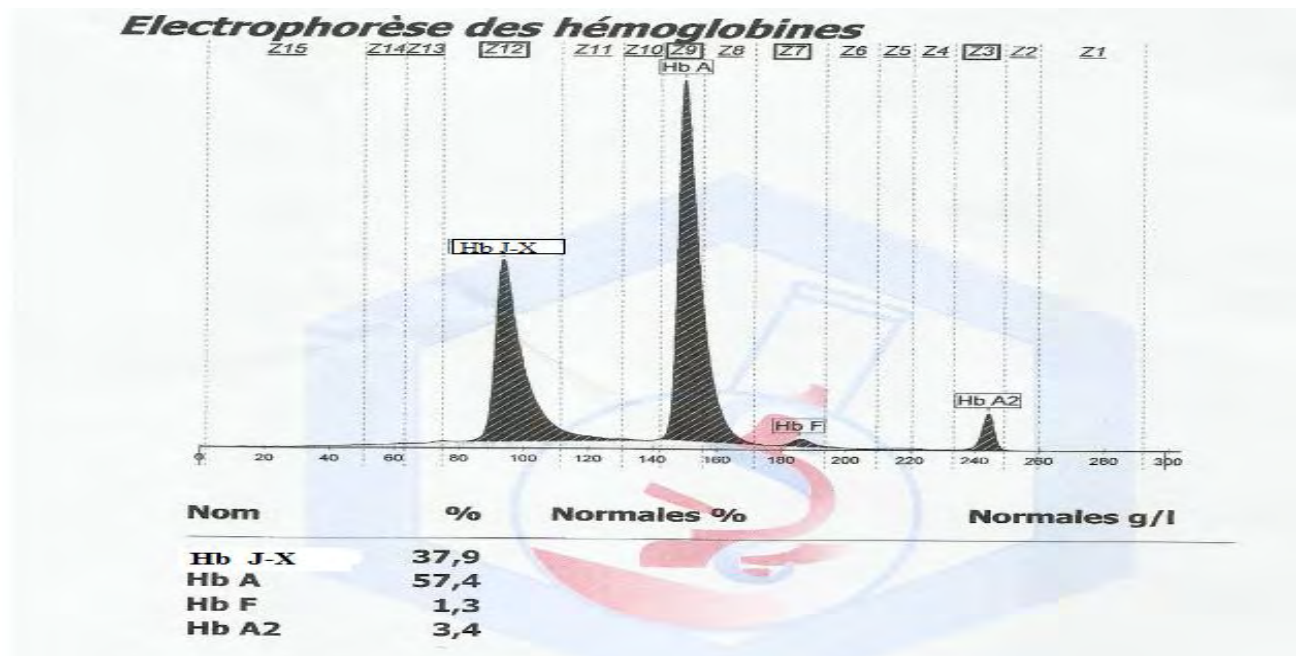
*a/ Hémoglobinose J suspectée***Tableau XVII : répartition d'Hb J-X dans notre population.**

Les types d'Hb J	Nombre de patients	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N= 140	Pourcentage par rapport à l'ensemble des hémoglobinoses N=50	Pourcentage par rapport à l'Hb J en % N= 2
<b>Hb J</b>	<b>2</b>	<b>1.5</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

**Figure 51 : prévalence de l'Hb J détectée.**

### *b/ Caractéristiques électrophorétiques*

Le profil électrophorétique observé peut varier de manière significative selon que la chaîne  $\alpha$  ou  $\beta$  est impliquée dans la mutation et à la stabilité du variant J.



**Figure 52: profil électrophorétique du sang avec variant Hb J.**

Durant notre étude, nous avons détecté 2 patientes avec un profil électrophorétique anormal montrant la présence d'un variant que nous avons étiqueté comme une Hb J qui migre dans la zone Z13. Il s'agit fort probablement d'un variant  $\beta$  car le taux de HbA<sub>2</sub> est normal.

On note une prévalence d'Hb J de 1,5% par rapport à l'ensemble des HGP et de 4% par rapport aux hémoglobinoses.

### 3) Augmentation isolée de l'Hb F

#### 3-1) les cas faciles à interpréter

##### *a/Les cas enregistrés*

Huit tracés électrophorétiques faciles à interpréter avec augmentation isolée de l'Hb F ont été enregistrés, représentant **5,6%** de l'ensemble des HGP. Ils sont répartis en : homozygoties  $\delta\beta$ -thalassémies ou bien homozygoties PHHF (**25%**), hétérozygoties composites PHHF/ $\beta$ -thalassémies (**25%**), hétérozygotie PHHF ou bien hétérozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie (**12,5%**), et enfin augmentation de l'Hb F secondaire à d'autres étiologies dans **37,5%** des cas.

**Tableau XVIII** : répartition des patients selon les différents types de sang avec l'Hb F, faciles à interpréter.

Augmentation de l'HbF	Nombre de patients	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N=140	Pourcentage par rapport aux sangs avec l'Hb F (%) N=8
Homozygoties $\delta\beta$ -thalassémies ou bien homozygoties PHHF	2	1,4	25
Hétérozygoties composites PHHF/ $\beta$ -thalassémies	2	1,4	25
Hétérozygotie PHHF ou bien hétérozygotie $\delta\beta$ -thalassémie	1	0,7	12,5
Augmentation de l'Hb F secondaire à d'autres étiologies	3	2	37,5
<b>Total</b>	8	5,5	100

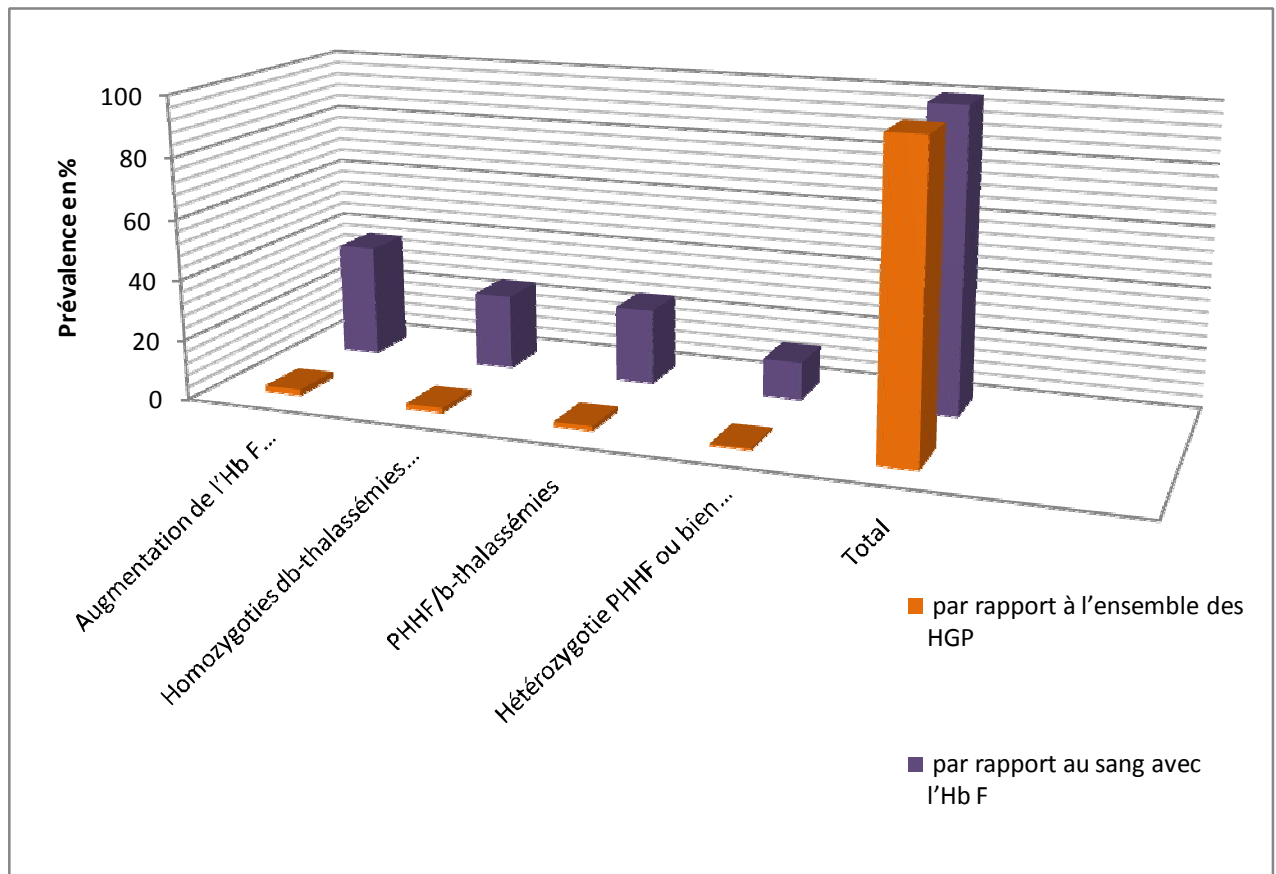


Figure 53 : la prévalence des différents types de sang avec l'Hb F faciles à interpréter.

### *b/ Caractéristiques électrophorétiques*

Selon l'étude de l'Hb F on distingue :

**\*Homozygoties  $\delta\beta$ -thalassémies ou bien homozygoties PHHF :** se caractérisent par la présence de 100% d'Hb F (absence d'Hb A et d'Hb A<sub>2</sub>)

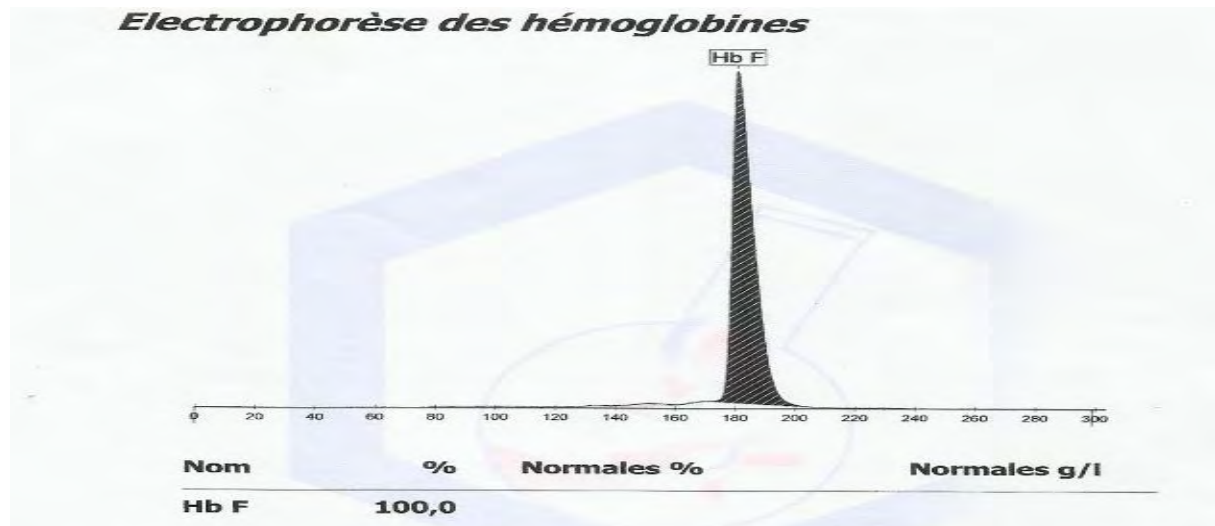


Figure 54: tracé électrophorétique en faveur d'une homozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie ou bien homozygotie PHHF.

\***Hétérozygotie PHHF** ou bien **hétérozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie** : le taux d'Hb F se situe entre 5 à 20%, celui de l'Hb A<sub>2</sub> est souvent normal (PHHF), parfois diminué ( $\delta\beta$ -thalassémie).

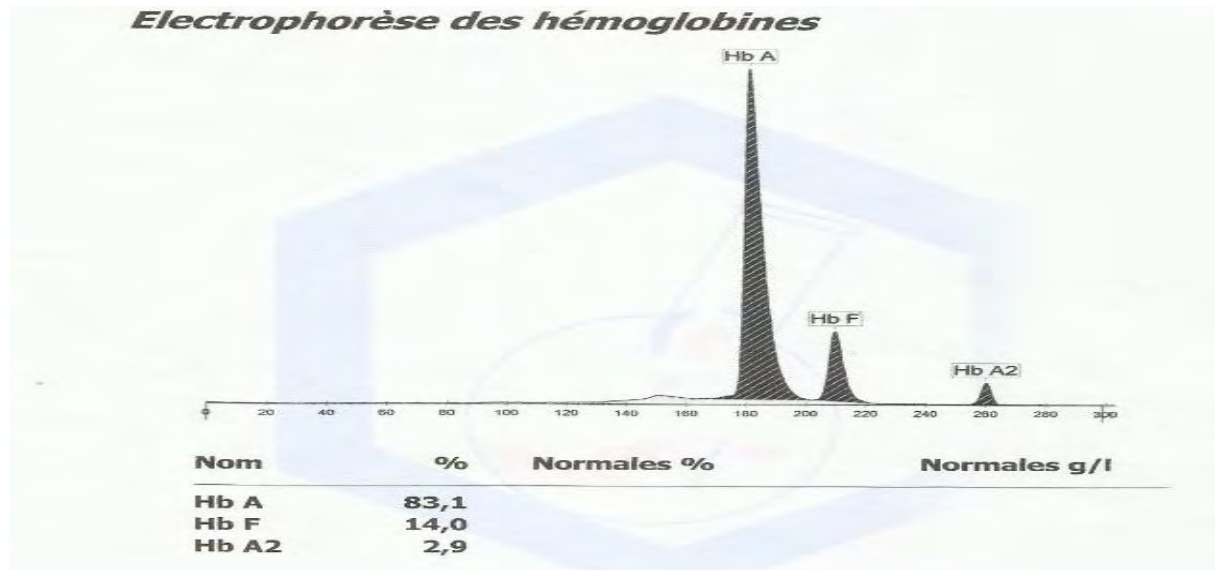


Figure 55: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie PHHF plutôt qu'une hétérozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie.

**\*Hétérozygotie composite PHHF/ $\beta$ -thalassémie :** l'Hb F peut atteindre jusqu'à 70% alors que l'Hb A<sub>2</sub> est normale le plus souvent,

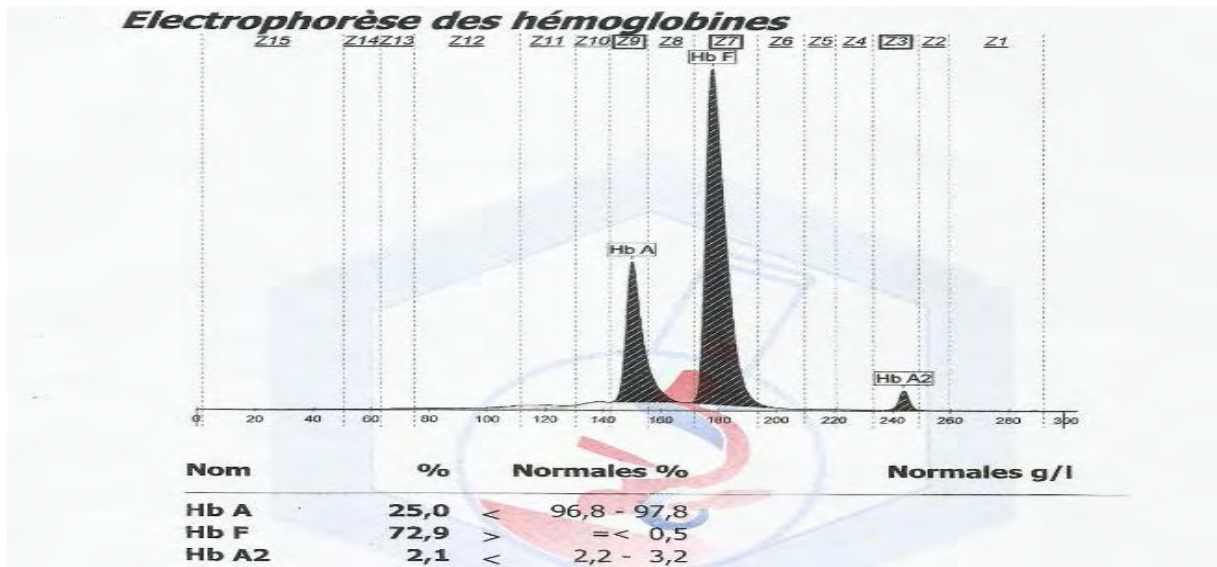


Figure 56: tracé électrophorétique d'hétérozygotie composite PHHF/ $\beta$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie composite  $\delta\beta$ / $\beta$ -thalassémie.

**\*Augmentation de l'Hb F secondaire à d'autres étiologies :** se caractérise par une augmentation de l'Hb F au delà de 0,7%.

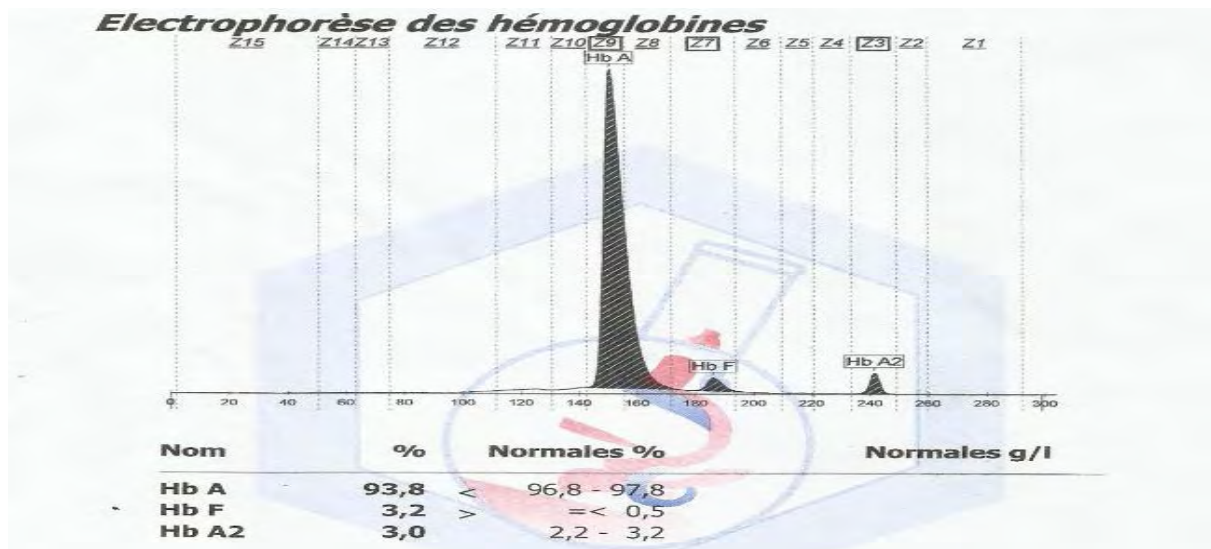


Figure 57: profil électrophorétique d'un sang avec présence d'Hb F de cause indéterminée.

### 3-2) les cas difficiles à interpréter :

#### *a/Les cas enregistrés*

Durant notre étude, nous avons enregistré **5** cas difficiles à interpréter, soit une prévalence de 3,5%, répartis en : 60% hétérozygotie composite  $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie ou bien  $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale, 20% Hétérozygotie composite PHHF/ $\alpha$ -thalassémie ou une hétérozygotie composite  $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie et 20% Hétérozygotie composite  $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie PHHF

**Tableau XIX : répartition des cas difficiles à interpréter avec augmentation de l'Hb F, difficiles à interpréter.**

Cas difficiles à interpréter avec augmentation de l'Hb F	Nombre de patients	Pourcentage par rapport à l'ensemble des HGP (%) N=140	Pourcentage par rapport aux sangs avec l'Hb F (%) N=5
Hétérozygotie composite $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie ou bien $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale	3	2,1	60
Hétérozygotie composite PHHF/ $\alpha$ -thalassémie ou une hétérozygotie composite $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie avec carence martiale	1	0,7	20
Hétérozygotie composite $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie PHHF	1	0,7	20
<b>Total</b>	5	3,5	100

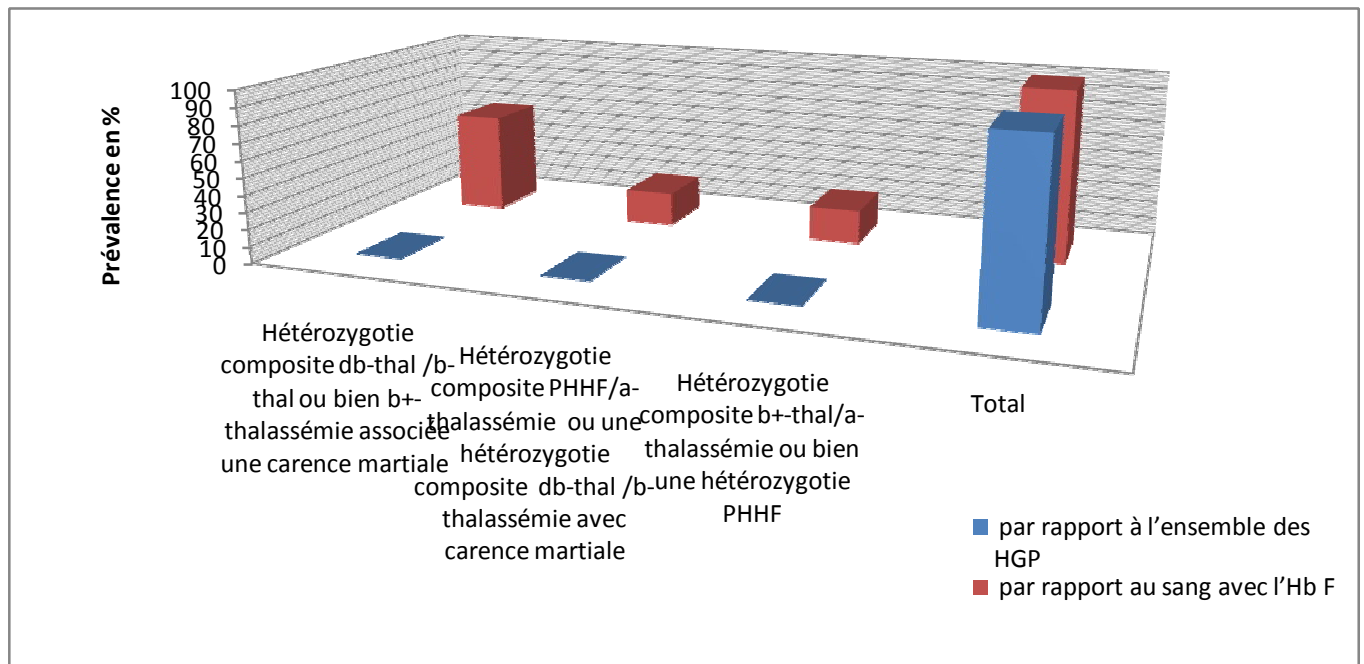


Figure 58 : la prévalence des cas difficiles à interpréter avec augmentation de l'Hb F .

\* **Hétérozygotie composite  $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie ou bien  $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale** : sont caractérisées par une augmentation très élevée d'Hb F et une baisse marquée de l'Hb A avec diminution de l'HbA<sub>2</sub>.

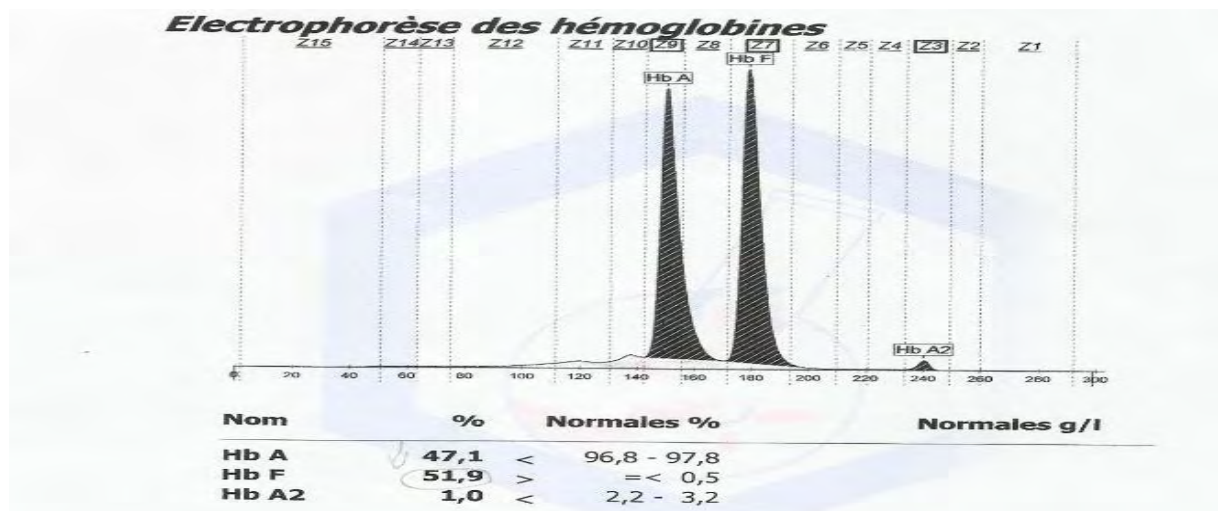


Figure 59: tracé électrophorétique d'une hétérozygotie composite  $\delta\beta$ -thalassémie  $\beta$ -thalassémie ou bien  $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale.

\* Hétérozygotie composite PHHF/ $\alpha$ -thalassémie ou bien  $\delta\beta$ -thalassémie/ $\beta$ -thalassémie avec carence martiale : l'Hb F est très augmentée tandis que l'Hb A<sub>2</sub> est diminuée.

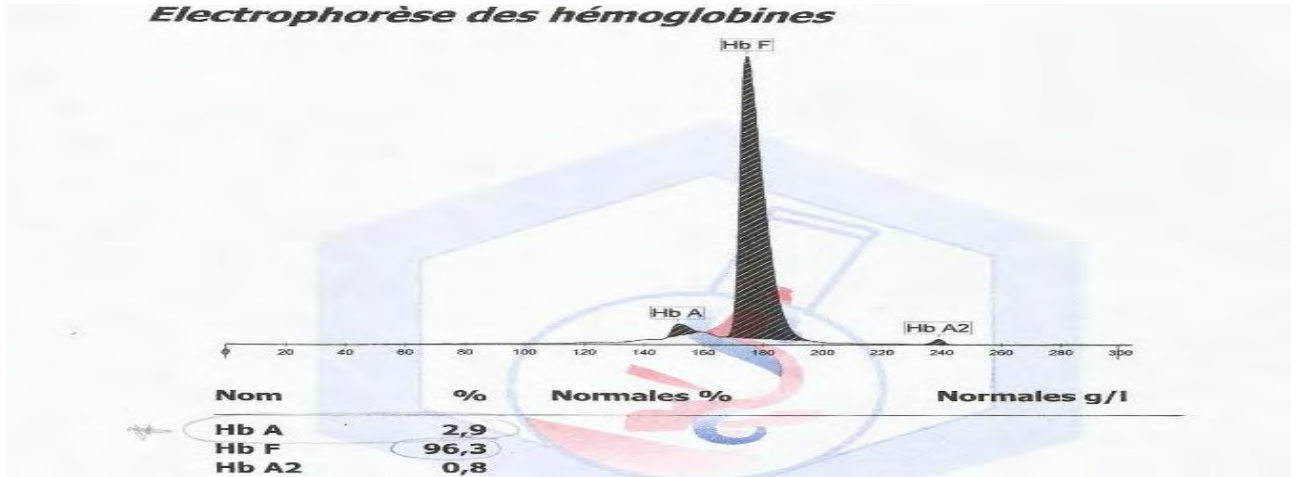


Figure 60: tracé électrophorétique en cas d'hétérozygotie composite PHHF/ $\alpha$ -thalassémie ou une hétérozygotie composite  $\delta\beta$ -thalassémie / $\beta$ -thalassémie avec carence martiale.

\* Hétérozygotie composite  $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie PHHF : se caractérisent par une diminution d'Hb A et d'Hb A<sub>2</sub> et une augmentation d'Hb F.

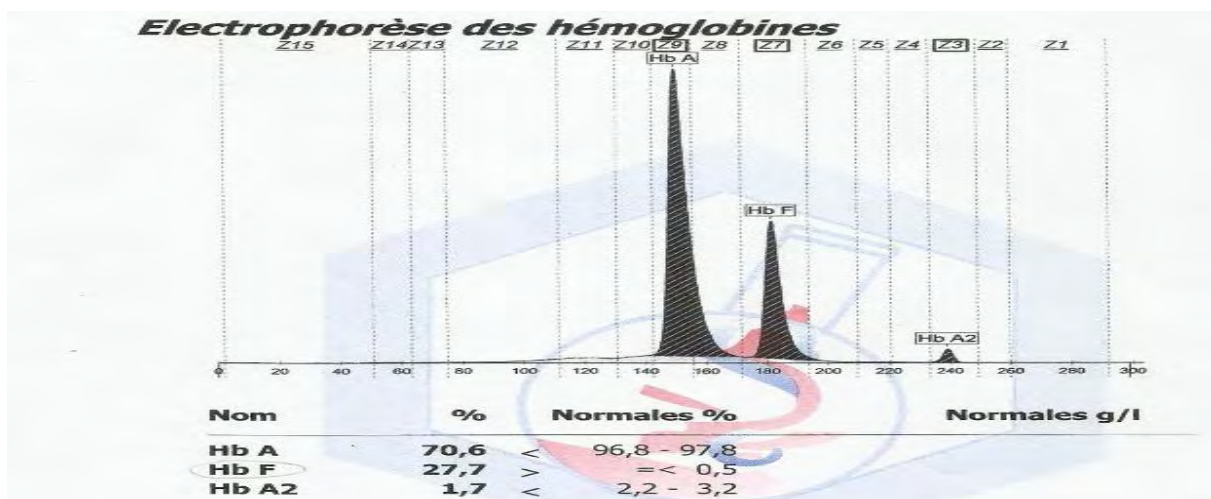


Figure 61: Tracé électrophorétique en cas d'hétérozygotie composite  $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien une hétérozygotie PHHF.

Les différents phénotypes d'HGP détectés :

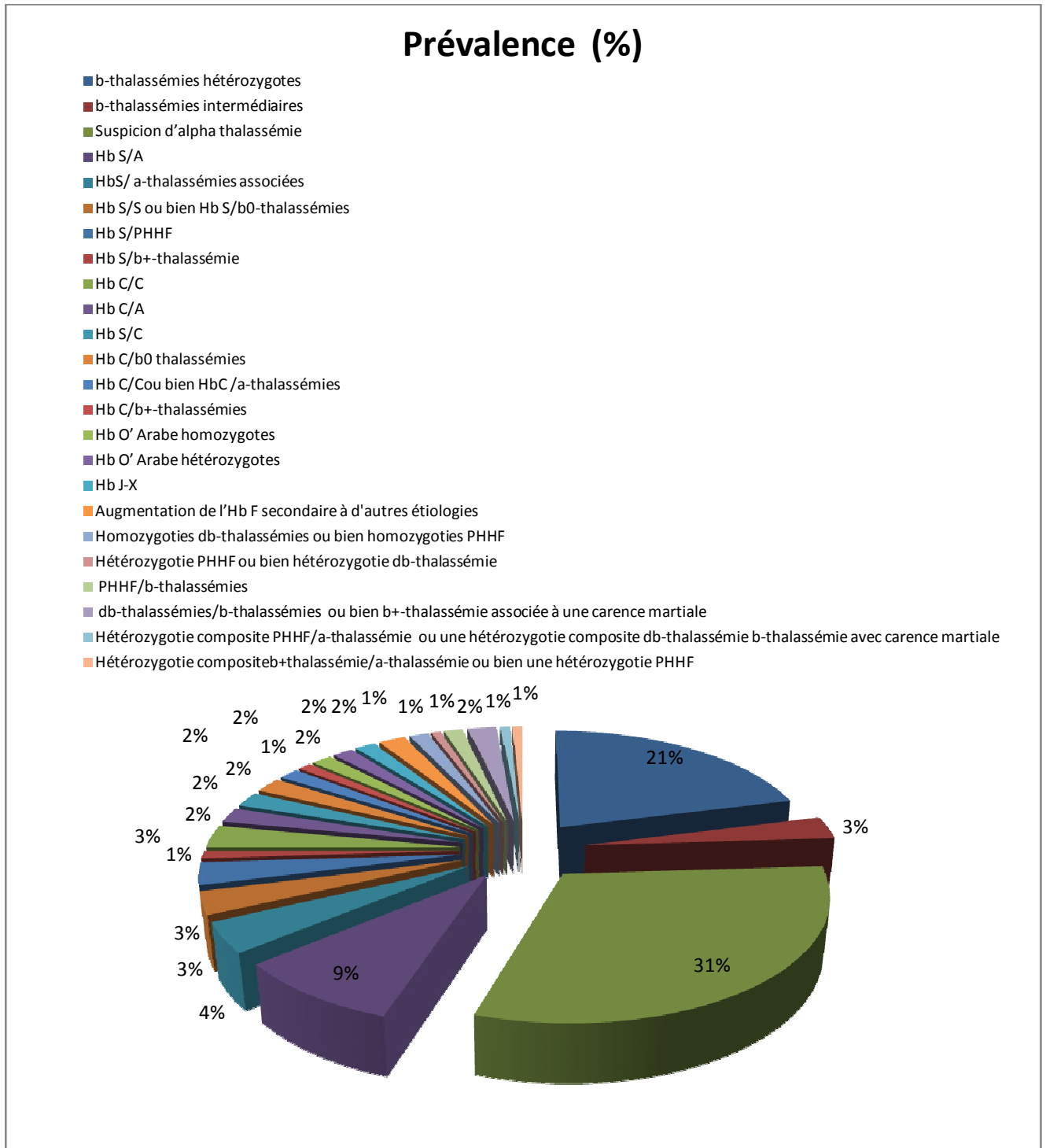


Figure 62 : prévalence des différents phénotypes d'HGP détectés

## VI- RESULTATS DES FICHES D'EXPLOITATION

Dans cette partie, on exploite les données biologiques recueillies lors de notre étude et qui sont données par le laboratoire d'origine.

### 1) $\beta$ -thalassémie hétérozygote :

A partir des données sur les 3 dossiers des sujets atteints de bêta thalassémie hétérozygote, nous avons présenté les résultats de chaque paramètre hématologique par la valeur moyenne.

Les paramètres de la numération globulaire de l'hémogramme sont rapportés dans le **tableau XX**.

**Tableau XX : valeur moyenne des paramètres hématologiques chez 3 patients  $\beta$ -thalassémies.**

Paramètres	Moyenne (N=3)
les hématies en $M/mm^3$	5,71
Hémoglobine en g/100ml	9,9
l'Hématocrite en %	34,13
VGM en fl	60,06
TCMH en pg	17,3
CCMH en g/100ml	29,06
Leucocytes en $/mm^3$	27533,33
Plaquettes en $/mm^3$	355000

Cependant pour les paramètres du bilan martial et du bilan d'hémolyse, on a trouvé :

-Le taux de ferritine chez deux patients atteints de  $\beta$ -thalassémie hétérozygote est de l'ordre de **38,66 ng/ml et 46,2 ng/ml** (V.N entre 4mois à 16ans est de 20 à 200 ng/ml), alors que le taux du fer sérique est de **0,29mg/l** (V.N :0,60 à 1,60mg/l).

-le taux de l'haptoglobine rencontré chez un patient est de **0,30g/l** (V.N :0,3 à 2 g/l)

## 2) Les sujets suspectés d'une $\alpha$ -thalassémie :

Les données biologiques de 2 dossiers des patients susceptibles d'avoir une alpha thalassémie sont présentées dans le **tableau XXI** en fonction des différents paramètres pris en compte.

**Tableau XXI** : les paramètres hématologiques et biochimiques chez 2 sujets suspectés d'une alpha thalassémie.

Paramètres	Moyenne (N=2)
les hématies en $M/mm^3$	5,195
Hémoglobine en g/100ml	9,45
l'Hématocrite en %	30,3
VGM en fl	58,5
TCMH en pg	18
CCMH en g/100ml	31
Leucocytes en $/mm^3$	9700
Plaquettes en $/mm^3$	476500
ferritine en ng/ml (V.N chez enfant:20-200ng/ml)	4,53(N1)-28,90(N2)
fer sérique en mg/l (V.N :0,6-1,6mg/l)	0,21(N1)-0,33(N2)

## 3) Hémoglobinoses S

Lors de notre étude, on a recueilli 5 dossiers de l'hémoglobinoses S par le laboratoire d'origine. La valeur moyenne des données biologiques de ces dossiers est citée dans le **tableau XXII** en fonction de différents phénotypes de l'hémoglobinoses S.

**Tableau XXII: les paramètres biologiques des différents phénotypes de l'Hb S.**

<b>Paramètres</b>	<b>Hb S/A (N=2)</b>	<b>Hb S/α- thalassémie (N=1)</b>	<b>HbS/S ou HbS/β<sup>0</sup>- thalassémie (N=2)</b>
<b>Moyenne des hématies en M/mm<sup>3</sup></b>	<b>5,215</b>	<b>4,97</b>	<b>2,49</b>
<b>Moyenne de l'Hémoglobine en g/100ml</b>	<b>14,95</b>	<b>12</b>	<b>7,9</b>
<b>Moyenne d'Hématocrite en %</b>	<b>45,75</b>	<b>35</b>	<b>21,5</b>
<b>Moyenne de VGM en fl</b>	<b>88</b>	<b>72,2</b>	<b>86,5</b>
<b>Moyenne TCMH en pg</b>	<b>29</b>	<b>24,1</b>	<b>31,5</b>
<b>Moyenne CCMH en g/100ml</b>	<b>32,5</b>	<b>33,4</b>	<b>36,5</b>
<b>Moyenne Leucocytes en /mm<sup>3</sup></b>	<b>6150</b>	<b>12100</b>	<b>17200</b>
<b>Moyenne des Plaquettes en /mm<sup>3</sup></b>	<b>300500</b>	<b>325000</b>	<b>460000</b>
<b>ferritine en ng/ml</b> <b>(V.N : 30-300 ng/ml)</b>	—	—	<b>92(N1)-760(N2)</b>
<b>fer sérique en mg/l</b> <b>(V.N : 0.6-1,6mg/l)</b>	—	—	<b>1,29 (N=1)</b>
<b>B.T en mg/l</b> <b>(V.N : 2-12mg/l)</b>	—	—	<b>40</b>
<b>B.D en mg/l (V.N : 0-5mg/l)</b>	—	—	<b>9,5</b>
<b>B.I.D en mg/l</b> <b>(V.N : 0-3mg/l)</b>	—	—	<b>30,5</b>

#### 4) L'hémoglobinosose C

5 dossiers d'hémoglobinosose C ont pu être exploités.

Le tableau qui suit représente les différents paramètres hématologiques et biochimiques en fonction des principaux phénotypes d'hémoglobinoses C.

**Tableau XXIII : les paramètres hématologiques et du bilan martial chez les différents phénotypes de l'hémoglobinoses C**

Paramètres	Hb C/C (N=1)	Hb C/A ou Hb C/ $\alpha$ - thalassémie (N=2)	Hb C/ $\beta^0$ -thalassémie (N=2)
Moyenne des hématies en $M/mm^3$	4,82	4,505	4,605
Moyenne de l'hémoglobine en g/100ml	12	9,5	10,2
Moyenne de l'hématocrite en %	39	29,45	31,55
Moyenne de VGM en fl	81	65,415	69,5
Moyenne de TCMH en pg	25	21,085	22,3
Moyenne CCMH en g/100ml	31	32,29	32,05
Moyenne Leucocytes en $/mm^3$	9800	8200	19400
Moyenne des Plaquettes en $/mm^3$	190000	250500	261500
ferritine en ng/ml (V.N chez les hommes : 70 à 435 ng/ml)	—	—	497,75 (N=1)
fer sérique en mg/l (V.N : 0.65-1.75mg/l)	—	—	0,64 (N=1)

### 5) L'Hb O' Arabe :

Pour l'Hb O' Arabe, on dispose seulement d'un seul dossier dont le phénotype est Hb O'Arabe homozygote.

Les paramètres d'hémolyse et du bilan martial sont indiqués sur le **tableau XXIV**, tandis que les paramètres hématologiques sont inconnus.

**Tableau XXIV** : les paramètres d'hémolyse et du bilan martial chez un sujet d'Hb O'Arabe homozygote.

	ferritine en ng /ml (V.U chez les femmes <50ans :20-250)	B.T en mg/l (V.R < à 12)	B.D en mg/l (V.R< à 2)	B.I.D en mg/l (V.R< à 2)
<b>Hb O'Arabe homozygote</b>	<b>275,29</b>	<b>30</b>	<b>3,8</b>	<b>26,2</b>

### 6) Hb J-X

Malheureusement, le dossier de la patiente originaire de Casablanca est incomplet. Il contient seulement des paramètres hématologiques. Or le dossier du 2ème patient (une petite fille âgée de 6ans) comporte le taux de ferritine (**45,37ng/ml**) et le résultat d'un hémogramme.

**TableauXXV** : la moyenne de la numération globulaire rencontrée chez les deux patientes avec l'Hb J.

	Hématies enM/mm <sup>3</sup>	Hémoglobine en g/100ml	Hématocrite en %	VGM en fl	TCMH en pg	CCMH en g/100ml	Leucocytes en /mm <sup>3</sup>	Plaquettes en /mm <sup>3</sup>
<b>Hb J-X</b>	<b>4,85</b>	<b>12,5</b>	<b>39,15</b>	<b>80,7</b>	<b>25,9</b>	<b>31,9</b>	<b>12645</b>	<b>339000</b>



*Discussion*

## I-DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL :

Certaines difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de notre étude. Elles peuvent se résumer comme suit:

- le laboratoire réalisant l'analyse de l'hémoglobine, ne reçoit pas les données épidémiologiques et les renseignements clinico-biologiques relatifs aux patients (absence de fiche de demande spécialisée).

- manque de collaboration des laboratoires d'origine, au bon déroulement de l'étude : la majorité des laboratoires contactés refusaient de compléter la fiche d'exploitation.

Ces deux difficultés ont limité l'exploitation des résultats de façon optimale.

- l'étude de l'hémoglobine est faite par une seule technique « l'électrophorèse capillaire ». Heureusement il s'agit d'une technique résolutive permettant une bonne séparation des différentes hémoglobines. Elle permet aussi la quantification précise des fractions mineures (Hb A<sub>2</sub>, Hb F) et des hémoglobines anormales. Nous avons jugé que cette technique est suffisante pour porter un diagnostic phénotypique.

## II-PREVALENCE DES HEMOGLOBINOPATHIES :

Le Maroc est un pays où les désordres de l'hémoglobine sont relativement fréquents de part sa situation géographique, les origines ethniques et la fréquence élevée des mariages consanguins.

Selon notre étude nous avons noté une prévalence des hémoglobinopathies de l'ordre de 14%. 140 cas d'HGP parmi les 997 électrophorèses d'hémoglobine ont été réalisées pendant les 11 mois de l'étude.

Selon une étude réalisée par **N. Benkirane Agoumi [59]** sur les hémoglobinopathies au Maroc, consistant à analyser 1025 sangs de cordon des parturientes de la maternité Souissi de Rabat, et en utilisant comme techniques d'étude de l'hémoglobine l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, et sur gel d'agar à pH acide, la prévalence des hémoglobinopathies était de 5%.

Nous avons utilisé comme technique pour l'étude de l'hémoglobine, l'électrophorèse capillaire qui permet de confirmer l'identification des variants de l'hémoglobine (notamment ceux suspectés en CHLP). Elle permet entre autres de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D et l'hémoglobine E de l'hémoglobine C [60]. Nous avons également pu quantifier l'hémoglobine A<sub>2</sub> (ce qui est possible même en présence d'hémoglobine E) ainsi que l'hémoglobine F.

Quelque soit la technique utilisée, cette prévalence reste sous estimée, car le diagnostic de certitude des  $\alpha$  thalassémies (les thalassémies les plus fréquentes) se base sur les techniques de biologie moléculaire.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2008 des données concernant l'épidémiologie des hémoglobinopathies. Les pays où les troubles de l'hémoglobine sont un problème de santé important représentaient 71% des 229 pays considérés et totalisaient aussi 89% de la natalité mondiale. Plus de 330 000 nourrissons naissent chaque année avec de tels troubles (83% avec une drépanocytose, 17% avec une thalassémie). Les troubles de l'hémoglobine étaient responsables d'environ 3,4% des décès chez les moins de 5 ans. A

l'échelle mondiale, 7% environ des femmes enceintes étaient porteuses d'une  $\beta$  thalassémie ou d'une  $\alpha$ -zéro-thalassémie, ou encore d'une hémoglobine S, C, D-Panjab ou E, et plus de 1% des couples étaient à risque [61].

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste une inconnue devant l'absence d'un registre national de ces maladies. L'OMS estime le taux des porteurs à 6,5% [62].

Nous avons trouvé une prédominance des thalassémies de **55%** (77/140 cas). Ce pourcentage peut être surestimé devant l'absence des données de l'hémogramme et du bilan martial, dans la majorité des cas, qui sont indispensables pour conclure à une thalassémie, alors que les hémoglobinoses ne représentaient que **36%** des HGP (50/140 cas).

On note une concordance entre nos résultats et l'étude rétrospective de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants Ibn Rochd Casablanca, puisque sur l'ensemble de 64 patients, ils ont constaté une prédominance des thalassémies (65,7%) tandis que les hémoglobinoses présentaient une prévalence de l'ordre 34,3% (31,2% Hb S et 3,1% d'Hb C).

Le sexe ratio (Rapport Femme/ Homme) que nous avons trouvé est de l'ordre de 1,37 avec une prédominance féminine (81 femmes pour 59 hommes). Cette prédominance féminine est aussi retrouvée par une étude rétrospective menée à l'unité d'hémo-oncologie, CHU Ibn Rochd Casablanca entre 2001 et 2010, avec un sexe ratio de 1,20 [63]. A l'opposé d'une étude de cohorte menée en Inde, sur les 667 cas recensés et qui présentent des complications cliniques des hémoglobinopathies, 349 (52,3%) des cas sont de sexe masculin alors que 318 (47,7%) sont de sexe féminin [64].

La répartition géographique de nos patients était marquée par une prédominance de l'axe Rabat – Kénitra (37%), suivie de la région Casablanca – Settat (32%). Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude faite par **N. Benkirane Agoumi** [59] où l'origine géographique des parturientes de la maternité de Rabat-Souissi était très diversifiée, et l'origine de Rabat prédomine. Contrairement à l'étude de l'unité d'hémo-oncologie, CHU Ibn Rochd Casablanca, où on note une prédominance de la région Casablanca – Settat 54%.

### III-ANOMALIES DE SYNTHÈSE DES CHAINES DE GLOBINE : LES THALASSEMIES

Dans notre étude, les thalassémies représentaient 55% de l'ensemble des hémoglobinopathies, réparties en  $\alpha$  thalassémies suspectées (57%) et en  $\beta$ -thalassémies (43%).

Initialement, on pensait que la thalassémie était une maladie limitée au bassin méditerranéen (d'ailleurs Thalassa désigne la mer en Grec ancien). Toutefois, il est maintenant connu qu'elle se trouve à travers de nombreuses régions du monde. La thalassémie a été identifiée dans le sud de l'Europe, du Portugal à l'Espagne, l'Italie et la Grèce, ainsi que dans un certain nombre de pays d'Europe centrale et dans certaines parties de l'ancienne Union Soviétique. La thalassémie affecte également le Moyen-Orient et s'étend jusqu'en Iran, le Pakistan, l'Inde, le Bangladesh, la Thaïlande, la Malaisie, l'Indonésie et le sud de la Chine, ainsi que dans les pays le long de la côte nord de l'Afrique et en Amérique du Sud.

Cette pathologie de l'hémoglobine est disséminée à travers tout le Maroc et dont la forme la plus répandue est la bêta-thalassémie. Le nombre exact de malades n'est pas connu en raison de l'absence de données épidémiologiques et d'un registre national de cette maladie. Il a été estimé dans une enquête en 2007 à 3500 cas. [61]

Un dépistage réalisé en 2005 sur 1000 naissances dans 3 maternités, Rabat-Souissi, Larache et Tétouan [65] a donné un taux allant de 3 à 9% de porteurs de la thalassémie. Le service d'hématologie et oncologie pédiatrique du CHU Ibn Sina est le seul service au Maroc qui assure un suivi régulier et programmé des patients atteints de thalassémie depuis 1990. Selon les statistiques du **Pr. Khattab** (2010) [65], le nombre de malades atteints de thalassémie majeure et qui sont enregistrés dans le service est de 197 dont seul 75 sont suivis régulièrement. Le nombre de nouveaux patients par an est de 15 à 20 durant les 5 dernières années. Pour le sexe des malades, ils sont 114 garçons pour 83 filles. On observe une dominance du sexe masculin. C'est un résultat similaire à celui obtenu lors d'une étude rétrospective de 20 cas à l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du service de pédiatrie III de

l'hôpital d'enfants de Casablanca durant la période comprise entre 1980 et 1998 [62]. Contrairement au résultat obtenu lors de notre étude, où on observe une prédominance du sexe féminin (46 femmes, 31 hommes).

Cette différence pourrait être expliquée par le fait que nous manquons de données de l'hémogramme et du bilan martial qui sont nécessaires pour conclure à une thalassémie.

La répartition géographique des cas de thalassémie enregistrés dans notre étude est marquée par une prédominance de la région Rabat-Salé-Kénitra (27 cas) suivie de Casablanca-Settat (21 cas). Ces résultats sont confirmés par l'étude réalisée par l'équipe du **Pr. Khattab [65]** qui donne des indications sur les lieux et la nature d'habitats des patients atteints de thalassémie. 89 sont du milieu rural et 108 du milieu urbain selon la répartition géographique suivante. Rabat-Salé : 81, Gharb : 37, Tanger- Tétouan : 34, Taza : 9, Fès-Boulmane : 7, Abda-Doukkala : 7, Chaouia-Ouardigha : 7, Meknès : 6, Oriental : 4, Casablanca : 3, Marrakech : 1 et Tadla-Azilal : 1.

### 1) Bêta-thalassémie

Selon notre étude, les  $\beta$ -thalassémies ont représenté 24% de l'ensemble des hémoglobinopathies avec une prédominance de  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes (88%) suivies des  $\beta$ -thalassémies intermédiaires (12%). On note une discordance entre nos résultats et ceux d'une étude menée en Tunisie [66], puisque sur l'ensemble de 75 cas, 46 enfants bêta-thalassémiques homozygotes (61,3%), 4 thalasso-drépanocytaires (5,3%) et 25 hétérozygotes bêta-thalassémiques (33,3%).

Les données biologiques de 2 patients atteints de bêta-thalassémie hétérozygote, ont montré à l'hémogramme une anémie microcytaire hypochrome, avec une hyperleucocytose à PNN. Le bilan martial, et le bilan d'hémolyse sont normaux.

Cette constatation est en concordance avec les données de l'OMS [67] qui rapportent une anémie microcytaire hypochrome, dans les bêta-thalassémies.

Une exploitation des bilans biologiques d'une population de 27 patients  $\beta$ -thalassémiques en Tunisie (15 homozygotes et 12 hétérozygotes), a montré une perturbation plus ou moins grave des paramètres hématologiques selon le génotype. La sidérémie et la ferritinémie sont très augmentées par rapport aux sujets normaux chez les patients homozygotes, tandis que chez les hétérozygotes, la sidérémie est normale mais la ferritinémie est augmentée.

Selon Araujo *et al*, 1996;[68] les deux signes biologiques caractérisant la bêta-thalassémie sont la microcytose (volume moyen cellulaire < à 80 fl) avec élévation de l'hémoglobine A<sub>2</sub> (> 3,5%).

Il faut noter que le diagnostic de la  $\beta$ -thalassémie est très difficile en absence des données clinico-biologiques. En cas de  $\beta$ -thalassémie homozygote, il faut confirmer les fractions hémoglobiniques A<sub>2</sub> et F dans un deuxième système de migration comme la focalisation isoélectrique ou bien la quantification par un système HPLC. L'étude phénotypique familiale est importante à ce stade.

C'est la biosynthèse *in vitro* des chaînes de globine qui assure le diagnostic de certitude.

## 2) Alpha thalassémie

On note une prévalence élevée des alpha-thalassémies suspectées (31%). Cette prévalence est inférieure à celle trouvée par :

- SEGBENA et collaborateurs, 2002 [69] au Togo par la PCR : 47%.
- MOUELE et collaborateurs, 2000 [70] au Congo Brazzaville: 40%.

L'alpha-thalassémie est très fréquente en Afrique subsaharienne, par contre dans le bassin méditerranéen, sa prévalence est faible : 10% en Algérie et en Sicile [71]

Au Sud-est asiatique, la prévalence des alpha-thalassémies est de 35% en Thaïlande, au Cambodge et au Laos avec une prédominance des formes les plus graves [71].

La prévalence de l'alpha-thalassémie est donc variable selon les populations.

La prévalence élevée des alpha-thalassémies lors de notre étude n'a pas pu être confirmée car nous n'avons pas pu obtenir les données biologiques (hémogramme, bilan martial...) et cliniques (âge, antécédents familiaux et le contexte clinique de la prescription) de nos patients.

Il faut savoir que le diagnostic de l'alpha-thalassémie repose sur l'utilisation de 3 types d'examens :

- examens hématologiques :

\*l'hémogramme qui permet d'étudier le nombre et l'aspect des globules rouges, ainsi que la quantité d'hémoglobine totale dans le sang, ce qui permet de diagnostiquer et typer l'anémie.

\*le test de stabilité à l'isopropanol qui permet de mettre en évidence les Hb instables comme l'Hb H

- examens biochimiques :

\* le dosage du fer sérique qui s'avère nécessaire pour faire le diagnostic différentiel avec les anémies microcytaires causées par une carence martiale.

\* le dosage de la ferritine qui permet de dépister très précocement une carence en fer et à l'opposé d'apprécier l'efficacité d'un traitement d'anémie par carence en fer.

\*l'étude de l'hémoglobine par technique d'électrophorèse ou bien chromatographie liquide

- examens de biologie moléculaire qui apportent le diagnostic de certitude des alpha-thalassémies ainsi que l'estimation de la gravité de la maladie.

L'interprétation des données hématologiques et biochimiques de 2 parmi les patients suspectés d'avoir une alpha-thalassémie a montré une anémie microcytaire hypochrome avec une légère thrombocytose et une carence martiale.

Une deuxième électrophorèse d'hémoglobine devrait être demandée après correction de la carence martiale. La persistance de la microcytose avec Hb A<sub>2</sub> diminuée permet de conclure à une alpha-thalassémie.

Nos résultats sont corroborés par certains travaux de la littérature :

\*pour PEMBREY et coll [72] le déséquilibre de synthèse des chaînes de globine qui caractérise l'alpha-thalassémie s'accompagne toujours d'une hypochromie et d'une microcytose.

\*HIGGS et coll [73] ont rapporté une réduction constante du VGM et de la TCMH chez les nouveaux-nés qui ont un taux d'Hb Bart's d'environ 3,8%.

\*HENNI et coll [74] ont montré qu'il existe une corrélation négative hautement significative entre le taux d'Hb Bart's et le VGM.

Il est nécessaire que les personnes appartenant aux populations à risque connaissent leur type d'hémoglobine. En effet, des conjoints peuvent ainsi découvrir qu'ils sont tous les deux thalassémiques hétérozygotes. Ils pourront alors bénéficier d'un conseil génétique et recourir s'ils le souhaitent à un diagnostic prénatal [75]. Nous préconisons le même conseil à appliquer au Maroc en raison des résultats obtenus et qui montrent que la thalassémie est une réalité sanitaire dans le royaume.

Au Maroc, on a eu recours à un dépistage gratuit pour arrêter la propagation de la maladie. Jusqu'à nos jours, 4000 cas ont été dépistés au niveau des lycées. Ils ont bénéficié d'un test gratuit (l'électrophorèse de l'hémoglobine) pour savoir s'ils sont porteurs d'une anomalie du gène récessif de la maladie ou pas. [76]

Des experts internationaux et nationaux se sont penchés lors d'une réunion organisée à l'initiative de l'association marocaine de thalassémie et des maladies de l'hémoglobine (MATHED), avec le concours du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants de Rabat sur la meilleure méthodologie à adopter pour mettre en place une stratégie de dépistage des porteurs sains du gène de la thalassémie au Maroc [77]. Plusieurs problématiques ont été soulevées dont : Faut-il que cette stratégie soit nationale?

Faut-il qu'elle soit régionale? Faut-il travailler uniquement sur des régions à risques de cette maladie au Maroc? Ou enfin, contrainte budgétaire oblige, faut-il cibler uniquement les familles à risques? C'est-à dire à chaque fois qu'on diagnostique la thalassémie chez un malade, on fait une enquête familiale élargie, concernant les parents, la fratrie et les cousins, par la réalisation d'un simple examen sanguin, l'électrophorèse de l'hémoglobine, qui permet de dépister les porteurs sains du gène de la thalassémie. Ces derniers, hommes et femmes, ne présentant aucun signe maladif, mais s'ils se marient entre eux, risquent de donner naissance à un enfant atteint de thalassémie dans 25% des cas.

## IV-ANOMALIES STRUCTURALES DES HEMOGLOBINES : HEMOGLOBINOSES

Dans notre échantillon, la prévalence d'hémoglobinoses s'élève à 36%, réparties en 5 phénotypes: **62%** Hb S, **26%** Hb C, **8%** Hb O 'Arabe et **4%** Hb J (1cas). Avec prédominance de l'hémoglobinoase S suivie de l'hémoglobinoase C.

Ces résultats sont similaires à ceux d'un dépistage néonatal des hémoglobinoses fait au CHU de Nice [78], entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2008. Sur les 151 enfants porteurs d'une anomalie de l'Hb, 139 (92%) étaient hétérozygotes et 12 atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur, dont 9 SS et 3 S/bêta-thalassémie. Dans la population hétérozygote, les différents types d'Hb se répartissaient en 74% d'Hb S (103/139), 21,5% d'Hb C (30/139) et 4,5 % d'Hb E (6/139). Les 2/3 des enfants porteurs de l'Hb C étaient originaires du Maghreb (20/30) et 4 des 6 enfants porteurs d'Hb E venaient d'Asie (2/6 d'origine inconnue).

Contrairement à l'étude rétrospective menée au Burkina Faso portant sur 1827 prélèvements sanguins réalisés dans deux laboratoires publics de la ville d'Ouagadougou, la prévalence de l'hémoglobine S était de 11,7% et celle de l'hémoglobine C de 20,57% [79]. Aux résultats annoncés lors de la communication de J. Rochette au colloque franco-maghrébin de biologie et génétique moléculaire (CHU Cochin, 16-17 octobre 1986) et au congrès Français d'hématologie (Rouen 20 juin 1989), où on note la prépondérance de l'hémoglobine C au Maroc par rapport à l'hémoglobine S, sa fréquence est en effet de 2,4% dans la région de Rabat alors que celle de l'hémoglobine S n'est que 0,7%. [80]

### 1) L 'hémoglobinoase S

La prévalence de l'hémoglobinoase S que nous avons trouvée est très significative. Elle est de l'ordre de **22%**. En Afrique, la drépanocytose se présente sous forme d'une bande de fréquence maximale de 30% se situant en Afrique sub-saharienne de l'ouest en est. Cette fréquence diminue vers le nord et le sud suivant les courants de migrations. En Afrique du nord maghrébine, ce taux est de 1 à 2% [81].

Les différents types d'hémoglobinoses S que nous avons trouvés se répartissent en : 39% d'hémoglobinoses S hétérozygotes (Hb AS), 19% d'Hb S/alpha-thalassémie, 16% d'hémoglobinoses S homozygotes (Hb SS) ou bien Hb S/bêta<sup>0</sup>-thalassémies, 13% Hb S/PHHF, 10% d'Hb S/C et 4% Hb S/bêta<sup>+</sup>thalassémie. On note une discordance entre nos résultats et ceux :

-de l'étude rétrospective menée entre janvier 1983 et décembre 2005, au service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Casablanca, 73 patients avec syndrome drépanocytaire majeur ont été colligés avec 39 mâles et 34 femelles (sex-ratio :1,14). Ils ont constaté la présence de la drépanocytose de type homozygote SS dans 53 cas (72%), hétérozygote S/b-thalassémie dans 15 cas (21%), 5 cas HbS/C (7%). 55% des patients ont un parent au premier degré ayant un syndrome drépanocytaire majeur.

-de l'étude menée en 2000 en France lors d'un dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires majeurs, sur l'ensemble de 170 enfants drépanocytaires nés sur le territoire métropolitain, 70% sont drépanocytaires homozygotes et 20% sont hétérozygotes composites SC. Les 10% restants sont des syndromes thalasso-drépanocytaires.

A l'étude des examens biologiques de nos patients, on a noté :

- en cas de **dépanocytose hétérozygote**, l'absence de toute anomalie à l'hémogramme,
- en cas d'**hétérozygotie composite Hb S/alpha thalassémie**, on remarque une microcytose et une hypochromie sans anémie. Ces données sont confirmées par certains travaux de la littérature :

WALFROD et collaborateurs [82] d'une part, EMBURY et collaborateurs [83] d'autre part, ont suggéré que le diagnostic de l'alpha-thalassémie du sujet noir pouvait reposer à tout âge sur des critères biologiques constants à savoir : une pseudo polyglobulie (nombre de globules rouges augmentés) associée à une microcytose et à une hypochromie. Pour BADENS et collaborateurs [84] la présence d'un gène d'alpha-thalassémie à l'état hétérozygote se traduit par des signes caractéristiques à l'hémogramme qui sont la pseudo polyglobulie et une microcytose associée à une hypochromie.

Dans notre cas, la pseudo polyglobulie n'est pas retrouvée (selon les données cliniques de nos patients atteints de drépanocytose). Aussi, certains auteurs comme EL HAZMI et collaborateurs [85] n'ayant pas retrouvé la pseudo polyglobulie ont surtout insisté sur la constance de la microcytose et de l'hypochromie.

Pour PILSZEK et collaborateurs [86], la diminution concomitante de la CCMH et du VGM en l'absence d'anémie et de carence en fer serait très évocatrice de l'alpha thalassémie du noir africain.

EL HAZMI et collaborateurs [85] ont montré qu'il existe une corrélation positive hautement significative entre le taux d'Hb S et le VGM.

Il faut savoir que l'alpha-thalassémie entraîne une diminution du taux d'Hb S, selon

SANGARE et collaborateurs [87] qui rapportent que la présence de l'alpha-thalassémie réduit de façon significative la prévalence des complications de la drépanocytose. Aussi, EMBURY et collaborateurs [88] rapportent l'effet bénéfique de l'association alpha-thalassémie et drépanocytose sur la symptomatologie de la drépanocytose.

-Lors d'une drépanocytose homozygote ou d'une  $\beta^0$ -thalasso-drépanocytose, les données biologiques montrent une anémie normocytaire normochrome avec une hyperleucocytose, une hyperferretinémie, un taux de fer sérique normal, avec une élévation des taux des bilirubines.

Maier-Redelsperger et al ; ont précisé que l'hémogramme en cas de drépanocytose montre une anémie de sévérité variable, le taux d'Hb variant en moyenne de 6 à 10 g/dl pendant les périodes intercritiques. L'anémie est typiquement normochrome normocytaire et régénérative [89].

Selon Kafando et al, 2008 [90]; le mécanisme moléculaire est le remplacement par une valine de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne de la globine entraînant la production anormale de l'hémoglobine S (Hb S), cause de la déshydratation des globules rouges et d'un défaut de leur déformabilité (drépanocytes) liées à la polymérisation des molécules d'HbS en milieu pauvre en oxygène. Les examens biologiques servent à surveiller l'état basal :

numération formule sanguine et réticulocytes avec anémie hémolytique régénérative (Hb = 7g/dL), avec hyperleucocytose > 15 000 /mm<sup>3</sup> et hyperplaquettose > 400 000/mm<sup>3</sup>.

Les syndromes drépanocytaires posent de réels problèmes de santé publique dans de nombreux pays, dont le Maroc où leur fréquence et leur répartition sont mal connues. Un dépistage puis un diagnostic effectué dès la naissance, ciblé sur les populations à risques, permet d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves.

## 2) L'hémoglobinoase C

On a noté une faible prévalence de l'hémoglobinoase C (9.5%) par rapport à l'hémoglobinoase S, avec un sexe ratio de l'ordre de 1. La répartition géographique est marquée par la prédominance de l'axe Rabat-Sale-Kénitra.

Les cas d'hémoglobinoase C enregistrés sont répartis en : hémoglobinoase C homozygote **31%**, Hb C/ $\beta^0$ -thalassémie 23%, HbC/ $\beta^+$  **8%**, l'hémoglobinoase C hétérozygote **23%** et Hb C hétérozygote associée à une alpha-thalassémie **15%**.

Par contre les résultats d'une étude rétrospective portant sur 16 cas d'hémoglobinoase C en Tunisie montrent une prédominance des hétérozygotes composites Hb C/ $\beta$ -thalassémie (62%) sur l'Hb C homozygote (38%).

L'Hb C est présente dans des régions où l'Hb S est elle-même répandue. Sur le plan épidémiologique, la fréquence de la mutation atteint 1 à 10% en Afrique du Nord (Maroc et Algérie) et 20 à 50 % en Afrique de l'Ouest (Ghana, Côte d'Ivoire et Burkina Faso). Ceci est expliqué par le fait que la malaria est présente ou était présente dans ces régions du monde et que l'HbC confère une protection relative contre la malaria. Aux États-Unis, la prévalence du trait Hb C est de 2,4 sur 100 000 habitants noirs [91].

L'hémoglobinoase C est considérée comme une hémoglobinopathie bénigne caractérisée par une survie assez longue sans complications majeures.

L'analyse des données biologiques des cas d'hémoglobinoses C enregistrés:

- en cas d'hémoglobinoase C homozygote : l'étude de la numération globulaire montre une hypochromie avec absence d'anémie. Selon Smith EW et coll et Redetzki et coll, l'état homozygote d'hémoglobinoase CC se traduit habituellement par une anémie hémolytique, accompagnée d'une splénomégalie [92].

- dans l'hémoglobinoase C hétérozygote ou hétérozygotie composite Hb C/alpha-thalassémie, on constate la présence d'une anémie microcytaire hypochrome. Selon Bain Barbara [93] et Charache S. [94], les individus hétérozygotes pour Hb C (A/C) ou bien hétérozygotie composite Hb C/alpha-thalassémie sont asymptomatiques et peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée avec une résistance osmotique accrue.

- en cas d'hémoglobinopathie de type hétérozygotie composite Hb C/  $\beta^0$ -thalassémie, on note une anémie microcytaire hypochrome avec une hyperleucocytose hyperneutrophilie.

Le bilan martial montre une hyperferretinémie et un taux de fer sérique normal.

Selon les recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine d'Isabelle Vinatier, biologiste du laboratoire CERBA [95], la forme C/ $\beta^0$ thalassémie est une forme sévère et peut s'apparenter exceptionnellement à une bêta thalassémie intermédiaire avec anémie microcytaire hypochrome plus ou moins bien supportée.

### 3) l'hémoglobinoase O'Arabe

D'après notre enquête, la prévalence d'hémoglobine O'Arabe est de 3% répartie en 50% d'Hb O'Arabe homozygote et 50% d'Hb O'Arabe hétérozygote, avec un sexe ratio de l'ordre de 1, tandis que la répartition géographique de ces patients indique une prédominance de la région Casablanca-Settat avec 3 cas.

Selon l'étude portée sur 20 patients originaires du Nord Ouest Tunisien dont l'âge moyen est de 39.7 ans, suivis depuis 20 ans (1993- 2003) pour une Hémoglobinoase O Arab, le diagnostic par l'électrophorèse de l'Hb a relevé 16 hétérozygotes composites Hb O / bêta thalassémie et 4 homozygotes Hb O/Hb O, Les patients étaient 7 hommes et 13 femmes [96].

Une étude en Cote d'Ivoire et en Afrique de l'Ouest de 44 cas d'hémoglobine O Arab répartis en 3 phénotypes (A /O Arab, C /O Arab et S/O Arab, a confirmé que l'hémoglobine O Arab est un mutant rare de l'hémoglobine et la forme hétérozygote A/O Arab et l'association Hb C/O Arab sont totalement asymptomatiques. Il faut savoir que l'association Hb S/Hb O Arab engendre un syndrome drépanocytaire majeur proche de la drépanocytose homozygote [97].

Un de nos deux patients O Arabe homozygote, a présenté une hyperferritinémie avec des signes d'hémolyse. D'après une étude réalisée en Tunisie sur 20 cas, ils ont constaté que la forme homozygote n'était pas très symptomatique. La forme hétérozygote composite Hb O / bêta thalassémie était plus grave et caractérisée par une forme bénigne de la thalassémie avec une anémie hypochrome microcytaire modérée (Hb = 8,8 g / dl). Elle a été souvent compliquée d'une thrombopénie due à l'hypersplénisme dans 40% des cas [96].

D'autres publications [98] ont signalé que l'HbO Arab hétérozygote n'a pas de conséquences cliniques ou hématologiques. HbO Arab Homozygote est associée à une anémie légère à modérée.

#### 4) L'hémoglobine J

Nous avons trouvé deux cas d'Hb J :

-chez une patiente originaire de Casablanca. L'hémogramme montre une numération globulaire normale mais le laboratoire d'origine n'a pu obtenir aucune donnée sur les paramètres d'hémolyse, l'âge et les signes cliniques.

-chez une petite fille âgée de 6 ans originaire d'Agadir, dont l'hémogramme montre une hyperleucocytose à PNN avec une thrombocytose, le bilan martial est normal.

Hémoglobine J (Hb-J) a été d'abord décrite par Thorup et al chez un patient afro-américain en 1956 et depuis, plus de 50 variants de Hb-J ont été décrits comme :

\***Hb J-Cap** [alpha92 (FG4) Arginine → Glutamine]

\***Hb J-Buda** [alpha61 (E10) Lysine → Asparagine]

\***Hb J-Chicago** [bêta76 (E20) Alanine →Aspartate],

\***Hb J-Sardegna** [alpha50 (CE8) histidine → Aspartate) et **Hb J-Toronto** [alpha5 (A3) Alanine → Asparagine] sont identifiées. En comparaison avec l'hémoglobine adulte, ces hémoglobines montrent généralement des mouvements plus rapides que l'hémoglobine "A" sur l'électrophorèse d'acétate de cellulose (proche de l'anode). Tous sont classés sous la rubrique «variants de l'alpha-ou bêta-chaînes» (changement de base simple ou multiple), ou "hémoglobines avec plus d'une substitution d'acide aminé dans la chaîne alpha» (par exemple, **J-Singapour** (alpha78 (EF7) Asparagine -> Aspartate) [99-100-101].

Un Hb-J décrite récemment chez quelques membres d'une famille italienne, nommé Hb J-Europa [bêta62 (E6) Alanine> Aspartate].[102]

Hémoglobine J (en fonction de son type) possède des caractéristiques et des fonctions différentes. Par exemple l'hémoglobine **J Capetown** ( $\alpha_2\beta_2^{92\text{Gln}}$ ), est associée à l'état hétérozygote avec une affinité accrue d'oxygène et une polyglobulie. Les personnes concernées peuvent également avoir une polyglobulie légère et une microcytose [99-103]. L'hémoglobine **J Bancok** (Bêta 56 Glycine-> Aspartate) et **J Baltimore** (Bêta 16 Glycine-> Aspartate) ont été décrits en association avec l'hémoglobine falciforme. Ces personnes d'origine africaine auraient été cliniquement asymptomatiques, cependant, comme un double hétérozygote il peut y avoir le potentiel de trait drépanocytaire de type complications [104-105-106].

Une étude faite sur une famille noire américaine, a révélé la présence de l'hémoglobine J Baltimore avec une coexistence de bêta (+)-thalassémie. Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans avec un taux d'hémoglobine (Hb) de 11,5 g / dl, avec une microcytose et une hypochromie. L'électrophorèse de l'hémoglobine a retrouvé une augmentation des valeurs de Hb A<sub>2</sub> et F l'Hb A et J Baltimore (bêta 16 Glycine ---Aspartate) constituaient 12% et 81,3%, respectivement, de l'hémoglobine totale. Sa sœur avait une image similaire, avec Hb A (6,8%) et J-Baltimore (85,5%). La mère avait un trait bêta (+)-thalassémie, avec un degré modéré de l'anémie. [107]

## V- AUGMENTATION DE L'HEMOGLOBINE F

Les persistance héréditaires d'hémoglobine fœtale (PHHF) ont depuis le début posées problème, non pas par leur gravité – ce sont le plus souvent des affections tout à fait bénignes, sinon inapparentes – mais parce qu'elles témoignent d'un dérèglement du développement spécifique des gènes fœtaux *G gamma* et *A gamma*. Il s'agit en fait d'un groupe très hétérogène tant au niveau cellulaire ou biochimique qu'en ce qui concerne la lésion moléculaire sous-jacente [108]

L'analyse des profils électrophorétiques a montré un sang avec l'Hb F chez 13 patients, soit une prévalence de 9%. L'origine géographique de ces patients montre une prédominance de la région Casablanca-Settat avec 8 cas, suivie par les régions Rabat-Salé-Kénitra (3 cas), Marrakech-Safi (1 cas) et Fès-Meknès (1 cas). Le sexe ratio est de 1,16 (7 femmes et 6 hommes), soit une légère prédominance féminine.

### 1) Les cas faciles à interpréter

Nos données peuvent être comparées à celles du travail réalisé par l'unité d'électrophorèse et étude de l'hémoglobine du laboratoire du C.H.U. Campus [109]. Il s'agit d'une étude prospective réalisée de Septembre 1994 à Mai 1995 rapportant 15 cas de  $\beta$ -thalassémie/PHHF diagnostiqués sur un total de 2734 électrophorèses de l'hémoglobine réalisées durant la période d'étude. Les auteurs rapportent une prédominance du sexe féminin (10 femmes et 5 hommes). Les 15 cas de  $\beta$ -thalassémie/PHHF diagnostiqués (soit 2,56% des cas d'hémoglobinopathie) se répartissent en 3 cas de PHHF (20%) et 12 cas de  $\beta^+$  thalassémie (80%). Les 12 cas de  $\beta^+$  thalassémie se répartissent en 6 cas de  $\beta$ -thalassémie intermédiaire (40%), 5 cas de  $\beta$ -thalassémie hétérozygote (33%) et 1 cas de  $\beta$ -thalassémie mineure (7%). Cette classification de  $\beta$ -thalassémies est basée sur les résultats de l'électrophorèse (pourcentage des différentes fractions), l'hémogramme (VGM, TCMH, CCMH) et le test de KLEIHAUER. Dans notre travail, nous nous sommes basés uniquement sur les résultats de l'électrophorèse capillaire, qui ont montré l'existence de :

\*homozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie ou bien homozygotie PHHF : 25% (thalassémie intermédiaire)

\*Hb F secondaire à d'autres étiologies : 37.5%

\*hétérozygotie PHHF/ $\beta$ -thalassémie, c'est une thalassémie peu sévère à intermédiaire: 25%

\*hétérozygotie  $\delta\beta$ -thalassémie ou bien hétérozygotie PHHF (thalassémie mineure) :12.5%

On note ainsi l'absence de forme homozygote de  $\beta$ -thalassémie. Ce hiatus avait déjà été remarqué par **CABANNES et coll.** [110] qui constataient que la thalassémie dans sa forme majeure reste très modeste parmi les africains de race noire.

Cependant, **CONDAT. J.M.** [111] trouve en Côte d'Ivoire à propos d'une étude de 11 cas de  $\beta$ -thalassémie que la synthèse de la chaîne  $\beta$  n'est pas totalement annulée, confirmant ainsi les travaux de **CABANNES** qui remarquent que chez le noir thalassémique la synthèse des chaînes  $\beta$  n'est jamais totalement déprimée sauf dans certains cas de thalasso drépanocytose.

Par ailleurs la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire a été fréquente dans notre population (25%) résultat similaire au travail de C.H.U. Campus de Lomé (40%).

Un cas d'une forme intermédiaire de thalassémie homozygote chez un patient d'origine algérienne, âgé de 30 ans est publié. Il est porteur d'une mutation  $\beta^0/\beta^0$  abolissant totalement la synthèse de  $\beta$ -globine. Cette mutation est habituellement responsable de complications cliniques majeures et d'une anémie sévère nécessitant le recours à des transfusions régulières. Or, le patient présente une forme atténuée de la maladie avec une anémie très modérée et bien tolérée. Cela résulte d'un niveau élevé de synthèse d'hémoglobine fœtale, lié très probablement à une homozygotie pour le polymorphisme du promoteur du gène  $\gamma$ . Cette observation nous permet de rappeler que certaines bêta thalassémies majeures peuvent avoir un phénotype atténué en raison de polymorphismes du locus  $\beta$ .

Pour la forme PHHF associée à une bêta-thalassémie, elle est caractérisée par un taux élevé d'HbF. La prévalence de cette forme est inconnue. L'association de la PHHF à la bêta-thalassémie modère les manifestations cliniques qui varient de l'état asymptomatique à celui d'une  $\beta$ -thalassémie intermédiaire [112]

La distinction entre la PHHF et la  $\delta\beta$ -thalassémie est subtile et ne peut pas toujours se faire par des analyses hématologiques de routine. Elle doit donc être confirmée par le ratio de synthèse des globines alpha/bêta et par une analyse des séquences ADN.

La  $\delta\beta$ -thalassémie est une forme de bêta-thalassémie caractérisée par une synthèse diminuée ou nulle des chaînes delta et bêta-globine et une augmentation compensatoire de l'expression de la gamma-globine fœtale. La prévalence de cette forme n'est pas connue. La condition est observée chez de nombreux groupes ethniques mais elle est plus commune en Italie et en Grèce. La forme hétérozygote est cliniquement asymptomatique avec une légère microcytose et une augmentation de l'HbA<sub>2</sub> alors que les quelques patients homozygotes présentent des manifestations légères. Lorsqu'elle est associée à une bêta thalassémie classique hétérozygote, les patients présentent un tableau clinique de bêta-thalassémie intermédiaire. La  $\delta\beta$ -thalassémie est fréquemment due à des délétions de l'ensemble de la séquence des gènes delta et bêta, induisant la synthèse de la seule chaîne gamma de l'hémoglobine et la production d'Hb F. Le diagnostic se base sur la présence d'hématies hypochromes microcytaires et d'une augmentation significative de l'Hb F, entre 5 et 15% chez les hétérozygotes. L'Hb F est répartie de manière hétérogène parmi les érythrocytes. Le ratio de la synthèse des globines alpha/bêta est  $>1$  [112].

## **2) Les cas difficiles à interpréter :**

Durant notre étude on a rencontré des cas difficiles à interpréter à cause du manque de données cliniques (hémogramme, bilan martial...) et l'utilisation d'une seule technique pour l'étude de l'hémoglobine (électrophorèse capillaire)

C'est le cas pour :

- $\delta\beta$ -thalassémie/ $\beta$ -thalassémie ou bien  $\beta^+$ -thalassémie associée à une carence martiale où on note une augmentation de l'Hb F et diminution de l'Hb A<sub>2</sub> et l'Hb A.
- P<sub>H</sub>H<sub>F</sub>/ $\alpha$ -thalassémie ou  $\delta\beta$ -thalassémie/ $\beta$ -thalassémie avec une Hb F très augmentée tandis que l'Hb A<sub>2</sub> et l'Hb A est très diminuée (tend vers 0)
- $\beta^+$ -thalassémie/ $\alpha$ -thalassémie ou bien hétérozygotie P<sub>H</sub>H<sub>F</sub> où l' Hb F est élevé mais l'Hb A et l'Hb A<sub>2</sub> sont diminuées.

D'où la nécessité d'utiliser la chromatographie liquide à haute performance pour quantifier les différentes fractions de l'hémoglobine (méthode de choix) et devant la diminution de l'Hb A<sub>2</sub>, il faut renouveler l'étude de l'Hb après correction de la carence martiale pour exclure une éventuelle  $\alpha$ -thalassémie mineure.

Il faut savoir que le diagnostic de certitude repose principalement sur les techniques de biologie moléculaire.

## VI- RECOMMANDATIONS POUR UNE MEILLEURE ANALYSE DE L'HEMOGLOBINE

A la fin de ce travail nous arrivons aux recommandations pour une meilleure prise en charge biologique des hémoglobinopathies, permettant au biologiste d'établir un diagnostic précis, et disposer par la suite de données épidémiologiques fiables.

1/ Le dépistage des hémoglobinopathies devrait être effectué à la première consultation prénatale chez toutes les femmes enceintes appartenant à des groupes raciaux et ethniques dont on sait qu'ils présentent un risque d'hémoglobinopathies élevé (asiatiques, africains et méditerranéens). Chez tous les nouveaux-nés issus des groupes ethniques à haut risque, il faut recommander le dépistage des hémoglobinopathies à l'aide de sang séché sur papier filtre.

2/La présence d'une anomalie de l'hémoglobine est à rechercher devant des signes d'appel « classiques » (anémie, microcytose, hémolyse, polyglobulie, cyanose). Les hémoglobines à rechercher en urgence sont :

– l'HbS à l'état homozygote ou en association avec une hémoglobine anormale responsable d'un syndrome drépanocytaire majeur (S/S ; S/β thalassémie ; S/C, S/D Punjab ; S/O-Arab ; A/S Antilles ; A/S Oman) ;

– la méthémoglobine (metHb), lors d'intoxications alimentaires ou médicamenteuses.

De plus la quantification de l'HbS s'avère urgente lors de l'évaluation de tout patient atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur en soins intensifs, pour tout enfant fébrile et anémié, et lors d'une urgence opératoire pour un patient connu drépanocytaire, ou pouvant l'être.

3/ La pratique d'une seule technique pour le diagnostic des anomalies des hémoglobines n'est pas recommandée pour deux raisons principales :

- un profil normal, quelque soit le système utilisé, ne permet pas d'éliminer un variant de l'Hb

- plusieurs variants peuvent se comporter de la même façon dans un système.

**4/** Pour rendre un diagnostic précis d'hémoglobinopathie, il faut que le biologiste dispose au moment de l'interprétation de toutes les données clinicobiologiques : âge du patient , origine ethnique , contexte familial , contexte clinique , contexte transfusionnel (il est indispensable de faire l'analyse à distance d'une transfusion, 3 mois minimum), constantes érythrocytaires , bilan martial (incontournable en cas de microcytose) et le bilan d'hémolyse en cas d'anémie (réticulocytes, haptoglobine, bilirubine), qui sont nécessaires à l'interprétation des résultats, d'où l'importance de la feuille de renseignements. C'est dans cette optique qu'au Laboratoire Central de Biochimie CHIS, une feuille de demande spécifique à l'étude de l'hémoglobine a été établie. (ANNEXE2).

**5/-**Un profil normal, avec des taux d'HbA<sub>2</sub> et Hb F normaux, doit être interprété en fonction de l'hémoگرامme, du bilan martial, de l'origine ethnique, du contexte clinique, familial et transfusionnel du patient.

**6/** Un profil normal avec une microcytose associée sans carence martiale doit faire évoquer une  $\alpha$ -thalassémie probable ou une  $\alpha$ -thalassémie dite silencieuse. Dans un contexte de grossesse, il est préconisé de faire un hémoگرامme et une étude de l'Hb chez le conjoint.

**7/** Un profil normal en présence de carence martiale doit faire l'objet d'un contrôle après correction de la carence si la microcytose persiste.

**8/** Le diagnostic de l'Hb S est réalisé par des techniques électrophorétiques et/ou chromatographiques. Un seul test n'étant pas suffisant pour affirmer son existence. Il est recommandé de confirmer sa présence par des tests fonctionnels (test de solubilité, test de falciformation) pour différencier l'Hb S des autres variants migrants ou coéluant en même temps. Le dosage précis des différentes fractions est indispensable pour affiner le diagnostic.

**9/**Dans les syndromes drépanocytaires majeurs, l'existence d'une  $\alpha$ -thalassémie associée doit également être recherchée car elle semble associée à certaines complications. Elle peut être suspectée sur des arguments indirects (constantes hématologiques, taux d'Hb S, présence d'Hb Bart's ou d'Hb H) ou recherchée spécifiquement par des techniques de biologie moléculaire

**10/** Le diagnostic des formes mineures d'alpha thalassémie est évoqué devant une microcytose non expliqué par une  $\beta$  ou  $\delta\beta$ -thalassémie (taux d'Hb A<sub>2</sub> et F normaux) ou une carence martiale. L'étude moléculaire constitue le diagnostic de certitude, envisagée uniquement dans le cadre de conseil génétique.

**11/** L'association Hb S/Hb C est grave puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur. La présence d'Hb C doit donc être prise en compte dans le conseil génétique de la drépanocytose. Les couples risquant d'avoir un enfant avec une hémoglobinopathie SC doivent être informés du risque de syndrome drépanocytaire majeur dans leur descendance.

**12/** Dans les  $\beta$ - thalassémies, les taux d'hémoglobines A<sub>2</sub>, A et F sont variables en fonction du type d'anomalies moléculaires en cause → l'étude de l'hémoglobine doit être complétée par des techniques de biologie moléculaire qui précisent la nature des anomalies et permettent de rechercher une  $\alpha$ -thalassémie associée.

**13/** Un profil S/F ne permet pas de différencier entre un S/PHHF, S/ $\beta^0$  thalassémie et un S/S → une étude familiale ou celle du gène est recommandée.



Les hémoglobinopathies comptent parmi les anomalies génétiques les plus fréquentes dans le monde ainsi qu'au Maroc.

Notre étude est surtout épidémiologique car elle a permis de montrer que les hémoglobinopathies sont une réalité nationale et que leur importance diffère selon les régions. De ce fait, une politique régionale sanitaire s'impose.

Comme nous l'avons déjà constaté, l'électrophorèse capillaire a permis une avancée dans le diagnostic de nombreux variants de l'hémoglobine, courants ou plus rares, de par sa simplicité d'utilisation, sa rapidité et son excellente résolution. C'est une technique performante, à placer au moins au niveau de la CLHP, mais avec un coût de fonctionnement moindre (moins de volume de tampon utilisé, coût d'un capillaire inférieur à celui d'une colonne de chromatographie) [113].

Cependant, certains variants restent non détectables par cette méthode, d'où la nécessité du recours à plusieurs techniques pour apporter un diagnostic fiable.

Soulignons également l'importance des paramètres cliniques, ethniques, biologiques et hématologiques et donc de la qualité du dialogue clinico-biologique dans toute étude de l'hémoglobine.

Les hémoglobinopathies représentent en effet une réalité dans notre pays. Elles méritent de futures investigations pour une meilleure maîtrise de ses complications et de son traitement. De ce fait, elles doivent bénéficier de plus d'intérêt surtout dans certaines régions où la concentration de la maladie est importante.



**\*ANNEXE 1 :****Fiche patient pour l'étude des hémoglobinopathies**

Date :

N° fiche :

**Données du patient**

Nom + Prénom :

Date et lieu de naissance :

Sexe :

**Données de la famille**

N° téléphone :

	Nom Prénom	Date de naissance	Origine
Mère			
Père			

Notion de consanguinité : oui  Non  degré :Nombre d'enfants : 1  2  3  4  plus 

Age des enfants :

Antécédants familiaux :

Arbre généalogique :

**Renseignements cliniques du patient:**Splénomégalie : Non  Oui Anémie : Non  Oui  Traitement :Transfusion Non  Oui 

Nombre de transfusions :

Date de la dernière transfusion:

Nombre de culot globulaire :

Autres : Oui  Non 

A préciser :

**Données hématologiques et biochimiques**

Hémogramme : taux Hb :

VGM :

CCMH :

TCMH :

Aspect GR sur lame :

Bilan martiale : Fer sérique :

Ferritine :

Transferrine :

CST :

Paramètres d'hémolyse : B T :

BC :

BL :

Haptoglobine :

Autres :

**Examens réalisés :**

- Electrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'agarose:

Alcaline :  Résultats Acide :  Résultats

- Electrophorèse capillaire de l'HGB :  Résultats :

- Iso focalisation :  Résultats :

- HPLC :  Résultats :

- Études complémentaires :

- Etude des gènes de l'hémoglobine :(Joindre la fiche de consentement)

**Conclusion sur le diagnostic porté :**

**\*ANNEXE 2 :****BON DE DEMANDE DE L'ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE**

LABORATOIRE CENTRAL DE BIOCHIMIE CLINIQUE

Tel : 0661 28 52 68 Ligne interne: 6709 E- Mail : l.chabraoui@chis.ma

<b>ETIQUETTE BAF</b>	<b>IDENTITE PATIENT</b>		<b>ETABLISSEMENT :</b>	
	NOM /PRENOM		SERVICE:	
	NE(E) LE		N° D'ENTREE :	
	SEXE	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	DATE :	HEURE :
	EPOUSE		PRELEVEUR :	

**NATURE DU PRELEVEMENT**Sang total sur tube EDTA (Bouchon Violet) à prélever avant toute transfusion.**RENSEIGNEMENTS CLINIQUES OBLIGATOIRES**Syndrome anémique : Splénomégalie  Anémie  Ictère 

Date de la dernière transfusion:..... Origine Géographique :.....

ATCD Personnels.....

ATCD Familiaux.....

Consanguinité : Non  Oui  Si oui degré :.....Autres  , A préciser :.....**RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES OBLIGATOIRES****Bilan hématologique :** Hb : .....GR : .....VGM : ..... CCMH : ..... TCMH :.....Test de falciformation : Positif  Négatif  Non réalisé **Bilan martiale :** Fer sérique : ..... Ferritine : ..... Transferrine : .....**Bilan d'hémolyse :** Bilirubine T : ..... Bilirubine D: ..... Bilirubine Libre :.....

Haptoglobine : ..... LDH : .....

CACHET ET SIGNATURE DU MEDECIN  
PRESCRIPTEUR

Pour plus de renseignements contacter Dr L. Benchekroun sur 0661 24 07 36



*Résumés*

## Résumé :

**Titre :** Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire : expérience d'un laboratoire d'analyses médicales privé

**Mots clé :** Hémoglobinopathies \_ hémoglobinoses \_ thalassémies \_ persistance héréditaire d'hémoglobine F\_ électrophorèse capillaire.

**Auteur :** Imane SIF

Les hémoglobinopathies se répartissent en deux grands groupes : les anomalies de structure de la protéine (les hémoglobinoses) et les anomalies de synthèse des chaînes de globine (les thalassémies).

Ce travail a pour objectif de faire une étude épidémiologique des hémoglobinopathies, en se basant sur l'analyse phénotypique, et surtout de discuter des pratiques de l'analyse de l'hémoglobine en routine, pour aboutir à des recommandations de la bonne prise en charge de ces analyses.

Il s'agit d'une étude prospective, menée entre septembre 2011 et août 2012 dans un laboratoire d'analyses médicales privé à Casablanca, sous-traitant l'électrophorèse de l'hémoglobine par technique capillaire. Les échantillons proviennent de différentes régions du Maroc.

La prévalence des hémoglobinopathies trouvée est de l'ordre de 14% (140 cas des HGP parmi 997 électrophorèses d'hémoglobines réalisées). Les cas enregistrés se répartissent en 55% de thalassémies (57% d'alpha thalassémies suspectées et 43% de bêta thalassémies) et 36% d'hémoglobinoses (62% Hb S, 26% Hb C, 8% Hb O'Arabe et 4% Hb J). Dans 9% des cas, nous avons noté une augmentation isolée de l'Hb F. Les patients proviennent de différentes régions du Maroc avec prédominance de la région Rabat-Salé-Kénitra (35%), avec un sexe ratio (Femme/Homme) de 1,37.

L'étude de l'hémoglobine nécessite l'association de plusieurs techniques et lors de l'interprétation des résultats, le biologiste doit disposer des données clinico-biologiques des patients, afin de porter un diagnostic précis et de pouvoir disposer de données épidémiologiques fiables.

## Summary:

**Title:** Diagnosis of hemoglobinopathies by capillary electrophoresis: the experience of a private medical laboratory analyzes

**Keywords:** Hemoglobinopathies \_ sickle cell disease \_ thalassemias \_ hereditary persistence of hemoglobin F \_ capillary electrophoresis.

**Author:** Imane SIF

Hemoglobinopathies are divided into two main groups: structural abnormalities of the protein (hemoglobin disease) and abnormal synthesis of globin chains (thalassemias).

This work aims to make an epidemiological study of hemoglobinopathies, based on phenotypic analysis, and especially discuss the practical analysis of routine hemoglobin, leading to recommendations for the proper care these analyze.

This is a prospective study conducted between September 2011 and August 2012 in a private laboratory of medical analysis in Casablanca, which perform the hemoglobin electrophoresis using capillary technique as a subcontractor. The samples come from different regions of Morocco.

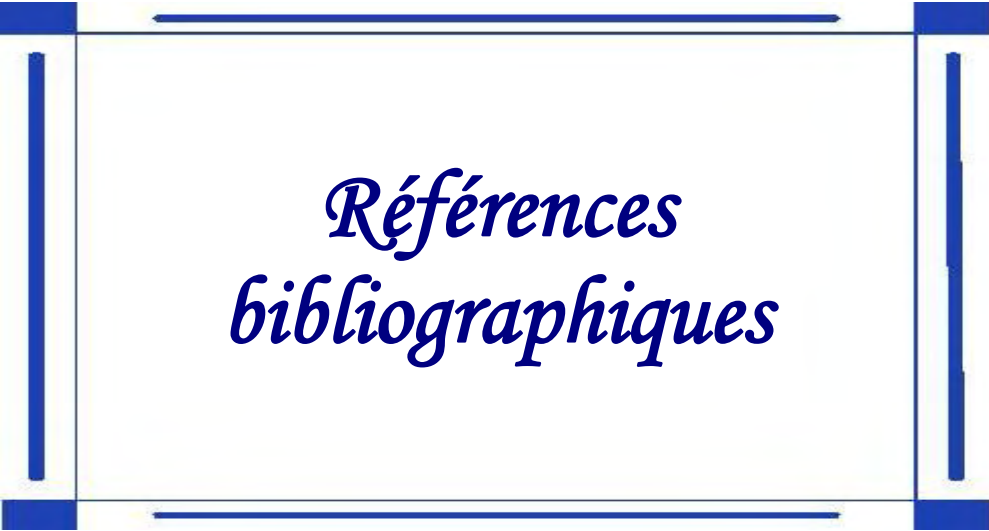
The prevalence of hemoglobinopathies found is about 14% (140 cases among 997 HGP hemoglobin electrophoresis performed). Recorded cases are divided into 55% of thalassemia (57% suspected alpha thalassemia and 43% of bêta thalassemia) and 36% of Hb variants (Hb S 62%, Hb C 26%, Hb O'Arabe 8% and Hb J 4%). In 9% of cases we observed an isolated increase in Hb F. The patients are from different regions of Morocco with a predominance of the Rabat-Salé-Kenitra region (35%). The sex ratio (Female / Male) is 1, 37.

The study of hemoglobin requires the combination of several techniques and in the interpretation of results; the biologist must have clinical and biological data of patients in order to make an accurate diagnosis and to have reliable epidemiological data.

# ملخص

**العنوان :** تشخيص مرض الهيموغلوبين بواسطة تقنية الكهربية الشعرية: تجربة مختبر طبي خاص.  
**الكلمات الأساسية :** امراض الهيموغلوبين \_ التشوهات الهيكلية للبروتين \_ ثلاسيميا \_ استمرار وراثية من الهيموغلوبين ف \_ الشعرية الكهربية.  
**من طرف:** ايمان سيف

تنقسم أمراض الهيموغلوبين إلى مجموعتين رئيسيتين هما: التشوهات الهيكلية للبروتين و التشوهات التركيبية في سلاسل الغلوبين (ثلاسيميا).  
يهدف هذا العمل إلى إجراء دراسة وبائية لأمراض الهيموغلوبين، وذلك استنادا على تحليلها المظهري وخاصة لمناقشة التحليل العملي لخضاب الدم (هيموغلوبين)، من أجل استخلاص توصيات لدعم هذه التحاليل.  
دراستنا وبائية استباقية بحيث أجريت ما بين سبتمبر 2011 و أغسطس 2012 في مختبر التحليلات الطبية في الدار البيضاء و هو متعهد ثانوي لتقنية الكهربية الشعرية للهيموجلوبين، تأتي العينات من مناطق مختلفة من المغرب.  
تنتشر امراض الهيموغلوبين بنسبة 14% (140 من بين 997 حالة).  
تنقسم الحالات المسجلة إلى 55% من مرضى الثلاسيميا (57% مشتبه به الثلاسيميا ألفا و 43% من الثلاسيميا بيتا) و 36% من التشوهات الهيكلية للبروتين (62% من مرض المنجلي، 26% هيموغلوبين ص، 8% هيموغلوبين عربي و 4% هيموغلوبين ج). في 9% لاحظنا زيادة معزولة في خضاب الدم ف. معظم هؤلاء المرضى هم من جهة القنيطرة الرباط سلا بنسبة 37%. مثل هذه الامراض تؤثر أكثر على المرأة مع نسبة الجنس (ذكر / أنثى) يساوي 1.37.  
نستنتج ان دراسة الهيموغلوبين تتطلب الجمع بين العديد من التقنيات، وأثناء تفسير النتائج يجب أن يتوفر الاحيائي على البيانات السريرية البيولوجية للمرضى من أجل إجراء تشخيص دقيق والحصول على البيانات الوبائية الموثوقة.



*Références  
bibliographiques*

- [1] Organisation mondiale de la santé. thalassémie et autres hémoglobinopathies OMS. 118<sup>ème</sup> session 2006.
- [2] **Elion J, Ducrocq R.** Le diagnostic des hémoglobinopathies en 1990. *Sem Hôp Paris* 1991 ; 67 : 1118-26.
- [3] **Kaplan JC, Delpech M.** Génétique moléculaire de quelques maladies constitutionnelles. In: *Biologie moléculaire et médecine. Flammarion Médecine-Sciences. Paris. 1989; 273-338.* Williams TN, Maitland K, Ganczakowski M, Peto TEA, Clegg JB, Weatherall DJ, Bowden DK. Red blood cell phenotypes in the alpha+ thalassaemias from early childhood to maturity. *Br J Haematol* .1996; 95: 266-72.
- [4] **Campbell N A, Reece J B, Mitchell L G.** *Biology. Addison Wesley Longman 1999.* Miller L. *Biology. Discovering Life. D. C. Heath and Compagny.1994.*
- [5] **Hargrove PW, Vanin EF, Kurtzman GJ, Nienhuis AW.** High-level globin gene expression mediated by a recombinant adeno- associated virus genome that contains the 3' gamma globin gene regulatory element and integrates as tandem copies in erythroid cells. *Blood* .1997; 89: 2167-75.
- [6] **Rivière I, Sadelain M .** Methods for the construction of retroviral vectors and the generation of high titer producers. In: Totowa, NJ. *Gene therapy protocols: methods in molecular biology. Humana Press. 1997; 59-78.*
- [7] **Bernard J, Lévy JP, Bruno V, Pierre Clauvel J, Didier Rain J and Yvette S.** *Hématologie. 1998 ; 352 pages.*

- [8] **Wajcman H.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC (Elsevier SAS, Paris). Hématologie. 2005 ; 13-000-R-60.
- [9] **Vanbourdolle M** et collaborateurs. Biochimie hématologie. 2007; 6-1116. Embury SH, Lebo RV, Dozy AM, Kan YX . Organization of the alpha-globin genes in the Chinese alpha-thalassemia syndromes. *J Clin Invest.* 1979; 63 : 1307-10.
- [10] **Sébahoun G.** Hématologieclinique, 2e éd. Paris. Arnette. 2005 ; 1-578.
- [11] **Kaplan J C, Delpech M.** Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3ème édition. (2007) ; p. 379-393.
- [12] **Sadelain M.** Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta-thalassemia and sickle cell anemia. *Curr Opin Hematol.* 2006;13:142-8.
- [13] **Bernard J, Levy J P, Varet B, Claudel J P, Rain J D, Sultan Y.** Hématologie. Masson éditeur. 1983; ed 6 : 47.
- [14] **Harper.** Précis de biochimie. Presses de l'Université Laval, Québec ; De Boeck université Paris –Bruxellles , traduction de la 25e édition américaine. 2003.
- [15] **Grand champ B, MontgpmeryBISSEL D, Licko V, Schmid R.** Formation and disposition of newly synthesizedheme in adult rat hepatocytes in primary culture. *JBiolCem.* 1981; 256:11677-83.
- [16] **Steinberg M. H.** Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(4):204-10. frenette , P. S. and G. F. A and atweh. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts,and future promise. *J Clin Invest.* 2007; 117(4):850-8.

- [17] **Louahabi** A, Philippe M, Lali S, Wallemacq P, Maisin D. Evaluation of a new Sebia kit for analysis of hemoglobin fractions and variants on the Capillary system. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44(3):340-5.
- [18] **Lubin** BH, Witkowska HE, Kleman K. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. *Clin Biochem.* 1991; 24: 363-74. Kultarr A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single gene disorder. *Hemoglobin.* 2007; 31(2): 209-24.
- [19] **Mac Donald** CB, Bauer PW, Cox LC, Mac, Mahon L. Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology.* 1999; 47: 23-28. Tavin ME, Rubin JS, Camacho FJ. Sudden sensorineural hearing loss in haemoglobin SC disease. *J Laryngol Otol.* 1993; 107: 831- 833.
- [20] **Girot** R. Thalassémie, drépanocytose. Physiopathologie et diagnostic. *Rev Prat* 1999; 49: 667-674. Whitehead RE, Mac Donald CB, Melhem ER, Mac Mahon L. Spontaneous labyrinth hemorrhages in sickle cell disease. *Am J Neuroradiol.* 1999; 19, September: 1437-1440.
- [21] **Steinberg** MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1021-30. Solovey AA, Solovey AN, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease. A pilot study. *Blood.* 2001; 97: 1937-41.
- [22] **Coupric** N. Les hémoglobinopathies. Laboratoire Marcel Mérieux. 2000.
- [23] **Redetzki** JE, Bickers JN, Samuels MS. Homozygous hemoglobin C disease. Clinical review of fifteen patients. *South Med J.* 1968; 61:238-42.

- [24] **Smith** EW, Krevans JR. Clinical manifestations of hemoglobin C disorders. Bull Johns Hopkins Hosp. 1959; 104:17-43.
- [25] **Bachir** D, Galacteros F. Hemoglobin C disease. Orphanet encyclopedia .2004.
- [26] **Wajzman** W, Galacteros F. Drépanocytose. laboratoire et études de l'hémoglobine. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94 : 80-84.
- [27] **Galacteros** F. Bases physiopathologiques de la drépanocytose. prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull Soc Pathol Exot. 2001; 94: 77-79.
- [28] **El-Hazmi** MAF, Lehmann H. Human hemoglobins and hemoglobinopathies in Arabia. Hb O Arab in Saudi Arabia. Acta Haematol. 1980; 63: 268.
- [29] **Kazazian** HH, Dover GL, Lightbody KL, Park IJ. Prenatal diagnosis in a fetus at risk for hemoglobin S-O Arab disease. J Pediatr. 1978; 93:502.
- [30] **Schwab** JG, Abelson HT, Fairhurst RM, Casella JF. Homozygous hemoglobin C. N Engl J Med. 2004; 351:1577.
- [31] **Bain** BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. – 2nd edition. Oxford: Blackwell Publishing. 2006 ; 313. Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet FX, et al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Ann Biol Clin 2003 ; 61:401-409.
- [32] **Stamatoyannopoulos** G, Nute P E, Miller M. De novo mutations producing unstable hemoglobins or hemoglobins M. Establishment of a depository and use of data to test for an association of de novo mutation with advanced parental age. Human Genetics 1981; 58 (4):p.396-404.

- [33] **BELLIS G, KRISHNAMOORTHY R.** La  $\beta$ -thalassémie en Sicile et en Algérie diversités d'une maladie héréditaire. Publié par Association Internationale des Démographes de Langue Française .Ménages, familles, parentèles et solidarités dans les populations méditerranéennes: actes de l'IVe Séminaire international d'Aranjuez, 27-30 septembre 1994 ; p.445-455.
- [34] **Barthet C, Bazin A, Bourguignat L, Cuvelier I, Debruyne M, Huchet F, Kleinfinger P, Lacroix I, Lewin, Maury L, Mongem, Montagnon M, Mossafa H, Olichon D, Poveda J-D, Sziro-Tapia S, Trombert S.** Hémoglobinopathies. Guide des analyses spécialisées 4eme edition , Pasteur Cerba Laboratoire 2003.
- [35] **Higgs DR.** alpha-Thalassaemia. In: Higgs DR&Weatherall DJ. The haemoglobinopathies, Clinical Haematology. Bailliere's.1993.
- [36] **Weatherall D J.** phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. Nature Reviews Genetics 2001; 2(4) :p.245-55.
- [37] **Chui D H, Luo H Y, Eng B, Wayne J S.** Immunocytological test to detect adult carriers of (---sea/) deletional alpha-thalassaemia.Lancet .1993; 342 (8880): p.1145-7.
- [38] **Kanavakis E, Papassotiriou I, Karagiorga M, Vrettou C, Metaxotou-Mavrommati A, Stamoulakatou A, Kattamis C , Traeger-Synodinos J.** phenotypic and molecular diversity of haemoglobin H disease :a Greek experience .British Journal Of Haematology. 2000;111(3) :p.915-23.
- [39] **De Montalembert M.** Syndromes Thalassémiques. Emc (Elsevier Masson Sas, Paris), Hématologie .2008; 13-0006-d-17

- [40] **Vanbourdolle** M et collaborateurs. Biochimie hématologie. 2007 ; 6-11 16 pages.
- [41] **De Montalembert** M. Syndromes thalassémiques. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier). Hématologie. 2002; 13-006-D17.
- [42] **Bruneteau** G, Fenelon G, Khalil A, Kanfer A, Girot R. Spinal cord compression secondary to extramedullaryhematopoiesis in a patient with thalassemia Rev Neurol (Paris). 2000; 156: 510-3.
- [43] **Bachir** D. Aspects Cliniques des hémoglobinopathies. BIO-RAD. 2008.
- [44] **Craie** J E, Barnetson R A , Pior J, Raven J L, Thein S L. Rapid detection of deletions causing delta beta thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin by enzymatic amplification. Blood .1994; 83 (6): p.1673-83.
- [45] **Tongsong** T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy .J Ultrasound Med, vol. 23. 2004; p. 49–55.
- [46] **Zandecki** M , Genevieve F. Hémogramme : Valeurs de référence. Laboratoire d'hématologie du chu d'Angers. Disponible sur : [http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab\\_hema/page2g.html](http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/page2g.html).
- [47] **Favier** R, Ozsahin H , Laire V , Douay L. Apport du laboratoire dans le dépistage et le diagnostic des hémoglobinopathies en milieu pédiatrique. *Rev Fr Lab*.1993 ; 248 : 53-62.

- [48] **Basset P**, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J. Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fractions of normal hemoglobins. *Blood*.1978; 51: 971-82.
- [49] **Godart C**, Riou J. Place de l'HPLC dans le diagnostic des hémoglobinopathies. BIO-RAD 2007.
- [50] **Szymanowicz A**, Bogard M, Ingrand J, Poggi B, Bernard M, Eloy C, Gaillard O , Hamberger C, Lamoril J , Leban M , Musset L, Nougier C , Yvert J-P . Capillary electrophoresis and haemoglobinopathies. February 2006;Volume 21, Issue 1: 45–50.
- [51] **Wajcman H**, Riou J. Globin chain analysis: an important tool in phenotype study of hemoglobin disorders. *Clinical Biochemistry* .2009; 42 (18) : p. 1802-6.
- [52] **Emmel VE** .A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Archives of Internal Medicine*.1917; 20: p.586-598.
- [53] **Kleihauer E**, Braun, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klinische wochenschrift*. 1957; 35 (12):p .637-8.
- [54] **Itano H**. A Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. *Archives of Biochemistry And Biophysics*.1953; 47(1):p.148-59.
- [55] **Carrell RW**, Kay R. A simple method for the detection of unstable haemoglobins. *British Journal of Haematology*.1972; 23(5): p.615-9.

- [56] Encyclopédie Orphanet Grand Public Mars 2011. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf>
- [57] **KHATTAB** Mohammed. La thalassémie. DoctineWS N° 55 Mai 2013. Disponible sur <http://www.doctineWS.com/index.php/dossier/item/2111-la-thalass%C3%A9mie>.
- [58] **Landers** JP. Clinical capillary electrophoresis. ClinChem.1995; 41: 495-509. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization. June 2008 ; 86: 480-487.
- [59] **Benkirane Agoumi** N. Lettres à la rédaction .Archives de pédiatrie 10. 2003; 648–657.
- [60] **Jeanne** L. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. Option Bio. 2010 ; 434 :p.17-20.
- [61] **Harif** M, **Khattab** M, **Hessissen** L. Etat des lieux de l'hématologie et l'oncologie pédiatrique au Maroc. [www.smhop.org.ma](http://www.smhop.org.ma) (consulté en ligne le 7/12/2010).
- [62] **Bidani** I et al, Les thalassémies majeures chez l'enfant : à propos de 20 cas. congrès 2001.
- [63] **HACHIM** J, **Maani** K, **Essafi** M, **Hadj Khalifa** H. Expérience du service de pédiatrie III. UNITE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE HÔPITAL D'ENFANTS CHU IBN ROCHD CASABLANCA MAROC.
- [64] **Ghosh** S, **Bandyopadhyay** S K, **Bandyopadhyay** R, **Roy** D, **Maisnam** I, **Ghosh** M K. A study on endocrine dysfunction in thalassaemia. J. Indian Med. Assoc. 2008; 106(10):655- 658.

- [65] **CHERKAOUI** Anwar .journal libération. 06/03/2010. Disponible sur [http://www.libe.ma/La-thalassemie-une-maladie-hereditaire-tres-malconnue\\_a9487.html](http://www.libe.ma/La-thalassemie-une-maladie-hereditaire-tres-malconnue_a9487.html)
- [66] **Laradi S**, Haj Khelil A, Omri H, Chaieb A, Mahjoub T, Benlimam H, Amri F, Saad A, Miled A, Leturcq F, Ben Chibani J, Beldjord C. Annales de Biologie Clinique. Juillet - Août 2000 ; 58(4) : 453-60.
- [67] **Boyo A**, Cao A, Der Kaloustian V, Hercules J, Kuliev A, Loukopoulos D, Modell B, Motulsky A, Pantelakis S, Piel A, Rosa J, Wasi P, Weatherall D, Williamson R. Anémies héréditaires bases génétiques, caractéristiques cliniques diagnostic et traitement. Bulletin de l'O.M.S. Genève, O.M.S. 1983;61-(2): 179-198.
- [68] **Araujo A**, Kosaryan M, MacDowell A et al. A novel delivery system for continuous desferrioxamine infusion in transfusional iron overload. Brit J Heamatol 1996; 93: 835-37.
- [69] **SEGBNA AY**, KUEVIKOE I, MESSIE A K, NAPO-KOURA I G , VOVOR A, DA M. Hemoglobin anomalie at the university hospital center in Lomé Togo. Med Trop.2002; 62 (1): 51-54.
- [70] **MOUELE R**, PAMBOU O, FEINGOLD J, GALACTEROS F. Alphathalassemia in Bantou population from Congo Brazzaville its interaction with sickle cell anemia. Hum hered. 2000; 50 (2): 118-125.
- [71] **GALACTEROS F**. Alpha thalassémie. Orphanet net. 2000; <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alphathala.pdf>

- [72] **PEMBREY M** , WEATHERALL D J, CLEGG J B , BUNCH C ,PERRINE R P. Hemoglobin Bart's in Saudi Arabia. Br. J. Haemat. 1975; 29: 221.
- [73] **HIGGS D R**, PRESSLEY L, CLEGG J B, WEATHERAL D, HIGGS S, CAREY P, SERJEANT G.R. Detection of alpha thalassemia in negro infants. Br. J. Haemat. 1980; 46: 39-46.
- [74] **HENNI T**, BACHIR D, TABONE P, JURDIC P, GODET J, COLONNA P. Hemoglobin Bart's in Northern Algeria. Acta hemat. 1981 ; 65 : 240-246.
- [75] **Montalembert M**, Girot R, Galacteros F. La drépanocytose en France en 2006 : acquis et défis. Archives de Pédiatrie. 2006 ;13 (9) : 1191-1194.
- [76] **AGOUZAL Mouna**. Hémoglobinopathies et chélation de fer chez les thalassémiques et les polytransfusés .Larache. 2008. THESE Présentée pour l'obtention du Doctorat National Sur LA CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE LA BETA-THALASSEMIE MAJEURE AU NORD-OUEST DU MAROC ET DU TRAITEMENT CHELATEUR DE FER. Soutenue publiquement le 19 Juin 2010.
- [77] **Rhazoni M**. Rencontre d'experts internationaux et nationaux à Rabat. L'opinion.2009 ; 15 :9-26.
- [78] S. BERTHET S , MONPOUX F , SOUMMER A M , BERARD E , SARLES J , BADENS C. ARCHIVES DE PÉDIATRIE. 2010 ; 17 (12) :1652-1656. Disponible en ligne sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

- [79] **Mukisi-Mukaza** M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, et al. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. *Orthopedics*. 2000; 23: 357–63.
- [80] **ROCHETTE** J au colloque Franco-Maghrébin de biologie et génétique moléculaire (CHU Cochin,16-17 octobre 1986) et congrès Français d'hématologie (Rouen,20 juin 1989) *Revue Européenne des Migrations Internationales*.1990 ; 6(3).
- [81] <http://drepano.unblog.fr/epidemiologie/>
- [82] **Walford** D M. Alpha thalassemia in the Kingdom. *Br. J. Haemat.* 1977; 35(3): 347-350.
- [83] **Embury** S H, Dozy A M, Miller J and al. Concurrent sickle cell anemia and alpha thalassemia : effect on severity of anemia. *N. Engl. J. Méd.* 1982 ; 306 : 270-274.
- [84] **Badens** C, Mattei J F, Lene-Russo D. Prévention des maladies génétiques de l'hémoglobine. *Annales de pédiatrie*. 1999 ; 46 (1) : 8-14.
- [85] **EL HAZMI** M A. Studies in sickle cell heterozygote in Saudi Arabia.Interactions with alpha thalassemia. *Acta hématol.* 1986; 75 (2): 100-104.
- [86] **PILISZEK** T S. Hb Bart's and its significance in the South African Negro. *Acta Haemat.* 1979; 61: 33-38.
- [87] **Sangare** A, Sanogo I, Meite M, Segbena Y, Toure AH, Elenga J P, Siransy L. Profil clinique et évolutif de l'association drépanocytose homozygote alpha thalassémie. *Médecine d'Afrique Noire*. 1993; 40 (12): 741-745.

- [88] **Embury** SH. The different types of alpha thalassamia genetic aspects. Hemoglobin.1987; 11: 592.
- [89] **Maier-Redelsperger** M, Bardakdjian-Michau J, Neonato MG, Girot R. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. In Girot R, Bégué P, Galactéros F. La drépanocytose. Paris. John Libbey. 2003 ; 13-29.
- [90] **Kafando** E, Savadogo LGB, Ayéroué J et coll. Les syndromes drépanocytaires majeurs : une enquête anonyme auprès du corps médical au Burkina-Faso. Med. Trop. 2008; 68: 241-246.
- [91] **Uddin** DE, Dickson LG, Brodine CE. Screening of military recruits for hemoglobin variants. JAMA 1974; 227: 1405-7.
- [92] **Smith** EW, Krevans JR. Clinical manifestations of hemoglobin C disorders. Bull J Hopkins Hosp. 1959; 104 : 17-43 . Redetzki JE, Bickers JN, Samuels MS. Homozygous hemoglobin C disease : clinical review of fifteen patients. South Med J 1968; 61: 238-42.
- [93] **Barbara** bain .Haemoglobinopathy Diagnosis. Blackwell Science.Oxford.2001.
- [94] **Charache** S. Johnson Cs Sickle Cell Disease Clinics.In Haematology. 1996; vol(10).
- [95] **Isabelle** Vinatier, Biologiste laboratoire CERBA : [http://www.lab-cerba.com/newus/cahier\\_cerba/N1\\_GB.pdf](http://www.lab-cerba.com/newus/cahier_cerba/N1_GB.pdf),

- [96] **Hafsia** Raouf, Gouider Emna , Sinda Ben Moussa ,Naouel Ben Salah ,Elborji Wijdene ,Hafsia Aicha . Société tunisienne des sciences médicales, Tunis, TUNISIE. Tunisie médicale. 2007 ; 85 (8) : 637-640.
- [97] **SANGARE A**,**SANOGO I** ,**MEITE M**,**AMBOFO Y**,**SOPIE VA**,**SEGBENA A**,**TOLO A**. Médecine d'Afrique Noire. 1993 ; 40 (12) :741-745. Disponible sur <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=5604495>.
- [98] **Pierre Aubry**, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Hémoglobinopathies Actualités 2012. Mise à jour le 07/01/2013 : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf> et <http://www.lab-cerba.com/pdf/0273F.pdf>
- [99] **Botha MC**, Beale D, WA Isaacs et al. L'hémoglobine J Cap-alpha-2 92 arginine remplacée par la glutamine bêta-2 Nature. 1966; 212 :792-5.
- [100] **Lambridis AJ**, Ramsay M, T. Jenkins .L'énigme hématologique de l'Hb J (Cape Town) est partiellement résolu .Br J Haematol .1986; 63: 363-7.
- [101] **Pistidda P**, L Guiso, Frogheri L, et al. L'état homozygote du gène de Hb J Sardegna Hematol J.2002; 3:176-8.
- [102] **Huisman TH**, Carver MF, Efremov GD. UN projet de programme de variants de l'hémoglobine de l'homme. 2. Augusta, Géorgie: L'Anémie des cellules de la Fondation; 1998.
- [103] **Elghetany MT**, Davy FB. Troubles érythrocytaires. Dans: Henry JB, éditeur de diagnostic clinique et de la gestion par les méthodes de laboratoire 12 W. Syracuse, New York: B Saunders Co.2001 ; pp 561-3.

- [104] **Gellady** AM, Schwartz AD. L'hémoglobine S et J coexistant dans la même famille J Pediatr. 1973;83 :1038-40.
- [105] **Gunay** U, C Pauli, Shamsuddin M, et al. L'hémoglobine falciforme en combinaison avec HBJ Bangkok ( $\alpha \beta$  A 2 2 56 gly  $\rightarrow$  asp) Blood 1974; 44 : 683-90.
- [106] **Weatherall**. DJ. J hémoglobines (Baltimore) coexistant dans une famille avec l'hémoglobine S. Johns Hopkins J. Med 1964; 114 :1-12.
- [107] **Ballas** SK, J Atwater, Theriault C, Kim HC, Propst M. American Journal of Clinical Pathology. 1981 ; 75 (6) :843-846
- [108] **Stamatoyannopoulos** G, Nienhuis AW. Hemoglobin switching. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 107-55.
- [109] **Segbena** Ay, Kueviakoe I, Mossiyamba S, Messie Ak, Vovor A. Médecine d'Afrique Noire. 1997 ; 44 (10).
- [110] **Cabannesz**. R. La bêta-thalassémie de l'africain. Ann. Univ. Abidjan, Série B (Med) 1987; tome XI.
- [111] **Condat** JM. La bêta thalassémie intermédiaire. Aspects particuliers à propos de 11 cas recensés en Côte d'Ivoire. Méd. d'Afrique Noire. 1980 ; 27 (5) : 461-470.

- [112] **Renzo GALANELLO** Dr R ORIGA Dernière mise à jour : Mai 2011 :  
[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin//Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=10601  
&MISSING%20CONTENT=Persistance-familiale-de-l-hemoglobine-f-tale---beta-  
thalassemie&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=Persistance-familiale-de-l-  
hemoglobine-f-tale---beta-thalassemie](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin//Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10601&MISSING%20CONTENT=Persistance-familiale-de-l-hemoglobine-f-tale---beta-thalassemie&search=Disease_Search_Simple&title=Persistance-familiale-de-l-hemoglobine-f-tale---beta-thalassemie)
- [113] **Cotton F, Vertongen F, Gulbis B.** Capillary electrophoresis and haemoglobinopathies. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* .2006 ; 21: p. 45-50.

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

**قسم الصيدلي**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
أَوْحَسَ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

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

جامعة محمد الخامس – السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 66

سنة : 2013

**تشخيص مرض الهيموغلوبين  
بواسطة تقنية الكهربائية الشعرية:  
تجربة مختبر خاص للتحليلات الطبية**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: ايمان سيف**

المزودة في: 07 غشت 1987 بالدار البيضاء

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية:** : امراض الهيموغلوبين – التشوهات الهيكلية للبروتين – لثلاسيما – استمرار وراثية من الهيموغلوبين ف – الشعرية الكهربائية.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: العياشي الشيراوي

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

السيد: يوسف بامو

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: سناء بوحساين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية