

UNIVERSITE MOHAMMED V-SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°:13

**LES HEMOGLOBINOPATHIES : CONTRIBUTION DU LABORATOIRE DE
BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE DE L'HMIMV A L'ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE ,CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES CAS
REPERTORIES SUR UNE PERIODE DE 12 ANNEES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Melle. Nadia OU-KHEDA

Interne du CHU-Rabat

Née le 18 Août 1985 à Er-rich

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hémoglobinopathies-Drépanocytose-Thalassémie-Etude de l'hémoglobine

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. A .BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. S.BOUHSSAINE

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr .A.DAMI

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1. Pr. CHKILI Taieb | Neuropsychiatrie |
|---------------------|------------------|

Janvier et Décembre 1976

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 2. Pr. HASSAR Mohamed | Pharmacologie Clinique |
|-----------------------|------------------------|

Mars, Avril et Septembre 1980

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam | Neurochirurgie |
| 4. Pr. MESBAHI Redouane | Cardiologie |

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

44.	Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46.	Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50.	Pr. ADNIAOUI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
52.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale

56.	Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
57.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
58.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
59.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
60.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
61.	Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
62.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
63.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

85.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
87.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
88.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
89.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
90.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
91.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophthalmologie
92.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
94.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
95.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
96.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
97.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
98.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
99.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
100.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

102.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophthalmologie
103.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale

104. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
105. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
106. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
107. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
108. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
111. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
113. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
114. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
116. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
117. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
118. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
119. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
120. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
121. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
122. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
123. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
124. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
125. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
126. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
128. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

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

143. Mars 1995

144. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
145. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
146. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
147. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
148. Pr. BEDDOUCHE Amograne*	Urologie
149. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
150. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
151. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
153. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale

154. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
155. Pr. FERHATI Driss
156. Pr. HASSOUNI Fadil
157. Pr. HDA Abdelhamid*
158. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
159. Pr. IBRAHIMY Wafaa
160. Pr. MANSOURI Aziz
161. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
162. Pr. RZIN Abdelkader*
163. Pr. SEFIANI Abdelaziz
164. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

179. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
180. Pr. BEN AMAR Abdesselem
181. Pr. BEN SLIMANE Lounis
182. Pr. BIROUK Nazha
183. Pr. BOULAICH Mohamed
184. Pr. CHAOUIR Souad*
185. Pr. DERRAZ Said
186. Pr. ERREIMI Naima
187. Pr. FELLAT Nadia
188. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
189. Pr. HAIMEUR Charki*
190. Pr. KANOUNI NAWAL
191. Pr. KOUTANI Abdellatif
192. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
193. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
194. Pr. NAZI M'barek*
195. Pr. OUAHABI Hamid*
196. Pr. SAFI Lahcen*
197. Pr. TAOUFIQ Jallal
198. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

199. Pr. AFIFI RAJAA
200. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie

201. Pr. ALOUANE Mohammed*
202. Pr. BENOMAR ALI
203. Pr. BOUGTAB Abdesslam
204. Pr. ER RIHANI Hassan
205. Pr. EZZAITOUNI Fatima
206. Pr. KABBAJ Najat
207. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

208. Pr. BENKIRANE Majid*
209. Pr. KHATOURI ALI*
210. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

230. Pr. AIDI Saadia
231. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
232. Pr. AJANA Fatima Zohra
233. Pr. BENAMR Said
234. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
235. Pr. CHERTI Mohammed
236. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
237. Pr. EL HASSANI Amine
238. Pr. EL IDGHIRI Hassan
239. Pr. EL KHADER Khalid
240. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
241. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
242. Pr. HSSAIDA Rachid*
243. Pr. LACHKAR Azzouz
244. Pr. LAHLOU Abdou
245. Pr. MAFTAH Mohamed*
246. Pr. MAHASSINI Najat

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

247. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 248. Pr. NASSIH Mohamed*
 249. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

250. Pr. ABABOU Adil
 251. Pr. AOUAD Aicha
 252. Pr. BALKHI Hicham*
 253. Pr. BELMEKKI Mohammed
 254. Pr. BENABDELJLIL Maria
 255. Pr. BENAMAR Loubna
 256. Pr. BENAMOR Jouda
 257. Pr. BENELBARHDADI Imane
 258. Pr. BENNANI Rajae
 259. Pr. BENOUACHANE Thami
 260. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 261. Pr. BERRADA Rachid
 262. Pr. BEZZA Ahmed*
 263. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 264. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 265. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 266. Pr. CHAT Latifa
 267. Pr. CHELLAOUI Mounia
 268. Pr. DAALI Mustapha*
 269. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 270. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 271. Pr. EL HIJRI Ahmed
 272. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 273. Pr. EL MADHI Tarik
 274. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 275. Pr. EL OUNANI Mohamed
 276. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 277. Pr. ETTAIR Said
 278. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 279. Pr. GOURINDA Hassan
 280. Pr. HRORA Abdelmalek
 281. Pr. KABBAJ Saad
 282. Pr. KABIRI EL Hassane*
 283. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 284. Pr. LEKEHAL Brahim
 285. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 286. Pr. MEDARHRI Jalil
 287. Pr. MIKDAME Mohammed*
 288. Pr. MOHSINE Raouf
 289. Pr. NABIL Samira
 290. Pr. NOUINI Yassine
 291. Pr. OUALIM Zouhir*
 292. Pr. SABBABH Farid
 293. Pr. SEFIANI Yasser
 294. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 295. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

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

Décembre 2002

296. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Anatomie Pathologique

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

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

337. Pr. ABDELLAH El Hassan
338. Pr. AMRANI Mariam
339. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
340. Pr. BENKIRANE Ahmed*
341. Pr. BENRAMDANE Larbi*
342. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
343. Pr. BOULAADAS Malik
344. Pr. BOURAZZA Ahmed*
345. Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

346. Pr. CHERRADI Nadia
347. Pr. EL FENNI Jamal*
348. Pr. EL HANCHI ZAKI
349. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
350. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
351. Pr. HACHI Hafid
352. Pr. JABOUIRIK Fatima
353. Pr. KARMANE Abdelouahed
354. Pr. KHABOUZE Samira
355. Pr. KHARMAZ Mohamed
356. Pr. LEZREK Mohammed*
357. Pr. MOUGHIL Said
358. Pr. NAOUMI Asmae*
359. Pr. SAADI Nozha
360. Pr. SASSENOU ISMAIL*
361. Pr. TARIB Abdelilah*
362. Pr. TIJAMI Fouad
363. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

364. Pr. ABBASSI Abdellah
365. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
366. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
367. Pr. ALLALI Fadoua
368. Pr. AMAR Yamama
369. Pr. AMAZOUZI Abdellah
370. Pr. AZIZ Nouredine*
371. Pr. BAHIRI Rachid
372. Pr. BARKAT Amina
373. Pr. BENHALIMA Hanane
374. Pr. BENHARBIT Mohamed
375. Pr. BENYASS Aatif
376. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
377. Pr. BOUKLATA Salwa
378. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
379. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
380. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
381. Pr. HAJJI Leila
382. Pr. HESSISSEN Leila
383. Pr. JIDAL Mohamed*
384. Pr. KARIM Abdelouahed
385. Pr. KENDOUCI Mohamed*
386. Pr. LAAROUSSI Mohamed
387. Pr. LYAGOUBI Mohammed
388. Pr. NIAMANE Radouane*
389. Pr. RAGALA Abdelhak
390. Pr. SBIHI Souad
391. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
392. Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser

Rhumatologie
Dermatologie

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

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

Octobre 2007

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

Anatomie pathologique
 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 plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique

475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 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 *
 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 *

Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *

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

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

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

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques

7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El 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 Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

**** Enseignants Militaires*



Dédicaces



*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré*

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





A Ma très chère mère Fadma BAMGHAR

A ma mère, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Merci pour t'être sacrifiée pour que tes enfants grandissent et prospèrent. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la santé et de la vie, au bien-être de tes enfants.

Merci tout simplement d'être... ma mère

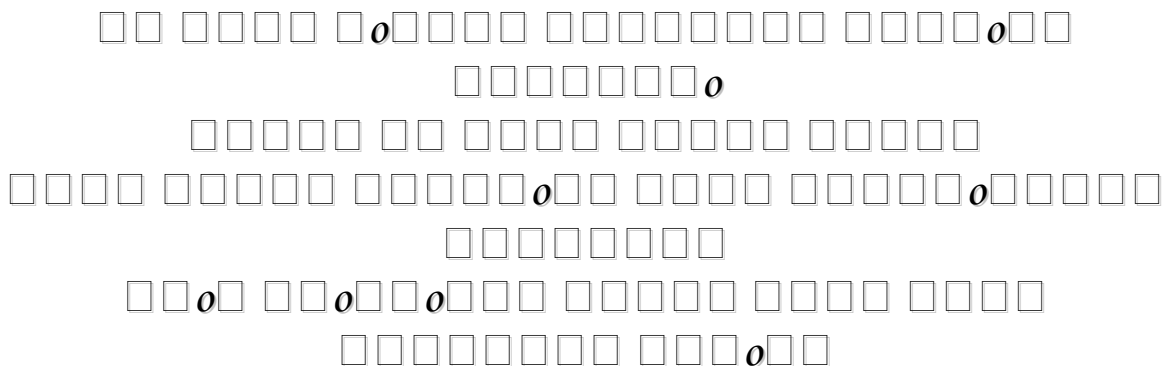
Allah, j'ai reçu de vous bien plus que le bonheur

Vous m'avez donné tout en me donnant ma Mère.

Il est à vous ce travail, ainsi que tout mon cœur, il est à vous, ma

Mère !

Puisse Allah le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

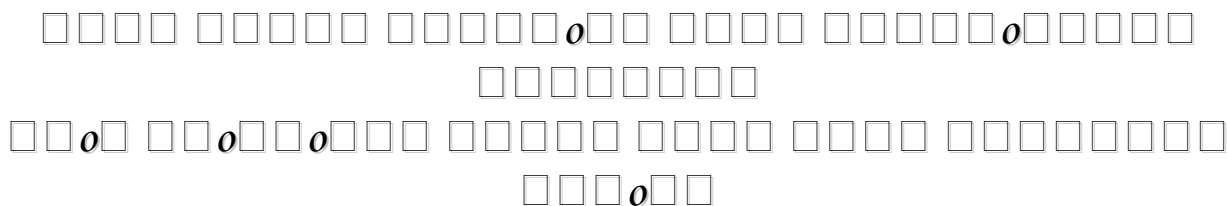




Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude
de l'esprit et te protège de tout mal.*





A ma très chère sœur aînée Siham

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que tu portes à ma vie pour ton soutien, ta compréhension et tes encouragements, Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je te porte.

Ma très chère sœur présente dans tous les moments par son soutien moral, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

J'espère avoir été à la hauteur de ton estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour toi.



A ma très chères sœurs Ihssan, Hakima et Saloua

*A travers ce travail je vous exprime toute mon affection mon
attachement et mon amour éternel.*

*Que DIEU vous préserve un bon avenir plein de bonheur et de
réussite.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.



A la mémoire de mon oncle Touhami OU-KHEDA

Puisse Allah, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle Aicha

BOUBLAL

*Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie
aujourd'hui ma réussite.*

Que Dieu, le miséricordieux t'accueille dans son éternel paradis

*A mon cher oncle Aziz BAMGHAR, ainsi que sa petite
famille*

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

*Vous encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand
secours.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de
santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*



*A mes chers cousins Abdelghafour, Abdessamad, Abdelatif, ainsi
que ma cousine Karima*

*Aucun mot ni expression ne suffirait pour vous remercier et traduire mes bons
fonds sentiments d'amour et de respect.*

Que dieu vous accorde une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes très chères amies

*Noura Benziane, Noura saygh, Meryem Elfennouni, Malika Amgoun, Ouafaa
Ryahi, Lamiae Zouiten, Loubna Benhfoun, Ftimzahra Bahmani,
Siham Filali Mohim, Leila Essaid*

*Vos encouragements, étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les
moments pénibles et de souffrance, où l'on a terriblement besoin d'un petit mot,
d'un petit geste, aussi humble soit-il, de soutien moral.*

Que ce modeste travail soit un gage de nos liens les plus solidaires.



À mon très cher confident Massin Lebigre

Ton soutien était la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance, où l'on a terriblement besoin d'un petit mot, d'un petit geste, aussi humble soit-il.

En témoignage de mon affection et mon grand respect, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon sincère estime.



À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux que j'aime...

À toute ma promotion

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin

à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager

les gens et diminuer leurs souffrances.





*A Notre Maitre et Président de Thèse
Monsieur LAYACHI CHEBRAOUI
Professeur de Biochimie*

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

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



*A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse
Madame ZOÛRA OÛZZIF
Professeur Agrégé de Biochimie
HMIMV-RABAT*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de
diriger ce travail.*

*Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand
savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande
gentillesse.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité à vous et à vos enfants.*



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur ABDELKADER BELMEKKI
Professeur d'Hématologie
HMIMV-RABAT*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil
très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus
respectueux .*



*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame SANAË BOUHSAIN
Professeur agrégé de Biochimie*

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

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail.*

*Veuillez trouver cher maître, dans ce travail le témoignage
de notre profonde reconnaissance et respect.*



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur ABDELLAH DAMI
Professeur Agrégé en Biochimie
HMIMV-RABAT*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à
l'encontre de notre travail.*

*Veuillez accepter cher maître, nos remerciements ainsi que le témoignage
de notre respect et notre reconnaissance.*



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur KAMAL DOGHMI
Professeur Agrégé en hématologie clinique
HMIMV-RABAT*

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.

*Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et
notre profond respect.*



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

*Qui ont assuré chacun dans son secteur d'activité la réalisation
des examens biochimiques, inclus dans l'étude de l'Hémoglobine
(bilan martial, d'hémolyse et l'électrophorèse de l'Hb), leur
validation technique et biologique ainsi qu'au renseignement des
fiches d'exploitation des cas colligés.*



*A l'ensemble des équipes des services cliniques
de l'HMIMV particulièrement, l'équipe du
service d'Hématologie clinique (Pr M.MIKDAM et
Pr K.DOGHMI) et de Pédiatrie*

*Pour leur participation à l'enrichissement de notre base de
données relative aux hémoglobinopathies par le recueil des patients.*

*A l'équipe du laboratoire d'hématologie de l'HMIMV
(Pr N.MESSOUDI, Pr A.BELMEKI)*

*D'avoir assuré la réalisation des examens hématologiques
(NFS, frottis sanguin et test de falciformation) requis à
l'interprétation adéquate des résultats de l'étude de l'hémoglobine*



Au laboratoire Ibn Sina (Dr Abdellatif)

Pour avoir contribué à réaliser certains examens spécialisés non disponibles à l'HMIMV, mais requis pour confirmer le diagnostic (CLHP, techniques de biologie moléculaire).

Aux patients et à leur famille

Qui ont accepté de participer à cette étude

*LISTE DES ABREVIATIONS
ET LEXIQUE*

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Adénine
Å	Angström
A/C	Hétérozygote AC
A/D	Hétérozygote A/D-Punjab
ADN	Acide Désoxy ribonucléique
AFSC	Hémoglobines A, F, S et C
Ala	Alanine
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
A/S	Hétérozygote AS
A/O	Hétérozygote A/O-Arab
C	Cytosine
C°	Degré Celsius
C/β ⁺ -thal	Hétérozygote composite C/β ⁺ -thalassémie
C/C	Homozygote C
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
C/O-Arab	Hétérozygote composite C/O-Arab
CO ₂	Dioxyde de carbone
CRP	C-Réactive Protéine
CVO	Crise Vaso-occlusive
DOM	Département d’Outre-mer
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycérate
EC	Electrophorèse Capillaire
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
EP	Electrophorèse
Fe ³⁺	Ion fer (III)
fl	Femto litre
G	Guanine
GAP	Gravity Advanced Package
GBEA	Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale
G/dl	Gramme/Décilitre
G/L	Giga/litre
Gln	Glutamine
Glu	Acide glutamique
Gly	Glycine
GR	Globule Rouge
Hb	Hémoglobine
Hb A	Hémoglobine Adulte
Hb F	Hémoglobine Fœtale
HbP	Hémoglobinopathie
HMIMV	Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V
HRM	High Resolution Melting
HS	Site hypersensible
Hte	Hématocrite

LISTE DES ABREVIATIONS (Suite)

IDC	Indice de Distribution Cellulaire
IgG	Immunoglobuline G
IT	Immunotypage
IVS	Intervening Sequence
Kb	Kilo bases
KDa	Kilodalton
LCR	Locus Control Region
LDH	Lactate DésHydrogénases
Lys	Lysine
MLPA	Multiplex Ligation Probe Amplification
Mm	Milimètre
NABM	Nomenclature des Analyses de Biologie Médicale
NADPH	Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate Hydrogène
NFS	Numération Formule Sanguine
nm	nanomètre
NO	Monoxyde d'Azote
NR	Non Renseigné
O ₂	Oxygène
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
Pg	Picogramme
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments Chromatographie
Retic	Réticulocyte
RFLP	Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction
SC	Hétérozygote composite SC
SMG	Splénomégalie
S/S	Homozygote SS
STA	Syndrome Thoracique Aigu
T	Thymine
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Thal	Thalassémie
TOM	Territoires d'Outre-mer
Val	Valine
VIP	Very Important Personality
VGM	Volume Globulaire Moyenne

LEXIQUE

Acide désoxyribonucléique (ADN)	Acide nucléique caractéristique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice. Porteur de l'information génétique, l'ADN assure le contrôle de l'activité des cellules.
Anisocytose	Différence de taille des différents éléments d'une population
Anisopoïkilocytose	Variation de diamètre et de forme des cellules.
Asthénie	Etat de faiblesse générale caractérisé par une diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme, non consécutive au travail ou à l'effort et ne disparaissant pas avec le repos.
Cellule cible	Un globule rouge dans lequel l'hémoglobine n'est pas répartie de façon homogène, mais forme des anneaux concentriques.
Chromosome	Structure constituée d'ADN. Chacun des chromosomes a une forme différente.
Crossing over	Recombinaison réciproque entre deux chromosomes homologues au cours de la méiose. Il Permet l'échange d'allèles entre chromosomes et participe ainsi à la diversité génétique.
Cyanose	Coloration mauve ou bleutée de la peau due à la présence d'un taux anormalement élevé (supérieur à 50 g/l de sang) d'hémoglobine non oxygénée dans les vaisseaux capillaires de la peau et qui prédomine sur les ongles et les lèvres.
Délétion	Remaniement chromosomique correspondant à la perte d'un fragment d'ADN pouvant aller d'une seule paire de base à un grand fragment de chromosome (gènes).
Dyspnée	Gêne respiratoire (essoufflement) ressentie par un malade, qu'elle soit constatée ou non par le médecin

Référence : Larousse médicale édition 2006

LEXIQUE (suite)

Epissage	Mécanisme permettant à un ARN transcrit à partir d'un gène, de se débarrasser des séquences introniques, pour donner de l'ARN messager (qui sera ensuite traduit en protéine).
Erythropoïèse	Processus de formation des globules rouges dans la moelle.
Gène	Unité d'hérédité contrôlant un caractère particulier. Cet élément génétique correspondant à un segment d'ADN ou d'ARN (virus), situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome.
Génotypage	Discipline visant à déterminer l'identité d'une variation génétique, à une position spécifique sur tout ou partie du génome.
Génotype	Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype (ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu).
Haplotype	Ensemble de gènes se transmettant « en bloc » lors de la reproduction.
Hétérozygote	Se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont différentes.
Homozygote	Se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont identiques.
Homologues	Les chromosomes homologues sont des chromosomes qui ont la même forme, la même taille et le même contenu génétique.
Ischémie	Diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu. Une ischémie entraîne un défaut d'apport en oxygène et une altération du métabolisme.
Maladie génétique	Maladie due à la présence d'un ou plusieurs gènes défectueux (maladies géniques) ou à une anomalie du nombre des chromosomes (maladies chromosomiques).

LEXIQUE (suite)

Mutation	Modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère préexistant ou l'apparition d'un caractère nouveau.
Mutation ponctuelle	Mutation de structure portant sur une seule base (substitution d'une base par une autre). On distingue deux classes de mutations ponctuelles celles ne modifiant qu'un seul codon et celles qui modifient le cadre de lecture.
Microcytose	Diminution de la taille des globules rouges
Maladie thromboembolique	Affection caractérisée par la formation dans les veines de caillots de sang coagulé (thrombus) qui risquent, en se détachant, de provoquer des embolies (oblitération brusque d'un vaisseau sanguin).
Phénotype	Expression morphologique de certains éléments du génotype, ensemble des caractéristiques inscrites dans le patrimoine génétique. Parmi les caractéristiques du phénotype, on peut citer la couleur des yeux, des cheveux ou de la peau.
Pseudo gène	Désigne un gène inactif au sein d'un génome, du fait d'altérations génétiques le rendant non-fonctionnel et donc incapable de conduire à l'expression d'une protéine.
Priapisme	Se définit comme une érection prolongée. Cette érection inappropriée devient rapidement douloureuse.
Splénomégalie	Augmentation du volume de la rate.
Syndrome anémique	Ensemble des symptômes cliniques d'une anémie (pâleur, asthénie, signes cardio-vasculaires, manifestations neurologiques [lipothymies, vertiges, céphalées] et fièvre).
Transmission autosomique récessive	Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage; les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes.
Tachycardie	Accélération de la fréquence des battements du cœur au-delà de 90 pulsations par minute

Référence : Larousse médicale édition 2006

*LISTE DES FIGURES ET
TABLEAUX*

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Automate Hydrasys® (laboratoire de biochimie, HMIMV)	Page :10
Figure 2	Automate Capillarys® (laboratoire de biochimie, HMIMV)	Page : 10
Figure 3	Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin (Hydrasys®)	Page :10
Figure 4	Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin. (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	Page : 11
Figure 5	Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	Page : 12
Figure 6	Position des hémoglobines normales et anormales en électrophorèse à pH acide	Page : 13
Figure 7	Automate Beckman® de la société Coulter (Laboratoire d'Hématologie, HMIMV)	Page : 16
Figure 8	Répartition des cas d'HbP par service prescripteur	Page : 20
Figure 9	Répartition géographique de la population étudiée	Page :21
Figure 10	Répartition de la population selon le sexe	Page : 22
Figure 11	Répartition de la population selon l'âge	Page : 23
Figure12	Motifs d'hospitalisation au cours des HbP	Page : 24
Figure 13	Répartition en fonction du diagnostic étiologique	Page : 25
Figure 14	Répartition étiologique génotypique des cas d'HbP	Page : 27
Figure 15	Distribution des cas de drépanocytose selon l'origine géographique	Page :28
Figure 16	Distribution des cas de drépanocytose selon le sexe	Page :28
Figure 17	Distribution des cas de drépanocytose selon l'âge	Page :29
Figure 18	Distribution des cas de β -thalassémie selon l'origine géographique	Page :31
Figure 19	Distribution des cas de β -thalassémie selon le sexe	Page :31
Figure 20	Distribution des cas de β -thalassémie selon l'âge	Page :32
Figure 21	Distribution des cas d'hémoglobinoase C selon le sexe	Page :32

LISTE DES FIGURES (suite)

Figure 22	Répartition des cas d'hémoglobinoses C selon l'âge	Page :34
Figure 23	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (A) et acide (A') dans le groupe étiologique S/S	Page :37
Figure 24	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (B) et acide (B') dans le groupe étiologique A/S	Page :38
Figure 25	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (C) et acide (C') chez les patients S/C	Page :39
Figure 26	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (D) et acide (D') dans le groupe étiologique S/ β^+ -thal	Page :40
Figure 27	Photo-lame objectivant des drépanocytes	Page :40
Figure 28	Photo-lame montrant des drépanocytes après le test d'Emmel	Page :40
Figure 29	Photo-lame objectivant des hématies cibles	Page :41
Figure 30	Photo-lame présentant l'hypochromie et la microcytose	Page :41
Figure 31	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (E) et acide (E') dans le groupe étiologique C/C	Page :44
Figure 32	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (F) et acide (F') dans le groupe étiologique A/C	Page :45
Figure 33	Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin (G) dans le groupe étiologique C/ β^+ -thal	Page :46
Figure 34	Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose	Page :46
Figure 35	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (H) et acide (H') dans le groupe étiologique D-Punjab/ β^0 -thal	Page :49
Figure 36	Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique A/D-Punjab	Page :49

LISTE DES FIGURES (suite)

Figure 37	Profils électrophorétiques de l'Hb aux pH alcalin(I,J) et Acide (K) dans les groupes étiologiques O/O-Arab, A/O-Arab	Page :52
Figure 38	Profils électrophorétiques de l'Hb à pH alcalin chez les sujets β^+ -thalassémie hétérozygote (L) et homozygote (M)	Page :54
Figure 39	Structure tertiaire de l'une des 4 chaînes polypeptidiques formant l'hémoglobine	Page :58
Figure 40	Structure tétramérique de l'hémoglobine	Page :58
Figure 41	Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine	Page :59
Figure 42	Expression des gènes globine au cours du développement ontogénique	Page :60
Figure 43	Structure et organisation du locus de α -globine	Page :62
Figure 44	Structure et organisation du locus de β -globine	Page :63
Figure 45	Topographie des mutations sur le tétramère de globine	Page :67
Figure 46	Mutations responsables des β -thalassémies	Page :70
Figure 47	Répartition géographique des principales hémoglobinopathies	Page :74
Figure 48	Distribution géographique de la drépanocytose	Page :79
Figure 49	Distribution géographique du paludisme (à gauche), comparée à celle de la drépanocytose (à droite).	Page :80
Figure 50	Mécanisme physiopathologique de la drépanocytose	Page :85
Figure 51	Mode de transmission autosomique récessive	Page :86
Figure 52	Distribution globale des mutations responsables des β -thalassémies	Page :91
Figure 53	Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une β -thalassémie	Page :94
Figure 54	La pseudo polyglobulie microcytaire dans les thalassémies hétérozygotes	Page :101
Figure 55	Réalisation et interprétation des cas simples d'HbP	Page 108
Figure 56	Anomalie quantitative de l'Hb A ₂ (sans carence martiale)	Page 109

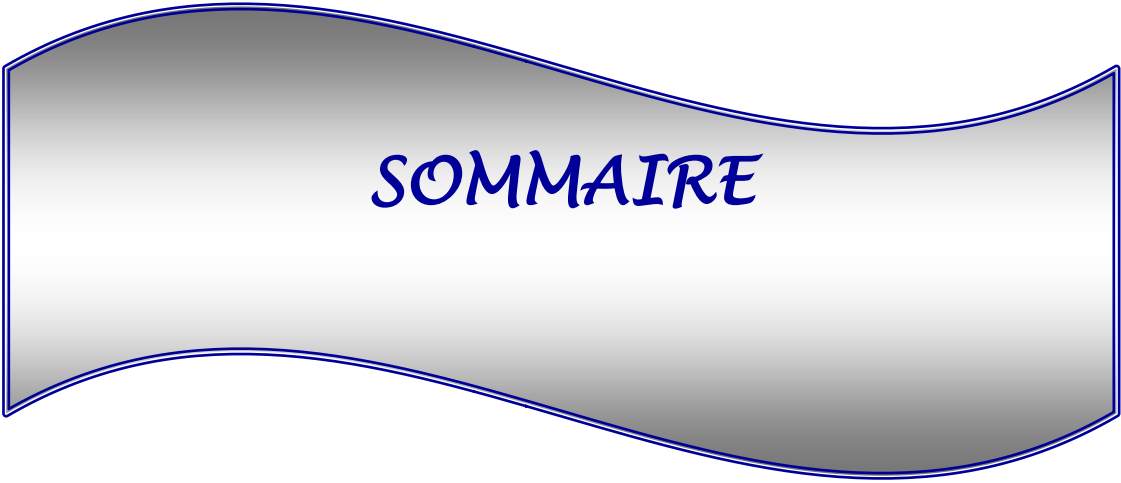
Figure 57

Anomalie qualitative combinée ou rare de l'Hb

Page 109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Répartition des cas d'HbP par service prescripteur	Page :19
Tableau II	Répartition des cas d'HbP selon l'origine géographique	Page : 21
Tableau III	Motifs d'hospitalisation au cours des HbP	Page : 24
Tableau IV	Répartition génotypique des cas d'HbP de la présente étude.	Page : 26
Tableau V	Motifs d'hospitalisation des cas de drépanocytose de la présente étude	Page : 30
Tableau VI	Motifs d'hospitalisation des cas de β -thalassémie colligés	Page : 32
Tableau VII	Motifs d'hospitalisation des cas d'hémoglobinoase C de la présente étude	Page : 34
Tableau VIII	Résultats des paramètres biologiques dans l'Hémoglobinoase S	Page : 35
Tableau IX	Résultats des paramètres biologiques dans l'hémoglobinoase C	Page : 42
Tableau X	Résultats des paramètres biologiques chez les patients avec Hb D-Punjab	Page : 48
Tableau XI	Résultats des paramètres biologiques chez les patients à Hb O-Arab	Page : 50
Tableau XII	Résultats des paramètres biologiques chez les patients thalassémiques	Page : 53
Tableau XIII	Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie	Page :61
Tableau XIV	Relations Phénotype/Génotype et répartition géographique des α -thalassémies	Page :72
Tableau XV	Distribution géographique des HbP	Page :74
Tableau XVI	Distribution des HbP selon le sexe dans différentes séries de la littérature.	Page :75
Tableau XVII	Les signes cliniques des cas d'HbP (Etude Orissa/Notre étude)	Page :77
Tableau XVIII	Répartition des cas d'HbP en fonction du diagnostic étiologique dans différentes séries étudiées	Page :78
Tableau XIX	Prévalence de la drépanocytose dans différentes séries étudiées	Page :82
Tableau XX	Répartition et incidence de l'Hb D-Punjab	Page :98
Tableau XXI	Différents signes cliniques évocateurs de l'Hb D-Punjab	Page :98
Tableau XXII	Caractéristiques cliniques et biologiques des différentes HbP	Page :121



SOMMAIRE

INTRODUCTION / OBJECTIFS.....1

MATERIELS ET METHODES.....4

I.	MATERIELS.....	5
I.1-	Patients inclus.....	5
I.2-	Caractéristiques étudiées	5
II.	METHODES UTILISEES (Démarche diagnostique au laboratoire).....	6
II.1-	Demande et circonstances d'étude de l'hémoglobine (Hb).....	6
II.2-	Exigences pré-analytiques.....	7
II.3-	Stratégie et techniques d'étude de l'Hb.....	8
II.3.1-	Stratégie de l'étude de l'Hb.....	8
II.3.2-	Techniques pratiquées au laboratoire de biochimie de l'HMIMV.....	8
II.3.3-	Techniques pratiquées dans les laboratoires amis	13
II.3.3.1-	CLHP.....	13
II.3.3.2-	Techniques de diagnostic génotypique.....	14
II.3.3.3-	Hémogramme.....	15
II.3.3.4-	Frottis sanguin.....	16
II.3.3.5-	Test de falciformation/Test d'Emmel.....	16
II.4-	Bases adoptées pour l'interprétation des résultats.....	16
II.5-	Analyse et traitement des données.....	17

RESULTATS.....18

I.	ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES (HbP)	19
I.1-	Répartition des HbP	19
I.1.1-	Selon le service prescripteur.....	19
I.1.2-	Selon l'origine géographique.....	20
I.1.3-	Selon le sexe.....	22

I.1.4- Selon l'âge.....	22
I.1.5- Selon le motif d'hospitalisation.....	23
I.1.6- En fonction du diagnostic étiologique.....	25
I.1.6.1- Répartition étiologique globale.....	25
I.1.6.2- Cas de la drépanocytose.....	27
I.1.6.2.1- Distribution selon l'origine géographique	27
I.1.6.2.2- Distribution selon le sexe	28
I.1.6.2.3- Distribution selon l'âge.....	29
I.1.6.2.4- Distribution selon le motif d'hospitalisation.....	29
I.1.6.3- Cas de la β -thalassémie.....	30
I.1.6.3.1- Distribution selon l'origine géographique.....	30
I.1.6.3.2- Distribution selon le sexe	31
I.1.6.3.3- Distribution selon l'âge.....	32
I.1.6.3.4- Distribution selon le motif d'hospitalisation.....	32
I.1.6.4- Cas de l'Hémoglobinoase C.....	33
I.1.6.4.1-Distribution selon le sexe.....	33
I.1.6.4.2-Distribution selon l'âge.....	33
I.1.6.4.3-Distribution selon le motif d'hospitalisation.....	34
II .ASPECT BIOLOGIQUE.....	34
II.1 -La drépanocytose.....	35
II.2 -L'hémoglobinoase C.....	41
II.3 -Les autres variants de l'hémoglobine.....	47
II.3.1- L'hémoglobinoase D-Punjab.....	47
II.3.2- L' hémoglobinoase O-Arab.....	50
II.4 - Les Thalassémies.....	53
DISCUSSION.....	55
I. DISCUSSION GENERALE.....	56
I.1- La molécule de l'hémoglobine	56
I.1.1- Structure	56

I.1.2- Fonctions	58
I.1.3- Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.....	59
I.1.4 – Les gènes de globines.....	61
I.1.4.1- Localisation et organisation des gènes de globines	61
I.1.4.2- Structure des gènes de globine.....	64
I.2- Les Hémoglobinopathies (HbP).....	65
I.2.1- Les HbP qualitatives ou structurales	65
I.2.2- Les HbP quantitatives ou Thalassémies.....	67
I.2.2.1- Les β - thalassémies.....	69
I.2.2.2- Les α - thalassémies.....	71
II. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE.....	73
II.1- Aspect épidémiologie et clinique	73
II.1.1- Répartition des HbP	73
II.1.1.1 –Selon le service prescripteur.....	73
II.1.1.2- Selon l'origine géographique.....	73
II.1.1.3- Selon le sexe et l'âge.....	75
II.1.1.3.1- Répartition selon le sex-ratio.....	75
II.1.1.3.2- Répartition selon l'âge.....	76
II.1.1.4- Selon le motif d'hospitalisation	76
II.1.1.5- En fonction du diagnostic étiologique	77
II.1.1.5.1- La drépanocytose.....	78
II.1.1.5.1.1- Distribution selon l'origine géographique.....	80
II.1.1.5.1.2- Distribution selon le sexe et l'âge.....	80
II.1.1.5.1.3- La prévalence de la drépanocytose.....	81
II.1.1.5.1.4- Distribution selon le motif d'hospitalisation.....	82
II.1.1.5.1.4.1- Mécanisme physiopathologique de la drépanocytose.....	82
II.1.1.5.1.4.2- Drépanocytose hétérozygote A/S.....	85
II.1.1.5.1.4.3- Drépanocytose homozygote S/S.....	87
II.1.1.5.1.4.3.1- Anémie drépanocytaire.....	87

II.1.1.5.1.4.3.2- Crise vaso-occlusive (CVO).....	88
II.1.1.5.1.4.3.3- Ulcère de jambe.....	89
II.1.1.5.1.4.3.4- Autres complications.....	89
II.1.1.5.1.4.4- Hémoglobinoase S/C.....	89
II.1.1.5.1.4.5- Hémoglobinoase S/ β +Thalassémie.....	90
II.1.1.5.2- Les β - thalassémies.....	90
II.1.1.5.2.1- Distribution selon l'origine géographique.....	92
II.1.1.5.2.2- Distribution selon le sexe.....	92
II.1.1.5.2.3- Distribution selon l'âge.....	92
II.1.1.5.2.4- La prévalence des β - thalassémies.....	92
II.1.1.5.2.5- Distribution selon le motif d'hospitalisation.....	92
II.1.1.5.2.5.1- Mécanisme physiopathologique de la β - thalassémie.....	93
II.1.1.5.2.5.2- La β -thalassémie hétérozygote.....	94
II.1.1.5.2.5.3- La β -thalassémie homozygote.....	94
II.1.1.5.3- L'Hémoglobinoase C.....	95
II.1.1.5.4-Les autres variants de l'Hémoglobine.....	95
II.1.1.5.4.1-L'hémoglobinoase D-Punjab.....	97
II.1.1.5.4.2-L'hémoglobinoase O-Arab.....	97
II.2- Aspect biologique.....	99
II.2.1- Les anomalies hématologiques.....	99
II.2.2- Les anomalies biochimiques.....	102
III. DISCUSSION DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ADOPTEE AU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE DE L'HMIMV...	105
LIMITES DE L'ETUDE.....	110
CONCLUSION.....	112

ggggg

INTRODUCTION/OBJECTIFS

L'hémoglobine (Hb), constituant principal du globule rouge (GR), est une hétéroprotéine ferroporphyrinique. Elle est formée dans le cytosol, de l'union de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes polypeptidiques de globine identiques deux à deux [1].

Anomalies héréditaires de l'hémoglobine, les hémoglobinopathies (HbP) sont transmises selon le mode mendélien autosomique récessif et sont les plus répandues dans le monde chez l'humain [2].

Ces maladies génétiques, souvent responsables d'anémies hémolytiques, sont dues à des mutations de séquences codantes, non codantes ou régulatrices des gènes de globine à l'origine de deux groupes d'anomalies :

- Les anomalies structurales ou qualitatives générant des hémoglobines anormales (variants d'Hb), dont la plus fréquente est l'Hb S (**drépanocytose**),
- Les anomalies quantitatives touchant les chaînes de globine α ou β , générant respectivement l'alpha ou la bêta-Thalassémie [1,2].

De par leur grande fréquence et leur gravité potentielle, ces affections représentent un problème majeur de santé public dans le monde [3]. Elles concernaient essentiellement les zones impaludées ainsi que les pays vers lesquels de nombreux esclaves d'origine africaine avaient migré. Depuis, la distribution globale de ces anomalies génétiques s'est considérablement modifiée en raison des flux migratoires vers les pays industrialisés, mais également des migrations de population des colonies vers les pays dont elles dépendaient [4].

La prévalence des HbP au sein de la population mondiale est estimée à près de **7%, avec une prédominance en Afrique**. Chaque année, environ **330 000** enfants atteints de ces maladies naissent dans le monde, dont **83 %** sont **drépanocytaires** et **17 % thalassémiques**. La mortalité enregistrée est importante dès les premières années de la vie dans les pays défavorisés [5].

Au Maroc, l'épidémiologie des HbP n'est pas connue de façon

exacte. L'OMS estime le taux des personnes touchées à près de 6,5% [5].

Les HbP sont, par ailleurs, différentes dans leur expression clinique ainsi que leur physiopathologie. Leur expression phénotypique varie, en effet, des formes les plus bénignes aux plus sévères. Dans leur forme classique, ni la présentation, ni l'évolution ne sont les mêmes [6].

Le laboratoire d'analyses de biologie médicale, en concertation et collaboration étroite avec les cliniciens, joue un rôle indéniable dans la prise en charge de ce type de pathologies. Les explorations biologiques sont en effet essentielles pour l'identification précise des Hb anormales et font appel à un ensemble de techniques requises pour le typage des différents variants de l'Hb ainsi que la quantification des Hb normales ou non. Cela constitue la base d'un diagnostic fiable des HbP qui permettra non seulement une prise en charge adéquate des patients atteints mais également l'évaluation du risque de transmission de ces maladies aux descendants des parents porteurs d'une anomalie de l'Hb.

Le laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV reçoit depuis plusieurs années les prescriptions des cliniciens des différentes spécialités se rapportant à ce type d'activité. Il a connu, au fil du temps, une évolution technologique, une demande croissante et a tissé des collaborations extérieures qui lui ont permis d'améliorer la satisfaction de sa clientèle (patients et prescripteurs) comme le recommandent les référentiels qualités dont le GBEA marocain [7].

Dans le présent travail, nous rapportons son expérience de douze années dans le cadre de sa contribution à la prise en charge des hémoglobinopathies au sein de l'HMIMV. A cet effet, nous nous proposons d'exploiter l'ensemble des résultats obtenus et des données recueillies via les fiches d'exploitations afin de mettre la lumière sur les cas d'hémoglobinopathies colligés, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques et discuter leurs tableaux cliniques et biologiques. Par ailleurs, à travers l'étude bibliographique, faite par la même occasion, nous souhaitons repenser la stratégie diagnostique adoptée au sein du laboratoire en abandonnant certaines techniques au profit d'autres.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur l'ensemble des cas d'hémoglobinopathies colligés au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV de Rabat sur une période de près de 12 ans, depuis Janvier 2001 jusqu'au début Décembre 2012, et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

I.1- Patients inclus

Les résultats du registre de l'unité « Electrophorèse/Immunotypage » ont été utilisés pour identifier les cas d'hémoglobinopathies répertoriés dans les services cliniques de l'HMIMV.

Les patients, pris en charge au moins une fois dans ces services à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation ainsi que leurs membres de famille convoqués dans le cadre de l'enquête familiale menée après leur consentement éclairé, ont fait partie de la cohorte étudiée. Seuls les dossiers médicaux archivés et les fiches d'exploitation dûment renseignés ont été analysés et exploités.

Dans la majorité des cas, d'autres examens biochimiques complémentaires ont été réalisés (électrophorèse de l'Hb à pH acide, dosage de la ferritine associé ou non à celui de la CRP). Une analyse en chromatographie liquide haute performance (CLHP) pour la quantification des différentes fractions de l'Hb voire, lorsque cela était possible, des examens génotypiques ont été pratiqués en extra-muros dans les laboratoires amis. Le taux d'haptoglobine n'a pu être déterminé que pour une dizaine de patients rendant ainsi l'exploitation des résultats de ce paramètre statistiquement non significative.

I.2- Caractéristiques étudiées

Une fiche d'exploitation (cf. annexe 1) a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical.

Elle permet d'identifier

- les caractéristiques épidémiologiques : nom, prénom, âge, sexe, origine géographique,

- les renseignements cliniques et traitement : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques, antécédents familiaux, notion de transfusion récente ou de traitement par un inducteur de l'Hb F (érythropoïétine, hydroxyurée),
- les résultats des analyses biologiques réalisées, notamment
 - l'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin et/ou à pH acide,
 - la CLHP lorsque cet examen était pratiqué,
 - le bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS) avec indices érythrocytaires (VGM, TCMH...) en vue de déterminer s'il y'a une anémie et de caractériser sa nature (hypochrome ?, microcytaire ? régénérative ou non ? (Taux de réticulocyte). Le résultat du frottis sanguin, pour noter les anomalies morphologiques des érythrocytes (anisopoïkilocytose, cellules cibles, globule rouge en faucille) et du test de falciformation semblent également importants,
 - le bilan biochimique complémentaire : bilan martial (ferritine complétée par la CRP) pour éliminer une carence en fer, paramètres biochimiques de l'hémolyse (Haptoglobine, bilirubine, LDH), lorsqu'ils étaient réalisés.

II. METHODES UTILISEES (Démarche diagnostique au laboratoire)

Il semble logique de rappeler les étapes d'investigation des HbP suivant la démarche adoptée au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV de Rabat. Cela constitue la base analytique de notre travail.

II.1- Demande et circonstances d'étude de l'Hb

L'étude d'une HbP débute dès la prescription de la demande par le clinicien. Très souvent, les renseignements et le motif de prescription manquent, rendant ainsi difficile voire incorrecte l'interprétation des résultats. Cela justifie la décision, prise au niveau du service de biochimie, d'instaurer le modèle de la

fiche d'exploitation décrit plus haut et d'inciter ainsi les services prescripteurs à renseigner ce document.

Des situations diverses et variées concourent à la réalisation d'une telle étude :

- Contexte clinique évocateur d'une HbP, comme des signes d'anémie (asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort...), de polyglobulie, ou encore des signes d'hémolyse notamment une splénomégalie,
- Diagnostic étiologique d'anomalies hématologiques évocatrices d'une maladie de l'Hb (anémie hémolytique, microcytose, hypochromie, polyglobulie...), ou encore des signes d'hémolyse,
- Enquête familiale à la suite de la découverte d'une HbP chez un proche.
- Découverte fortuite d'une fraction hémoglobinique anormale au cours du dosage de l'Hb A₁C dans le cadre du suivi du diabète,
- Etude systématique chez les individus originaires de pays à risque. Notre établissement reçoit, en effet, très fréquemment des patients venus de nombreux pays dont la majorité est étiquetée à risque pour ce type de pathologie. L'intérêt se justifie particulièrement chez la femme enceinte et lors de tout bilan pré-opératoire.

II.2 Exigences pré analytiques

L'étude d'une HbP se fait impérativement sur un échantillon de sang total recueilli sur EDTA.

Les prélèvements peuvent être conservés au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Cependant, l'idéal est de travailler sur du sang frais (moins de quatre jours) afin de minimiser les difficultés d'interprétation liées à l'apparition de fractions hémoglobiniques dénaturées ou à l'augmentation possible de la méthémoglobine dans les prélèvements vieillissants. Un délai minimum de 3 mois après toute transfusion sanguine est à respecter [4, 8].

L'analyse génotypique, lorsqu'elle a été réalisée, a été précédée par l'obtention du consentement éclairé des patients concernés, exprimé sur un formulaire dûment rempli.

II.3 Stratégie et Techniques d'étude de l'Hb

II.3.1- Stratégie de l'étude de l'Hb

Au sein du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV, il n'a jamais été question de se baser sur une seule technique pour procéder à l'étude de l'Hb. Au contraire, la stratégie a toujours fait appel à une complémentarité d'examens et d'outils.

En effet, en cas d'anomalie révélée à l'électrophorèse à pH alcalin et lorsque les arguments présentés plus haut sont évocateurs, une électrophorèse à Ph acide est réalisée, de même qu'une quantification des fractions de l'Hb par CLHP (pour les cas recensés avant l'acquisition de l'électrophorèse capillaire). Une confrontation de ces résultats avec les données hématologiques (résultat de l'hémogramme, du frottis, test d'Emmel), les autres données biochimiques ainsi qu'avec ceux de l'anamnèse permet une interprétation adéquate et aisée dans la majorité des cas. La collaboration amicale et étroite que nous entretenons depuis plusieurs années avec des laboratoires spécialisés du secteur privé nous a permis de compléter les investigations par d'autres techniques non disponibles à l'HMIMV et la caractérisation moléculaire précise de l'anomalie dans les cas plus complexes ou ambigus voire dans les cas de discordance clinico-biologique.

Dans les paragraphes qui suivront, nous allons décrire succinctement les différentes techniques auxquelles nous avons eu recours dans la présente étude. L'annexe 2 donnera plus de détails relatifs à l'intérêt et aux limites de ces techniques.

II.3.2-Techniques pratiquées au laboratoire de biochimie de l'HMIMV

Le laboratoire de Biochimie de l'HMIMV a connu une évolution qui a concerné non seulement le volet technologique, mais également organisationnel se concrétisant par la mise en place et la diffusion récente d'une Culture et d'un esprit Qualité auxquels concourt l'ensemble de l'équipe du service. Dans ce cadre, plusieurs tâches ont été accomplies comme la formation de l'ensemble du personnel du service se

rapportant à la bonne utilisation du Capillarys® et de l'Hydrasys®, la rédaction des procédures relatives aux différentes activités techniques réalisées au niveau du poste « EP/IT », l'instauration et le respect de plannings des différentes maintenances préventives des automates, de même que la systématisation du passage de contrôle de Qualité interne (contrôle Hb A₂ Normal, contrôle AFSC), requis pour l'identification correcte des Hb et la validation de leur répartition quantitative.

Concernant l'évolution des techniques de l'électrophorèse de l'Hb qu'a connue le laboratoire durant la période de l'étude, elle s'est faite en termes de simplicité, de rapidité et de résolution, selon le type de supports utilisés.

Ainsi, Le laboratoire de biochimie de l'HMIMV est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose sur automate puis enfin au capillaire :

- **2000-2001** : L'acétate de cellulose a été utilisé comme support. Il est abandonné depuis,
- **2001** : Le gel d'agarose a été introduit au laboratoire grâce à l'acquisition de l'Hydrasys® de chez Sebia (*figure 1*).
- Depuis juin **2008** : La technique d'électrophorèse capillaire (EC) est employée sur le Capillarys® de la même société (*figure 2*).

Rappelons tout d'abord le principe de l'électrophorèse de l'Hb qui consiste en la migration dans un champ électrique d'un hémolysat de globules rouges lavés. Les Hb, chromoprotéines amphotères, se déplacent alors en fonction de leur charge, de leur taille, de leur composition en amino-acides, de la force ionique, du pH du tampon et de la nature du support. Les variants de l'Hb, dus à des mutations de certains acides aminés entraînant des charges de surface différentes, vont présenter des mobilités différentes à l'origine de leur identification [9].

☞ L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin (pH=8,5) sur Hydrasys® de Sebia.

L'HYDRAGEL 7 HEMOGLOBINE et l'HYDRAGEL 15 HEMOGLOBINE sont des gels d'agarose permettant la séparation des hémoglobines normales (A, A₂, F) et la détection des principales hémoglobines anormales par électrophorèse dans le système semi-automatique HYDRASYS (**figure 1**). Ce dernier permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'identification des différentes hémoglobines [8]. Le profil de migration des fractions normales et pathologiques de l'Hb à ce Ph est illustré par **la figure 3**.



Figure 1 : Automate Hydrasys®



Figure 2 : Automate Capillarys®

(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

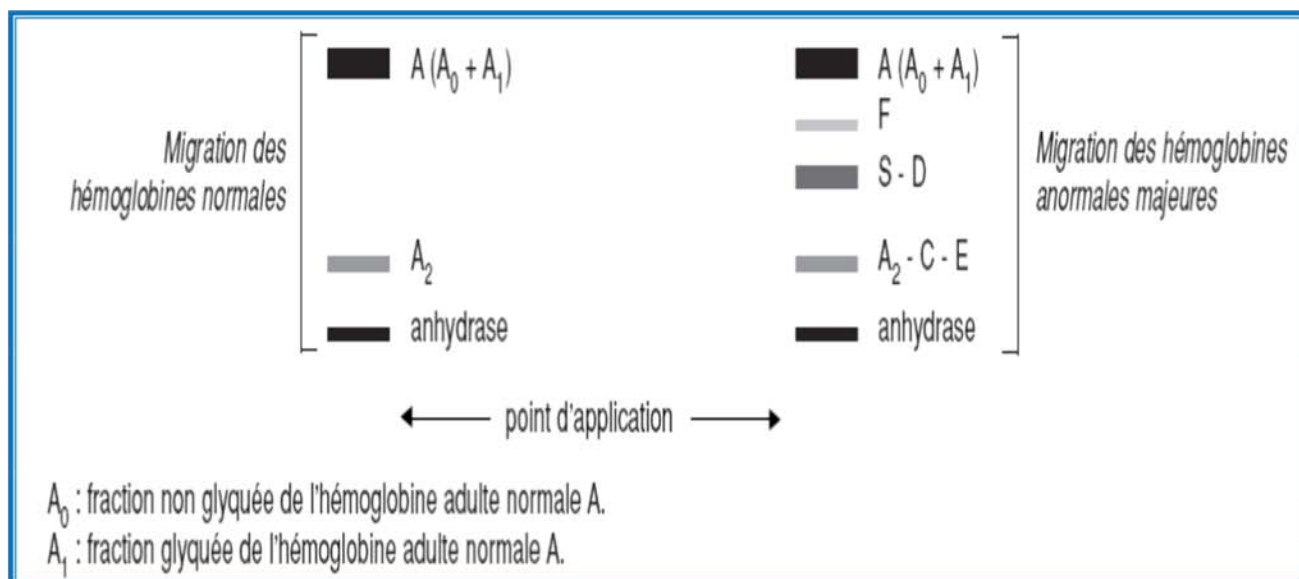


Figure 3 : Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin (Hydrasys®) [8].

Les Hb sont séparées en tampon alcalin (pH 8,5) et colorées par une solution d'amidoschwarz. L'analyse qualitative des Hb normales et anormales peut alors être réalisée. La lecture à 570 nm par densitométrie donne une estimation relative de chaque zone individualisée [9] (**figure 4**).

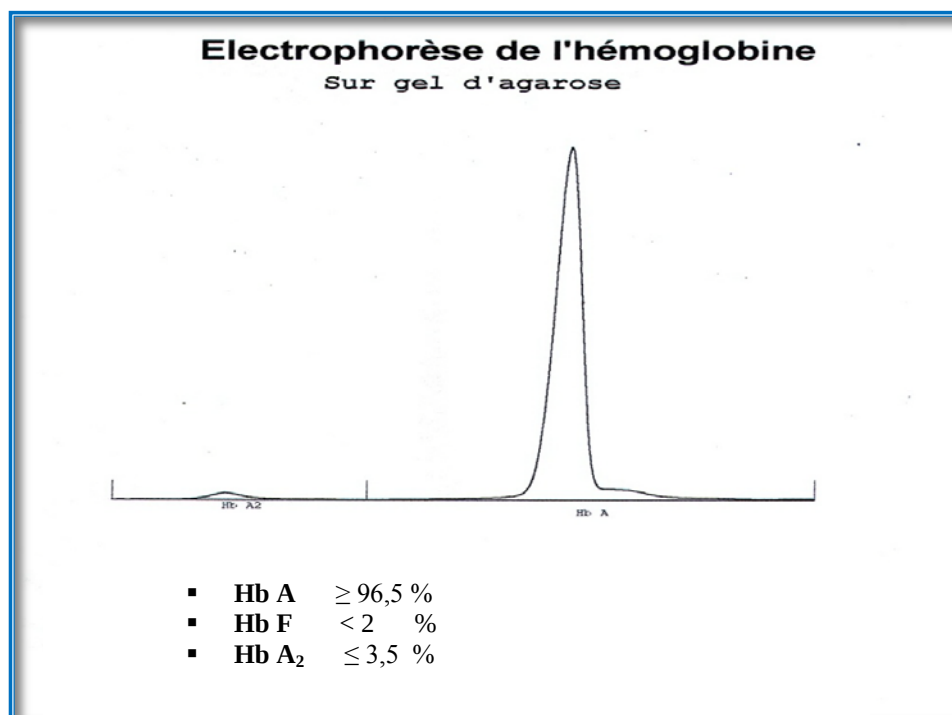


Figure4 : Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin.
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

Les valeurs normales pour chaque fraction d'hémoglobine ont été établies à partir d'une population d'adultes (hommes et femmes), en bonne santé [8].

L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur Capillarys® [4,9]

C'est une technique de séparation électrocinétique rapide et d'excellente résolution. Son principe est celui d'une électrophorèse capillaire en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon alcalin, et selon le flux électro-osmotique.

Le système capillarys automatisé (**figure 2**) comprend une série de capillaire en silice fondu en parallèle, permettant l'analyse de sept échantillons simultanés. Ces échantillons (hémolysats de globules rouges sédimentés, centrifugés et lavés sans être préalablement dilués dans une solution hémolysante) seront ensuite injectés

dans les capillaires au niveau de l'anode par aspiration. Ensuite, en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts, les hémoglobines vont être séparées, puis détectées directement au niveau d'une cellule par spectrophotométrie d'absorbance à **415 nm**.

Aucune coloration n'est nécessaire, ce qui constitue un gain de temps et de réactifs par rapport à une électrophorèse « traditionnelle ».

Les profils électrophorétiques obtenus permettent d'effectuer une analyse qualitative et quantitative des différentes hémoglobines retrouvées. La bonne séparation des différentes fractions permet de confirmer l'identification de l'hémoglobine, en particulier, de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D, et l'hémoglobine E de l'hémoglobine C. La quantification de l'hémoglobine A₂ est également possible en présence d'hémoglobine E.

La détection directe sur capillaire à **415 nm** permet de déterminer les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction (*figure 5*).

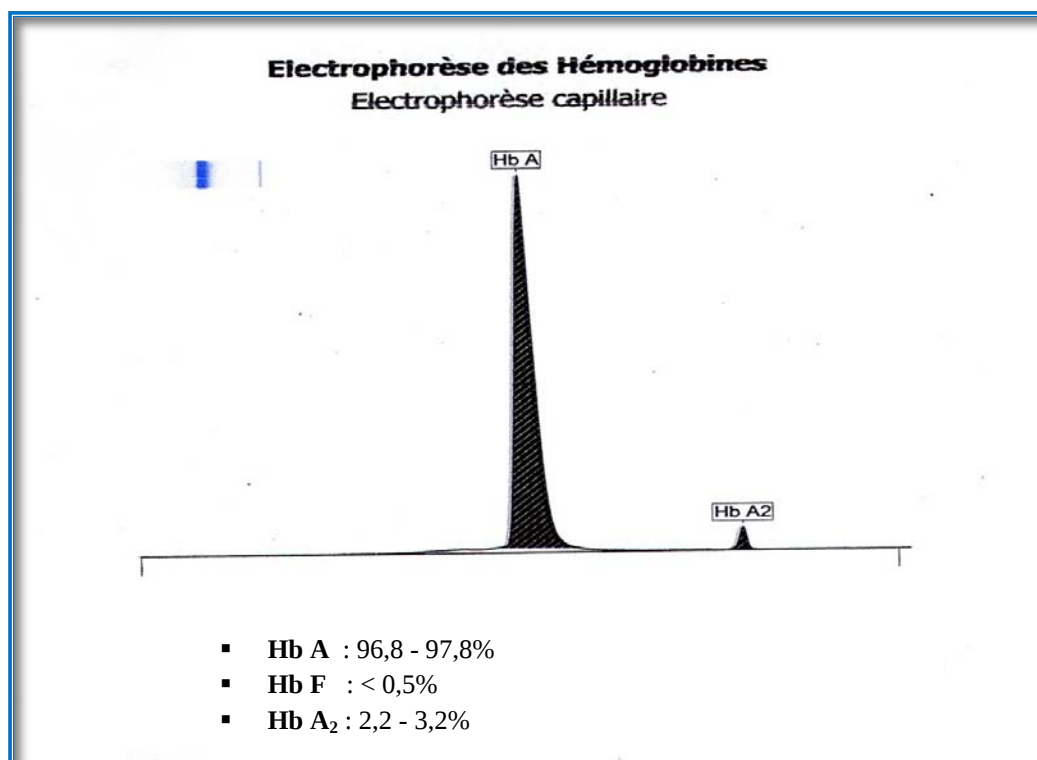


Figure5 : Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

Les valeurs normales pour chaque fraction d'hémoglobine ont été établies à partir d'une population d'adultes (hommes et femmes), en bonne santé, présentant des valeurs normales en CLHP [9].

☞ L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH = 6,0) sur citrate-agar

Elle est réalisée dans les mêmes conditions opératoires que l'électrophorèse à Ph alcalin, à l'exception du tampon de migration dont le Ph est acide, à 6,2.

Cette technique permet de séparer les variants de l'Hb ayant la même mobilité en électrophorèse Ph alcalin, notamment S et D, C et E qui migrent différemment dans ce système (*figure 6*).

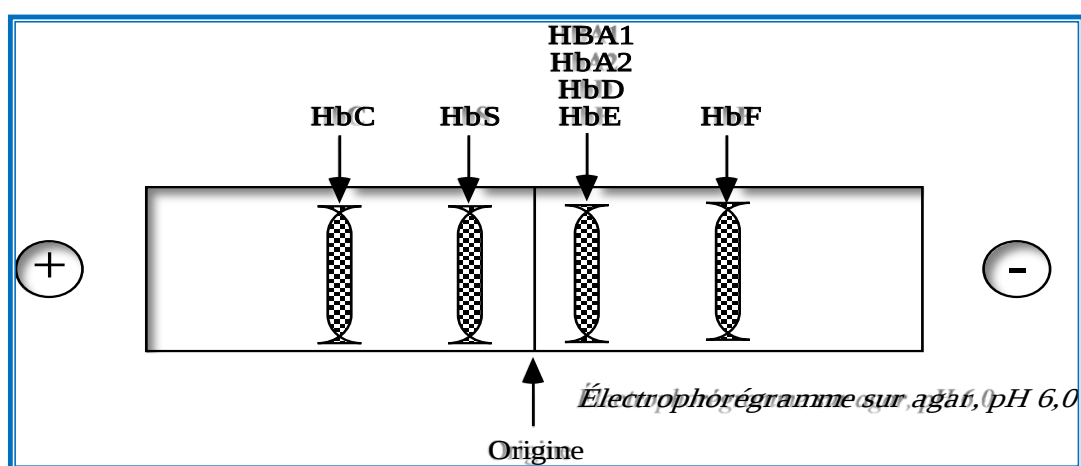


Figure 6 : Position des hémoglobines normales et anormales
En électrophorèse à pH acide [10].

II.3.3-Techniques pratiquées dans les laboratoires amis

II.3.3.1- CLHP [11]

La CLHP est une méthode de séparation rapide et sensible mais aussi de quantification des Hb normales ainsi que des variants de l'Hb.

Elle est appliquée sur le Variant II® de Bio-Rad. La colonne analytique (« CLHP A₂ ») est une colonne contenant une résine échangeuse de cations (150 x 4 mm). Cette colonne est placée dans une enceinte thermostatée maintenue à 34 °C, et montée en parallèle de la colonne destinée au dosage de l'HbA₁C.

Les réactifs utilisés (réactif hémolysant, tampons d'élution phosphates de force ionique croissante et de pH différents 1, 2 et 3, solution de lavage, étalon) sont contenus dans le kit Bio-Rad A₂. La densité optique de l'éluât sera déterminée par un spectrophotomètre intégré à l'appareil, qui lira à 2 longueurs d'onde différentes (**415 nm et 690 nm**), la longueur d'onde de **415 nm** étant la longueur d'onde d'absorption spécifique des hémoglobines et la seconde longueur d'onde permettant de corriger l'absorbance non spécifique ou bruit de fond. Un microprocesseur intègre les données et rend un profil avec des pics permettant la quantification de l'Hb A₂ et de l'Hb F, ainsi qu'une identification présomptive de certains variants, basée sur leur temps de rétention.

Les valeurs de référence chez l'adulte (> 6 mois) :

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

II.3.3.2- Techniques de diagnostic génotypique

Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [12].

Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est le sang total prélevé sur tube EDTA. Le consentement écrit du patient (ou des parents pour un mineur) est indispensable pour la réalisation de ces analyses par les laboratoires de référence. Les mutations ponctuelles (y compris les insertions et les délétions courtes) sont responsables de la majorité des variants de l'Hb et des β -thalassémies. Elles sont classiquement mises en évidence par séquençage des gènes α et β -globine. Pour les gènes α , qui sont dupliqués et donc très homologues, le séquençage différentiel des gènes α_1 , α_2 ou d'un gène α -hybride (α_2/α_1) est délicat et nécessite l'utilisation d'amorces très spécifiques [13].

La recherche d'une mutation connue peut être réalisée, en alternative au séquençage, par une PCR-RFLP (Polymorphisme de Longueur des Fragments de

Restriction.), par PCR en temps réel avec révélation par sondes fluorescentes spécifiques ou encore par la technique de Reverse dot-blot [14].

L'étude du profil de dénaturation d'un amplicon par HRM (High Resolution Melting), permet également le génotypage de mutations ponctuelles. Les délétions larges représentent la majorité des α -thalassémies et quelques cas de β -thalassémies. Les délétions α -thalassémiques les plus fréquentes peuvent être facilement identifiées par gap-PCR ou reverse dot-blot au moyen de kits commerciaux. D'autres techniques comme la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments), la PCR semi-quantitative et la MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) sont actuellement de plus en plus utilisées pour le criblage des délétions rares ou non encore décrites [15, 16, 17].

II.3.3.3- Hémogramme

L'hémogramme ou numération formule sanguine (NFS) consiste en une étude quantitative (numération) et qualitative (formule) des cellules sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes. Il renseigne également sur les constantes érythrocytaires, notamment le VGM, la CCMH et la TCMH ainsi que sur le taux des réticulocytes. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique [18].

L'hémogramme a été réalisé avec un compteur automatique d'hématologie de type Beckman® de la société Coulter (**Figure 7**).



Figure 7 : Automate Beckman® de la société Coulter
(Laboratoire d'Hématologie, HMIMV)

II.3.3.4- Frottis Sanguin [18]

La réalisation du frottis sanguin permet d'étudier la morphologie des éléments figurés du sang et de déterminer s'il y a anomalies de présence, d'aspect ou de nombre de cellules.

II.3.3.5- Test de falciformation / Test d'Emmel [19]

- Le test de falciformation consiste à sceller une goutte de sang entre lame et lamelle et attendre que les processus oxydatifs aient suffisamment réduit la tension en oxygène pour induire une falciformation visible au microscope.
- Sa variante, le test d'Emmel, est une technique basée sur le principe de la falciformation des hématies drépanocytaires en présence d'un agent réducteur qui accélère la désoxygénation tel que le méta bisulfite de sodium à 2%.

II.4 - Bases adoptées pour l'interprétation des résultats

La validation biologique des résultats de l'étude de l'Hb des cas colligés au laboratoire de Biochimie s'est toujours basée sur un faisceau d'arguments cliniques (âge, origine ethnique, les antécédents pathologiques, les signes cliniques....),

hématologiques (NFS, frottis) et biochimiques (résultats de l'électrophorèse de l'Hb, de la CLHP, du bilan martial...) rendant facile le diagnostic, dans la majorité des cas. Devant des profils ambigus, comme cela a déjà été précisé, le recours à l'étude moléculaire, lorsqu'elle est possible, permet de typer l'HbP.

L'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques qui constituent la base de cette validation figurent dans le tableau XXII présenté en annexe 3.

II.5 -Analyse et traitement des données

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et SPSS13.0 pour Windows.

Les résultats ont été exprimés par la moyenne $\pm$ écart-type ou médianes et quantiles pour les variables quantitatives et par pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous forme d'histogrammes, de secteurs ou de barres ...



RESULTATS

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

I.1- Répartition des Hémoglobinopathies

I.1.1-Selon le service prescripteur

Le **tableau I** et la **figure 8** reflètent le résultat de cette répartition.

Tableau I : Répartition des cas d'HbP par service prescripteur

Service clinique	Nombre de cas	%
Médecine Interne	61	35.46
Hématologie Clinique	45	26.16
Pédiatrie	20	11.62
Clinique VIP	15	8.72
Néphrologie	7	4.07
Neurologie	5	2.91
Urgences	4	2.33
Rhumatologie	3	1.73
Autres (Gynécologie/Dermatologie/Secteur Privé)	12	7
Total	172	100

Nous constatons d'emblée, la diversité des services cliniques dont sont originaires les cas étudiés.

Néanmoins, près de **82 % des cas d'HbP** recensés ont été adressés par les services de médecine interne, d'hématologie clinique, de pédiatrie ainsi que la clinique VIP de l'HMIMV.

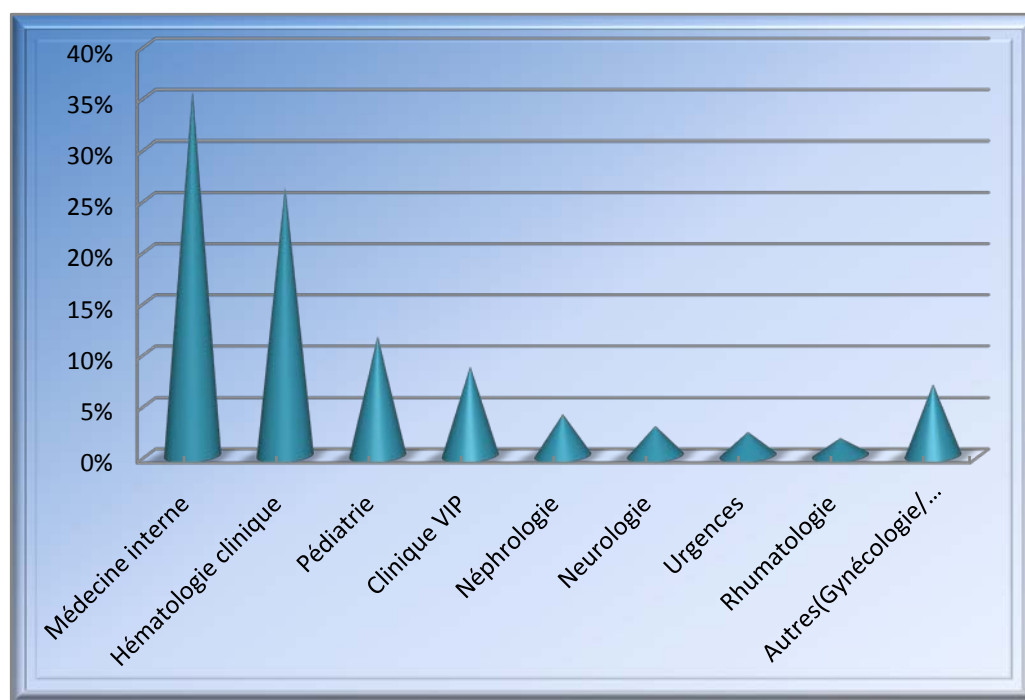


Figure 8 : Répartition des cas d'HbP par service prescripteur

I.1.2-Selon l'origine géographique (Tableau II et Figure 9)

Dans 13,33% des cas, l'origine géographique des patients inclus était inconnue ou non renseignée. Nous avons enregistré, néanmoins, une prédominance des cas originaires de Rabat et ses environs (Salé, Zemmour, Zaër), soit près de 23.25% et de Gharb-Cherarda-Béni Hssen (Kénitra, Sidi Kacem, Sidi Slimane.....), soit environ 21%.

La cohorte étudiée comportait également des patients originaires d'autres pays d'Afrique Sub-saharienne (Guinée, Bénin, Congo...), qui représentent 8.72% des cas.

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

Origine géographique	Nombre de cas	%
Maroc		
Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	40	23.25
Gharb-Cherarda-Béni Hssen	36	21
Tanger-Tétouan	19	11.04
Chaouia-Ouardigha	16	9.30
Meknès-Tafilalet	13	7.55
Taza-Al hoceïma-Taounate	10	5.81
Afrique Sub-saharienne	15	8.72
Inconnue	23	13.33
Total	172	100

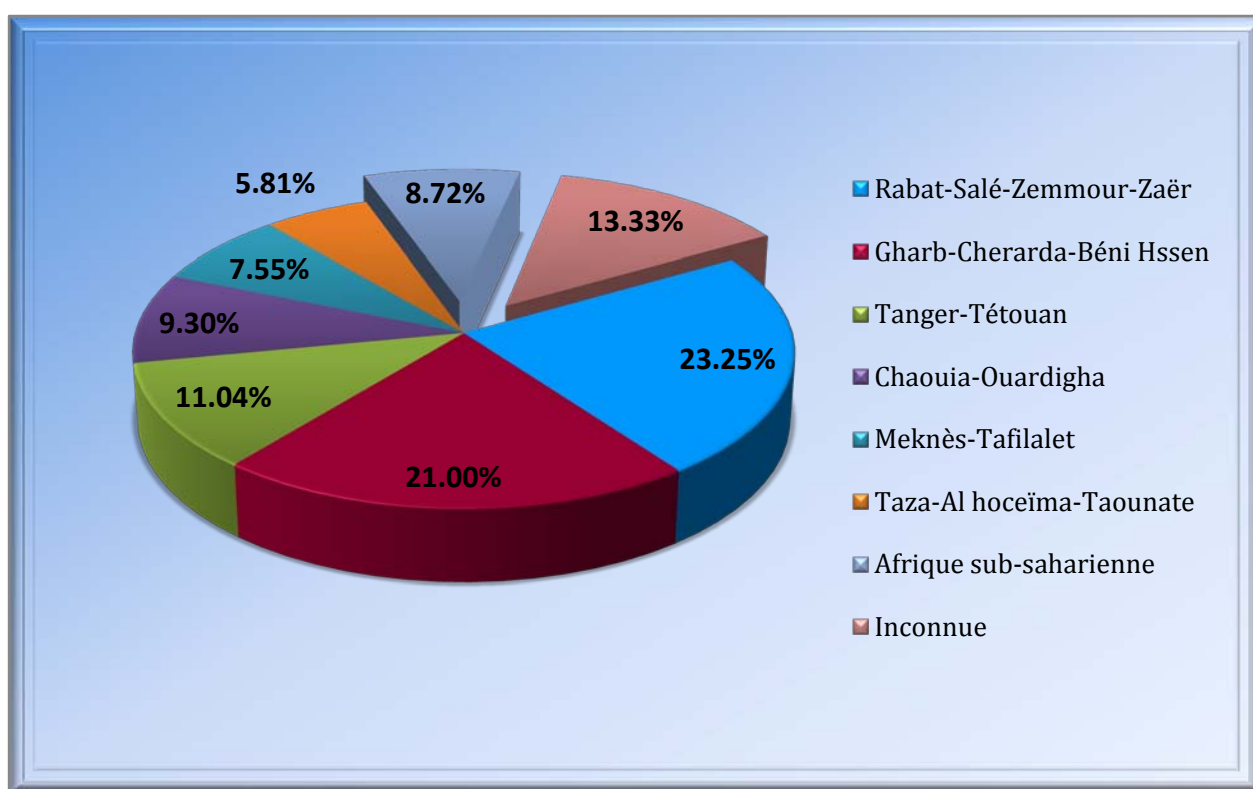


Figure 9 : Répartition géographique de la population étudiée

I.1.3-Selon le sexe (Figure 10)

La série étudiée comprend **86** sujets de sexe masculin et **86** de sexe féminin, soit respectivement **50 %** et **50 %** de l'ensemble des cas. Le sex-ratio global (H/F) est de **1**.

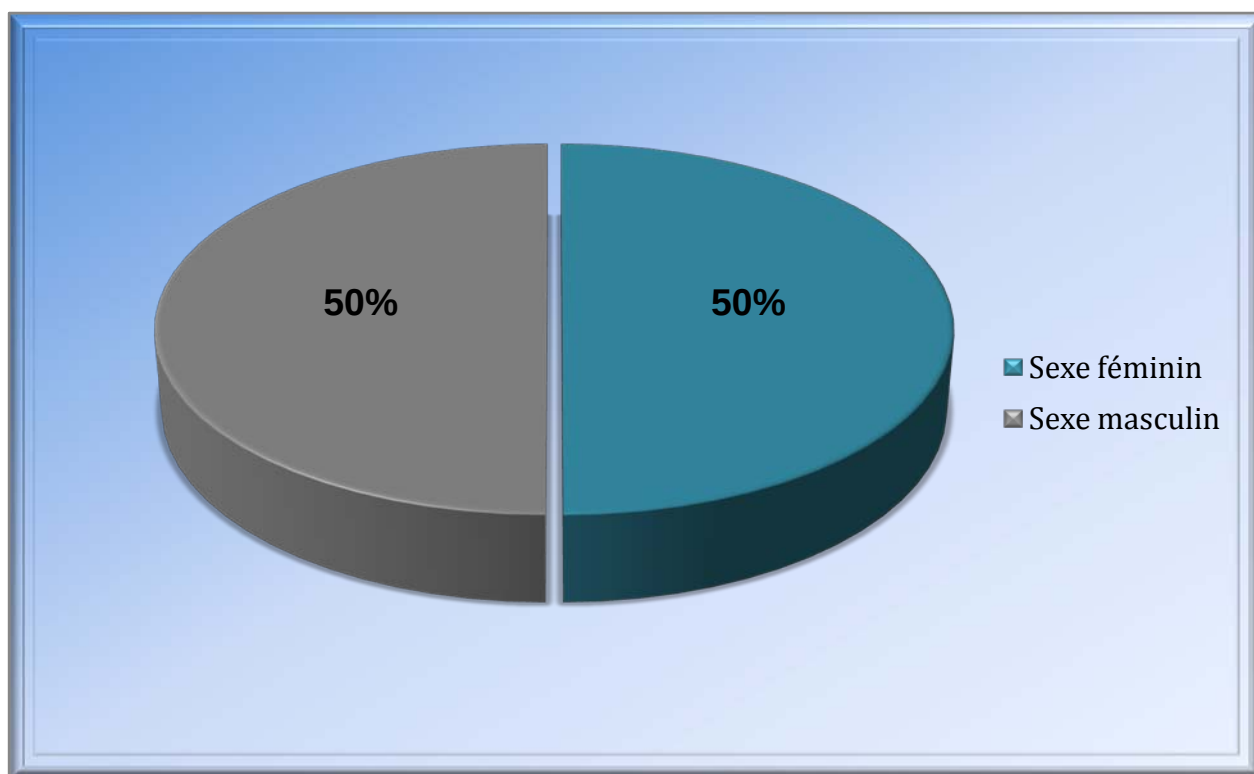


Figure 10 : Répartition de la population selon le sexe

I.1.4- Selon l'âge

Comme le montre la figure 11, l'âge au moment du diagnostic des cas d'HbP de la cohorte étudiée varie entre **2** et **65** ans, avec une moyenne de **30.23±18.06** ans. Un maximum de fréquence est observé dans les tranches d'âges comprises entre **11** et **20** ans, **41** et **50** ans.

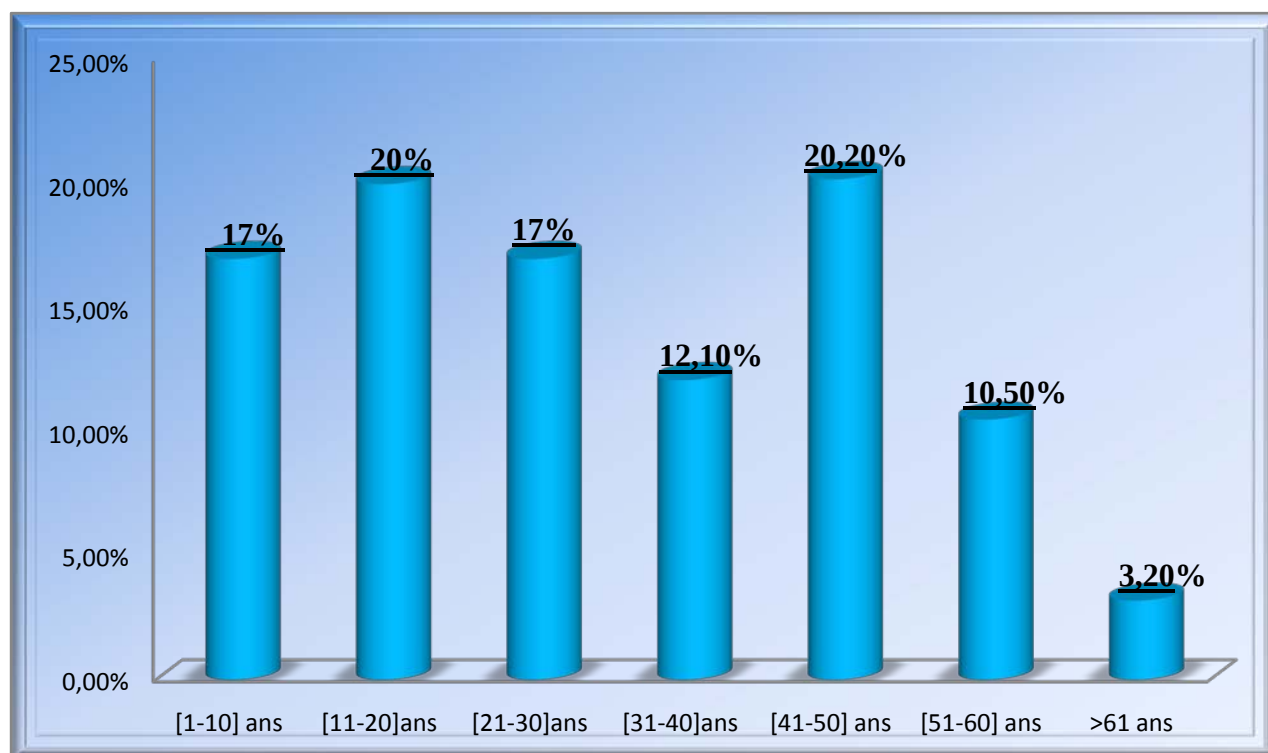


Figure 11 : Répartition de la population selon l'âge

I.1.5-Selon le motif d'hospitalisation

Le **tableau III** et la **figure 12** regroupent les différents signes révélateurs, cliniques et/ou biologiques, qui constituent très souvent des motifs d'hospitalisation, ainsi que leurs fréquences dans la population étudiée.

Ces signes sont dominés par des anomalies biologiques, notamment anémie, polyglobulie, microcytose, présence d'anomalies morphologiques des hématies (drépanocytes, cellules en cible....), mais également par la splénomégalie et le syndrome anémique dans le présent travail.

Tableau III : Motifs d'hospitalisation au cours des HbP

Motifs d'hospitalisation	n	%
Anomalies biologiques	55	32
Splénomégalie	39	22.67
Syndrome anémique	33	19.15
Douleurs osseuses	10	5.81
Ulcères de jambe	2	1.16
Autres (bilan préopératoire, Insuffisance rénale, pathologie digestive.....)	7	4.1
Manquants	26	15.11
Total	172	100

n : Nombre de patient

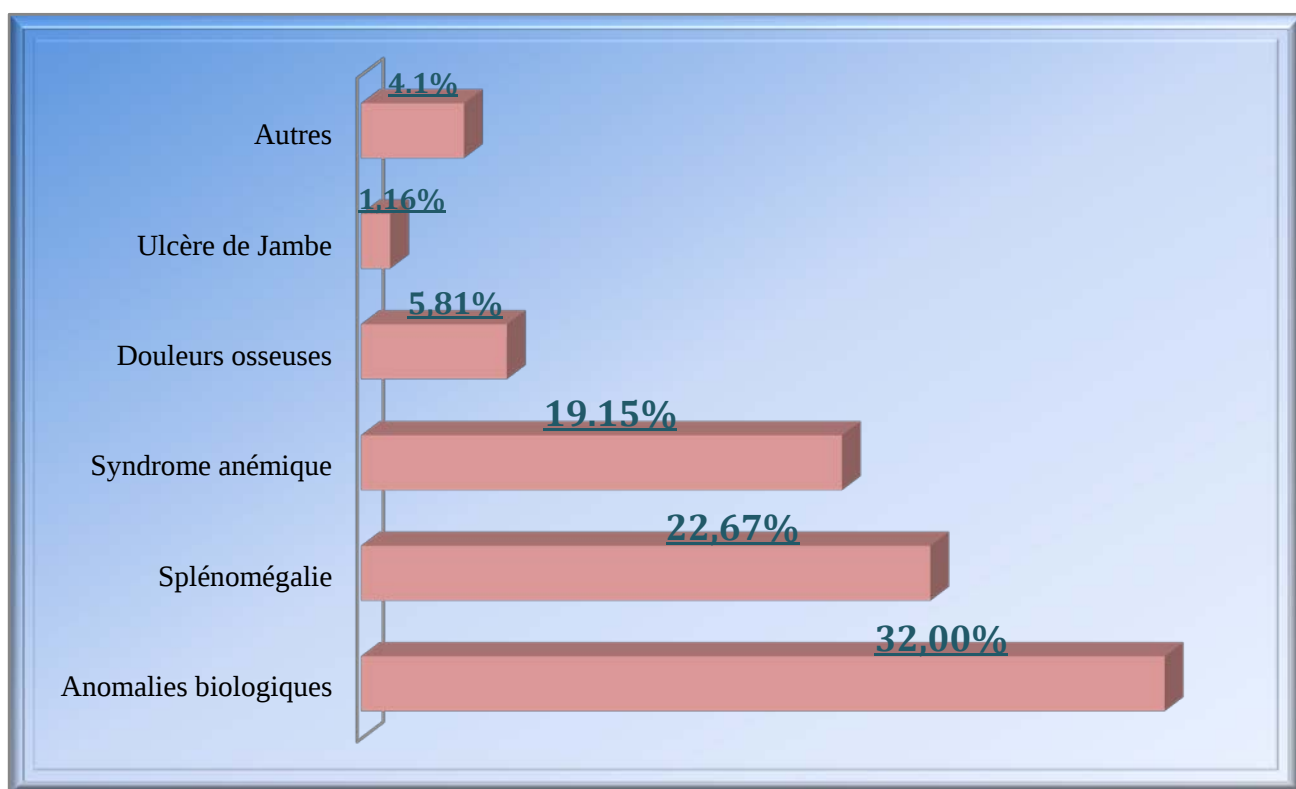


Figure 12 : Motifs d'hospitalisation au cours des HbP

I.1.6- En fonction du diagnostic étiologique (Figure 13)

I.1.6.1- Répartition étiologique globale

La cohorte étudiée comporte **127 cas (74%)** de variant d'Hb (anomalies qualitatives ou de structure), répartis comme suit :

- Hb S : n=80
- Hb C : n=34
- Hb O-Arab : n=7
- Hb D-Punjab : n=6

Les anomalies quantitatives de l'Hb colligés représentent près de **26% (n=45)** répartis en **40 cas (23.25%)** de Bêta-thalassémie et **5 cas (2.75%)** dont l'étiologie n'a pu être précisée (α -thalassémie ?, $\delta\beta$ -thalassémie ?, $\alpha+\beta$? ou encore $\alpha+\delta$?) par défaut d'investigations génotypiques.

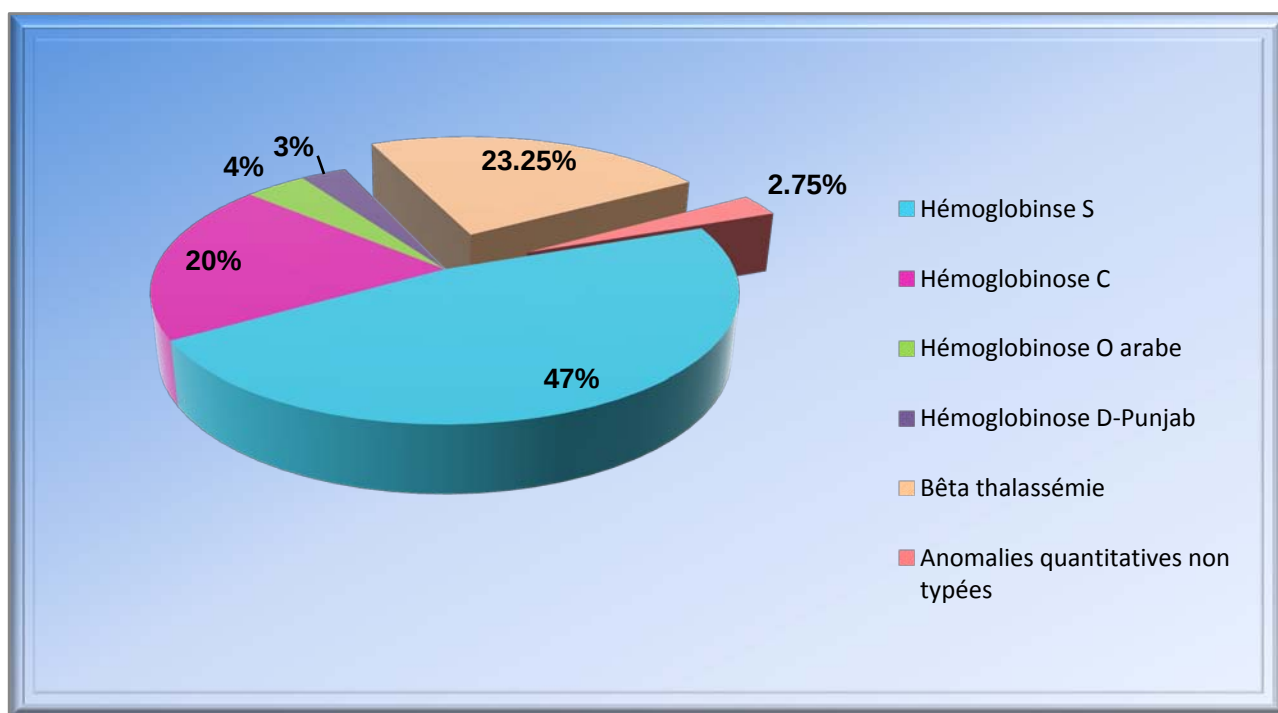


Figure 13 : Répartition en fonction du diagnostic étiologique

Par ailleurs, la répartition génotypique des cas colligés objective une prédominance de la forme hétérozygote comme le montrent le **tableau IV** et la **figure 14**.

Tableau IV : Répartition génotypique des cas d'HbP de la présente étude.

Génotype	HbP de Structure (Variants de l'Hb)				β-Thalassémie
	Hb S	Hb C	Hb O- Arabe	Hb D	n
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hétérozygote	60 (75%)	25 (73%)	4 (57%)	3 (50%)	38 (95%)
Hétérozygote Composite	S/C : 6 S/β ⁺ : 2 (10%)	C/β ⁺ : 2 C/O : 1 (9%)	---	D/β ⁰ : 3 (50%)	---
Homozygote	12 (15%)	6 (18%)	3 (43%)	0	2 (5%)
TOTAL	80 (47%)	34 (20%)	7 (4%)	6 (3%)	40 (23.25%)
97.25%					

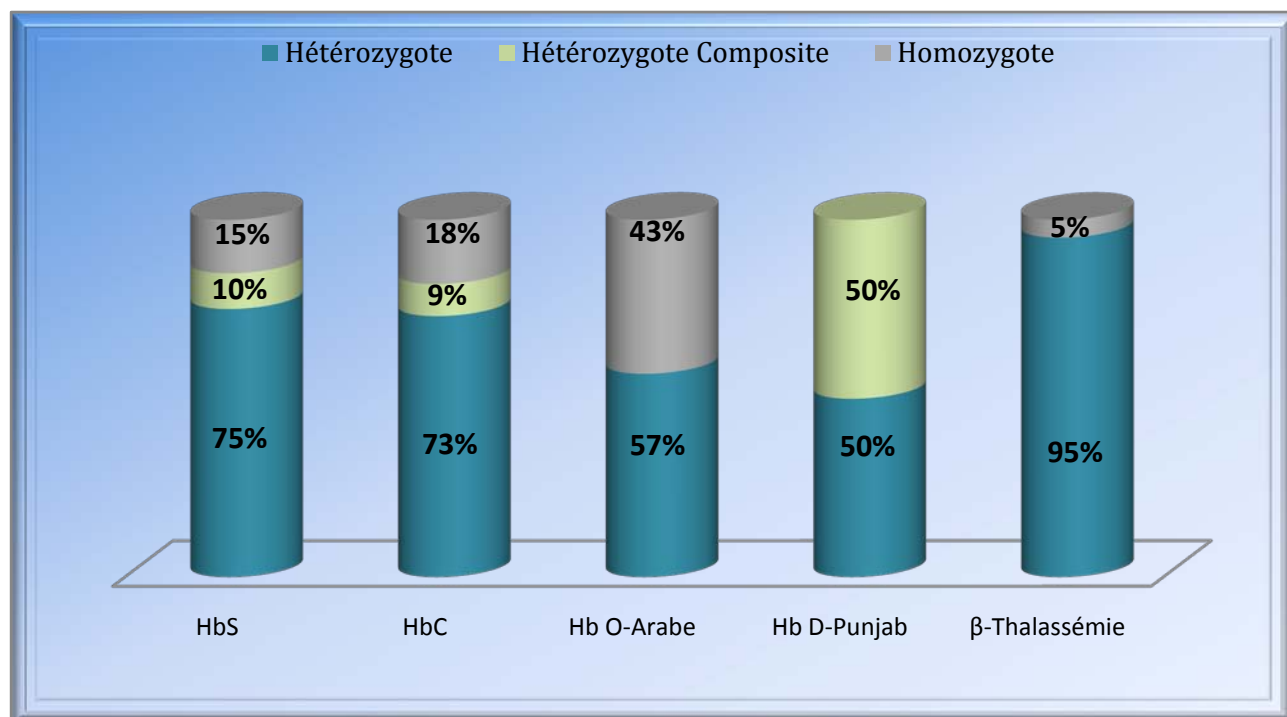


Figure 14 : Répartition étiologique génotypique des cas d'HbP

D'après les résultats de la présente étude, la drépanocytose, la β -thalassémie ainsi que l'hémoglobinoses C semblent les HbP prédominantes. Nous nous y intéresserons plus particulièrement.

I.1.6.2- Cas de la Drépanocytose

I.1.6.2.1-Distribution selon l'origine géographique

La **figure 15** montre que la majorité des cas de drépanocytose est originaire de la région de Rabat et ses environs (33%), ainsi que du Gharb-Cherarda-Bénihssen (28%).

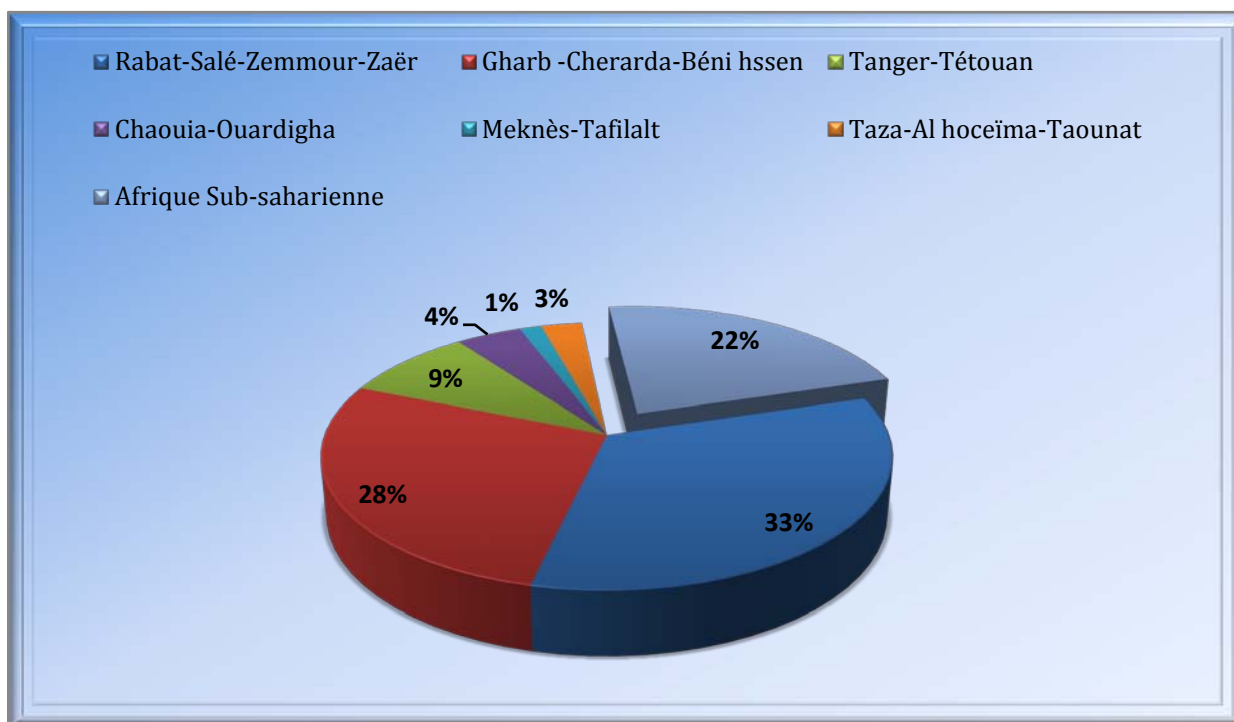


Figure 15 : Distribution des cas de drépanocytose selon l'origine géographique

I.1.6.2.2-Distribution selon le sexe (Figure16)

Les cas de drépanocytose répertoriés dans ce travail présentent une prédominance masculine, le sex-ratio H/F étant de 1.17.

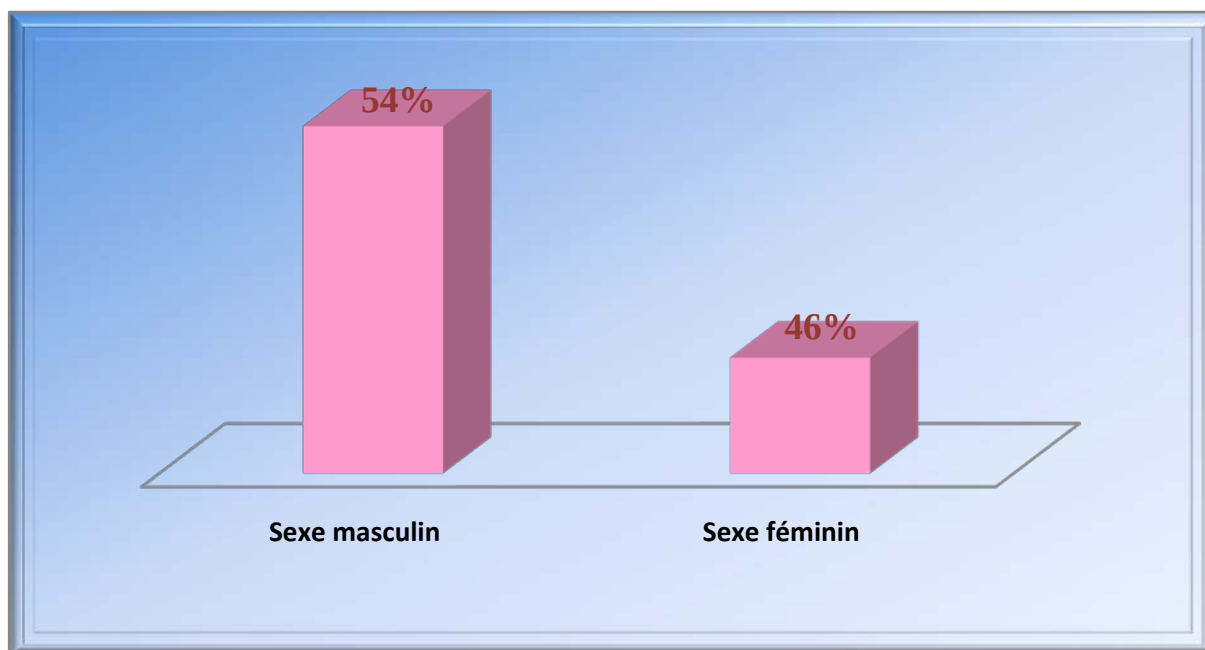


Figure 16 : Distribution des cas de drépanocytose selon le sexe

I.1.6.2.3- Distribution selon l'âge

La distribution des cas d'hémoglobinoase S en fonction de l'âge (**Figure 17**) fait apparaître un pic de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 21 et 30 ans.

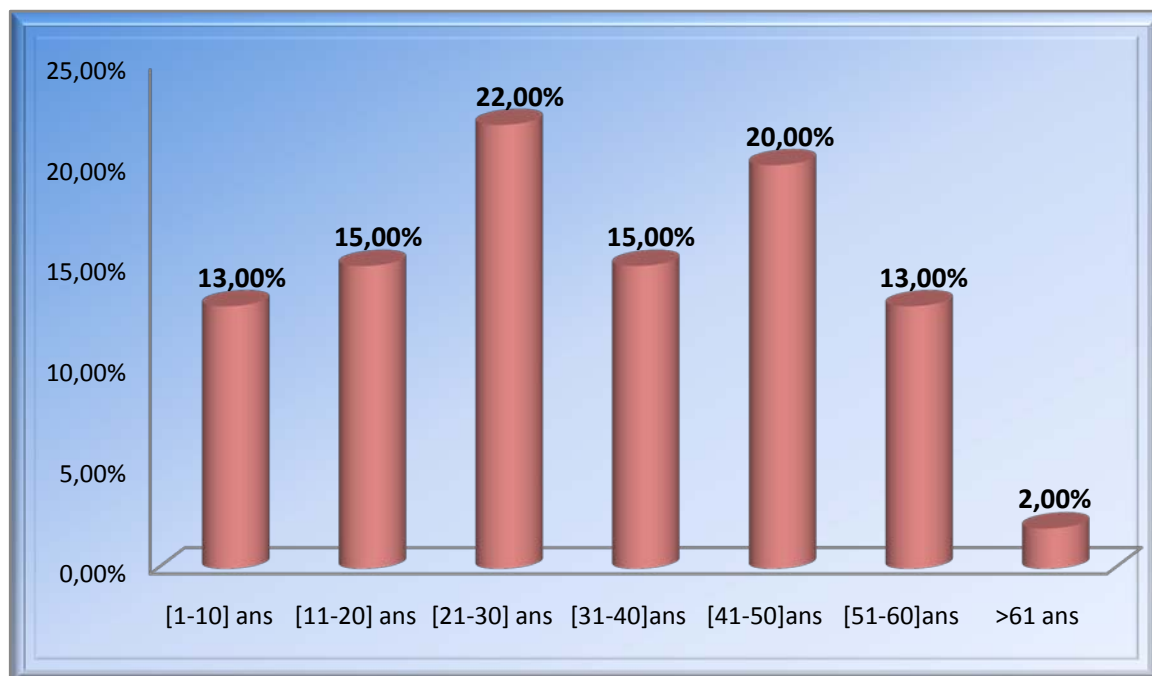


Figure 17 : Distribution des cas de drépanocytose selon l'âge

I.1.6.2.4 –Distribution selon le motif d'hospitalisation

Les anomalies biologiques, la SMG, le syndrome anémique ainsi que les douleurs osseuses sont les principaux motifs d'hospitalisation des cas de drépanocytose colligés dans le présent travail. (**Tableau V**).

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

Motif d'hospitalisation						
Groupes Etiologiques	Anomalie biologique	SMG ¹	Douleur osseuse	Syndrome anémique	Ulcère de jambe	Autres ³
Groupe A/S (n=60)	20%	13.33%	1.6%	10%	---	5%
Groupe S/C (n=6)	33.33%	33.33%	16.66%	50%	---	---
Groupe S/β-Thal ² (n=2)	50%	100%	50%	---	---	---
Groupe S/S (n=12)	75%	66.66%	58.33%	66.66%	16.66%	---

¹ Splénomégalie

² β-Thalassémie

³ (Acte chirurgical, Insuffisance rénale, Pathologie digestive.....)

I.1.6.3- Cas de la β-thalassémie

I.1.6.3.1- Distribution selon l'origine géographique

La majorité des patients β -thalassémiques de la présente étude, sont originaires du Gharb-Cherarda-Béni hssen (32.61%) et de Rabat et ses environs (19.57%) (Figure18).

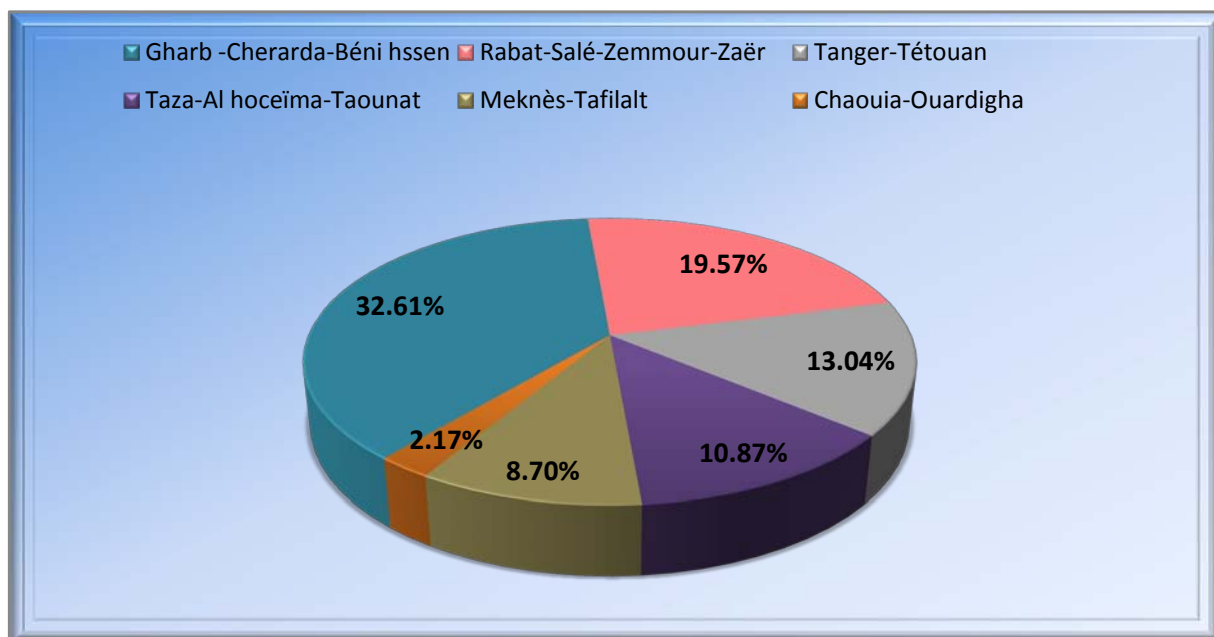


Figure18 : Distribution des cas de β -thalassémie selon l'origine géographique

I.1.6.3.2- Distribution selon le sexe (Figure19)

Dans la série étudiée, le sexe féminin semble majoritaire chez les patients β -thalassémiques, avec un sex -ratio de 1.2, en faveur des femmes

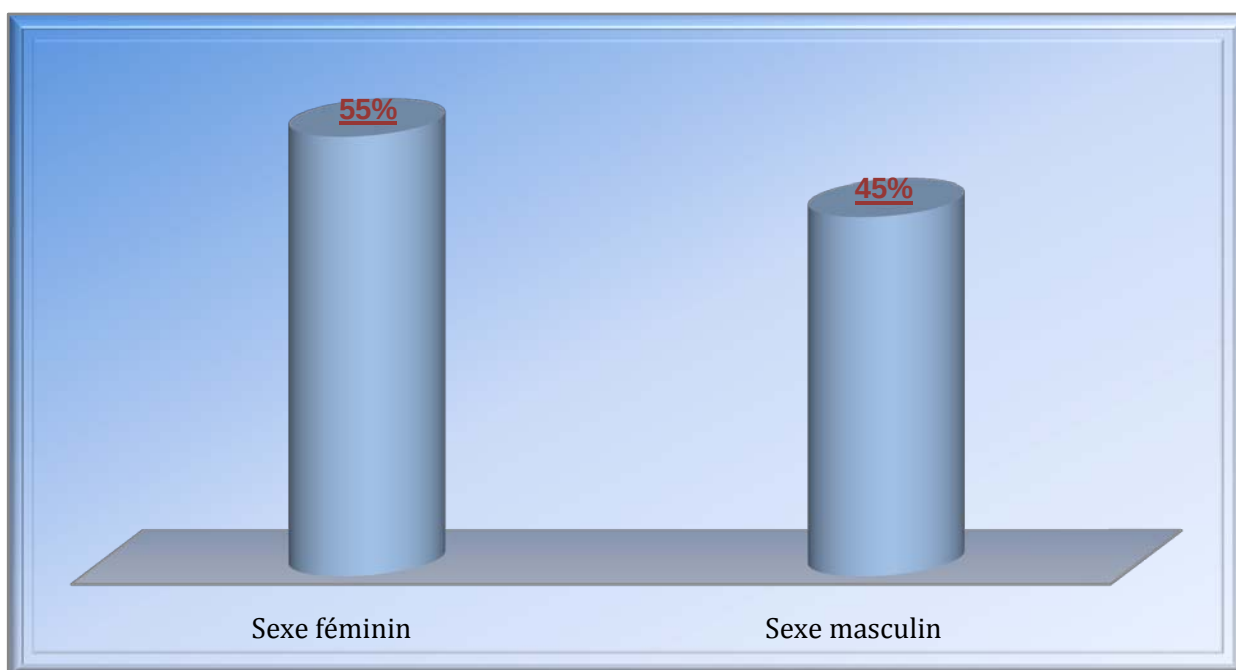


Figure19 : Distribution des cas de β -thalassémie selon le sexe

I.1.6.3.3- Distribution selon l'âge

La distribution des cas de β -thalassémie selon l'âge objective une prédominance (25%) chez la population âgée entre 1 et 10 ans, suivie de celle dont l'âge se situe entre 11 et 20 ans (**Figure 19**).

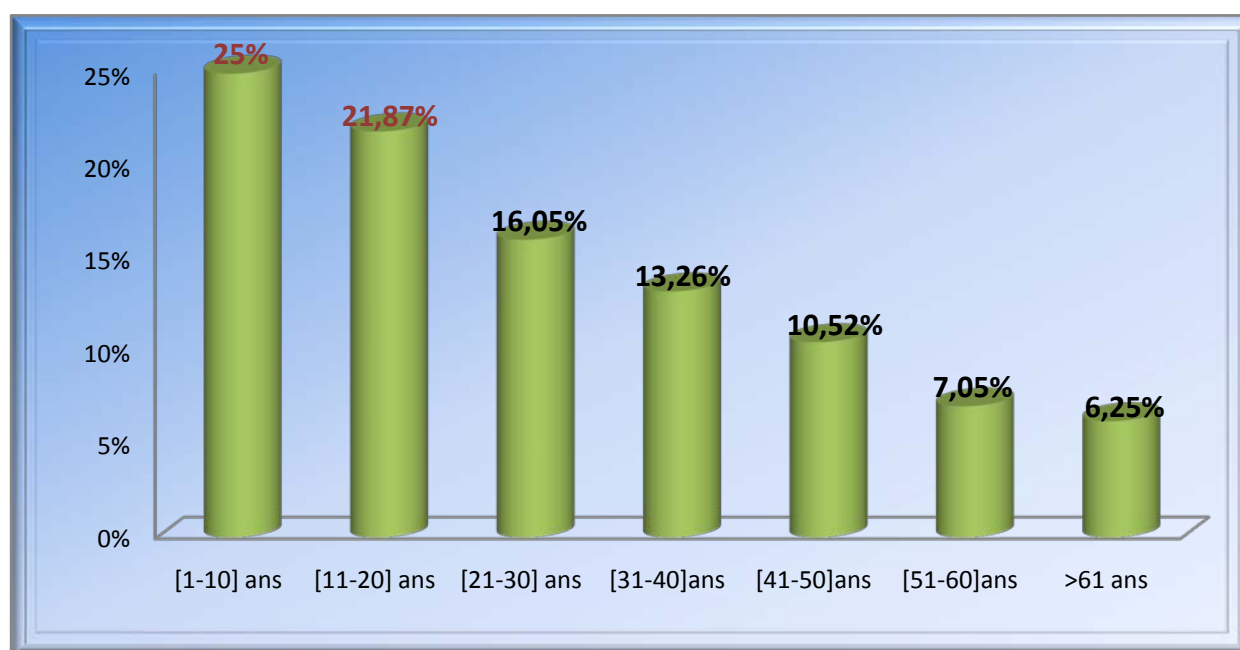


Figure 20 : Distribution des cas de β -thalassémie selon l'âge

I.1.6.3.4- Distribution selon le motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation est dominé par les anomalies biologiques précédemment cités, le syndrome anémique mais également par les douleurs osseuses, comme le montre le **tableau VI**.

Tableau VI : Motifs d'hospitalisation des cas de β -thalassémie colligés

Motif d'hospitalisation			
Groupes Etiologiques	Anomalie biologique	SMG	Syndrome anémique
β -Thalassémie hétérozygote (n=38)	53%	5.26%	16%
β -Thalassémie homozygote (n=2)	100%	50%	100%

I.1.6.4- Cas de l'hémoglobinoase C

I.1.6.4.1- Distribution selon le sexe (Figure 21)

Les résultats montrent plus de cas d'HbC chez les hommes que chez les femmes (Sex –ratio de 1.12, en faveur des hommes).

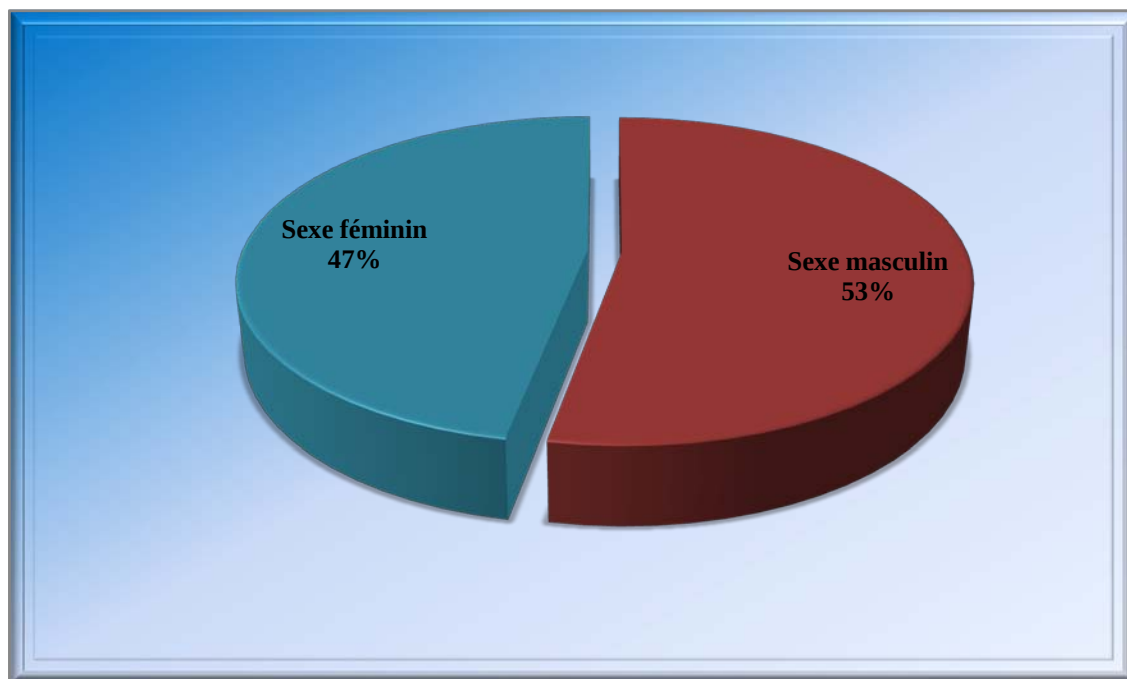


Figure21 : Distribution des cas d'hémoglobinoase C selon le sexe

I.1.6.4.2- Distribution selon l'âge

Comme le montre la figure 22, un maximum de fréquence (26%) est observé dans les tranches d'âges comprises entre 41 et 50 ans.

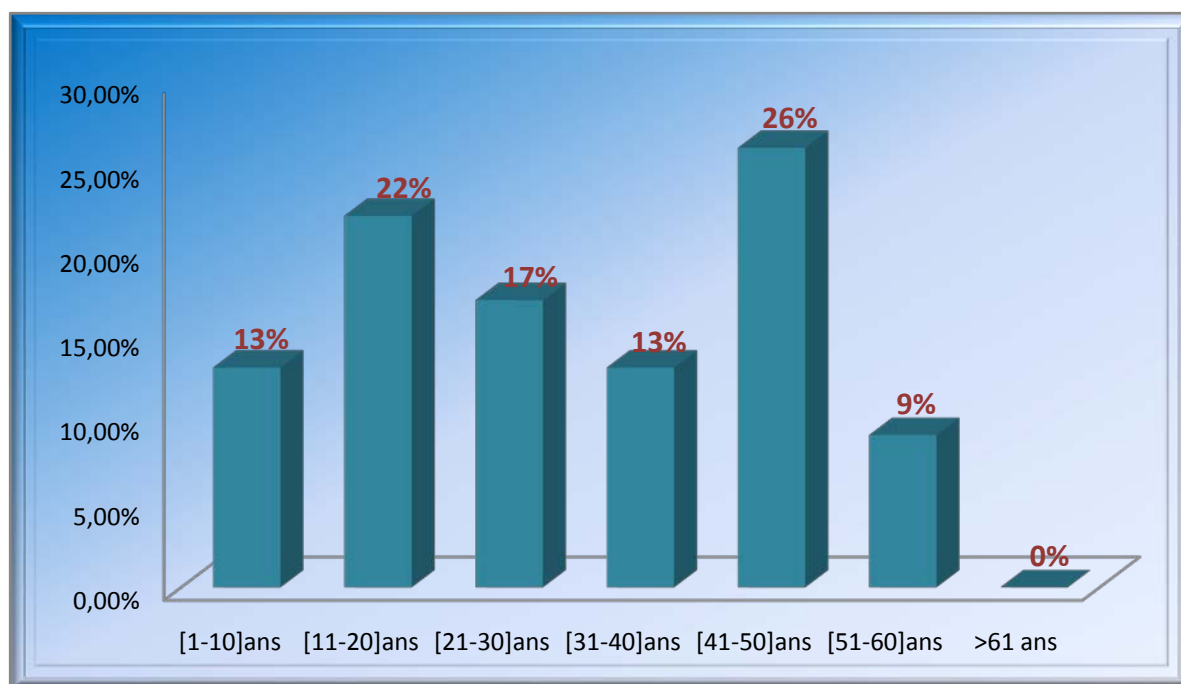


Figure 22: Répartition des cas d'hémoglobinoase C selon l'âge

I.1.6.3.3- Distribution selon le motif d'hospitalisation

Le tableau VII, illustre les signes cliniques et biologiques observés chez les patients atteints d'Hb C répertoriés dans cette étude. Ces signes sont dominés par la SMG.

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

Groupes Etiologiques	Anomalie biologique	SMG	Syndrome anémique
Groupe A/C (n=25)	84%	--	--
Groupe C/C (n=6)	66.66%	83.33%	33.33%
Groupe C/ β^+ thal (n=2)	100%	50%	50%
Groupe C/O-Arab (n=1)	100%	100%	--

II-Aspect biologique

Dans cette partie du travail, seront reportés, sous forme de tableaux **VIII, IX, X, XI, XII** les résultats des investigations biologiques de **routine** dans les différents groupes étiologiques

II.1-La drépanocytose

Le tableau VIII présente les résultats des paramètres biologiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinose S.

Tableau VIII: Résultats des paramètres biologiques dans l'Hémoglobinose S

			Groupes étiologiques				
			A/S (n=60)	S/S (n=12)	S/C (n=06)	S/β ⁺ -thal ¹ (n=02)	Valeurs de référence
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR (10 ⁶ /μl)	4.50 ± 0.30	3.88 ±0.81	4.61 ±0.46	5.50 ±0.11	4-5,2
		Hb (g/dl)	13.21 ±2.04	9.47 ±3.00	11.88 ±2.07	8.5 ±0.42	12-16
		VGM (fl)	87.81 ±1.08	89.30 ±4.09	84.44 ±3.22	71.75 ±9.12	82-98
		TCMH (pg)	29.66 ±2.49	30.88 ±2.15	27.8 ±0.22	22.9 ±1.83	27-33
		Taux de Rétic (G/l)	NR ²	400,68 ±3.87	NR	340.55 ±5.66	120
		FROTTIS SANGUIN	Rares hématies en faucilles (Le plus souvent normal)	Drépanocytes (Figure 27) quelques Hématies en cibles (Figure 29)	Nombreux Hématies en cibles Quelques Drépanocytes	Drépanocytes Hématies en cibles Aniso- poikilocytes	
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	55.60 ±0.40	----	----	12.40 ±2.90	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	3.10 ±0.42	2.90 ±0.76	3.17 ±0.26	12.35 ±3.18	2.2-3.2
		Hb F (%)	0.40 ±0.17	14.24 ±0.51	2.83 ±0.26	5.45 ±0.63	≤0.5
		Hb S (%)	40.90 ±0.75	82.86 ±6.40	50.30 ±1.21	69.8 ±0.42	
		Hb C (%)	----	----	43.86 ±1.20	---	
		Ferritine (ng/ml)	112.60 ±9.30	116.30 ±11.50	48.50 ±13.01	172 ±10.20	8-252
		CRP (mg/l)	6.78 ±3.50	26.20 ±6.20	----	8.85 ±5.40	0.5-3.0

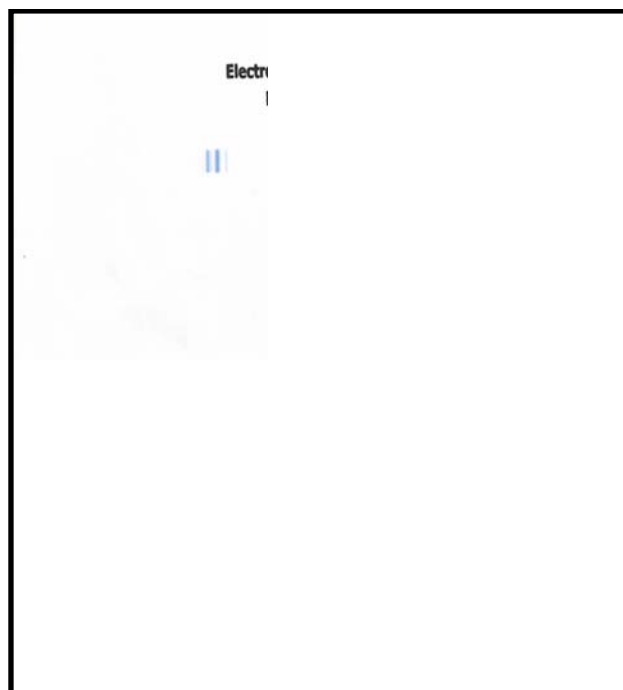
1 β⁺-thalassémie

2 Non Renseigné

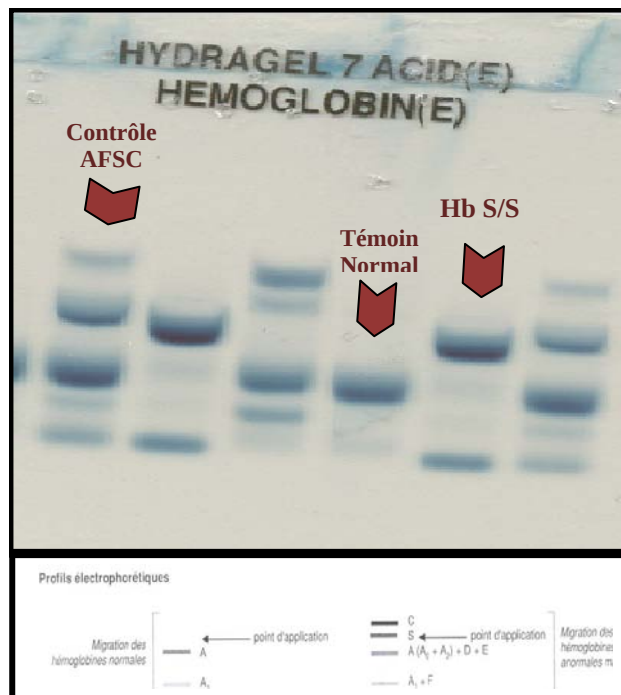
Les résultats du bilan biologique soulignent les points suivants :

- Absence de l'HbA chez les sujets homozygotes (S/S) et hétérozygotes composites (S/C) par rapport aux patients A/S et doubles hétérozygotes S/ β^+ -thalassémie (**Figures 23, 24, 25,26**),
- Taux variable de l'HbF généralement inférieur à 15% dans tous les groupes étiologiques (**Figures 23, 24, 25,26**),
- Taux d'Hb normal chez les sujets AS, légèrement diminué chez les sujets S/C et très diminué chez les sujets S/S et S/ β^+ -thalassémiques,
- Taux de GR :
 - Normal chez les sujets AS et S/C,
 - Légèrement diminué chez les sujets S/S,
 - Caractérisant une pseudo polyglobulie chez les sujets S/ β^+ -thalassémiques,
- Taux de réticulocytes > 120 G/L, attestant du caractère régénératif de l'anémie dans tous les cas où cet examen a été réalisé,
- Fréquence d'anomalies morphologiques à l'étude du frottis sanguin dans les 3 groupes S/S, S/C et S/ β^+ -thal, par comparaison au groupe A/S où le frottis sanguin ne révèle souvent pas d'anomalie notable,
- Test d'Emmel positif dans les 4 groupes.

Hémoglobinoase SS



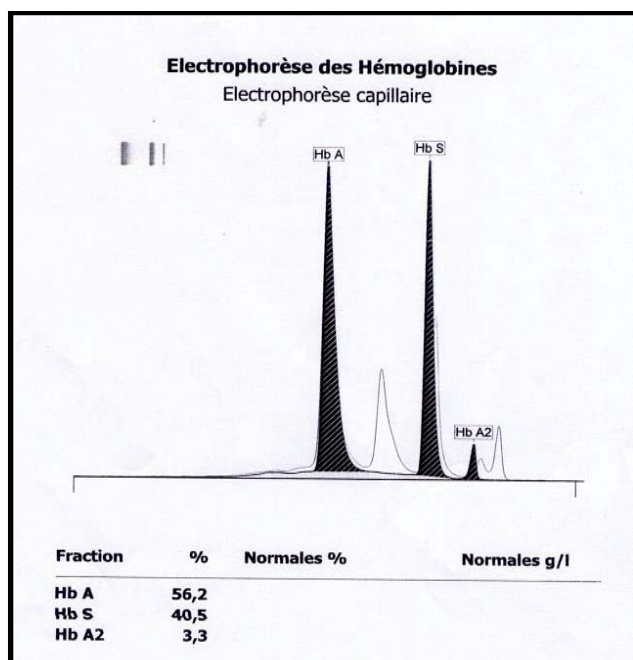
(A)



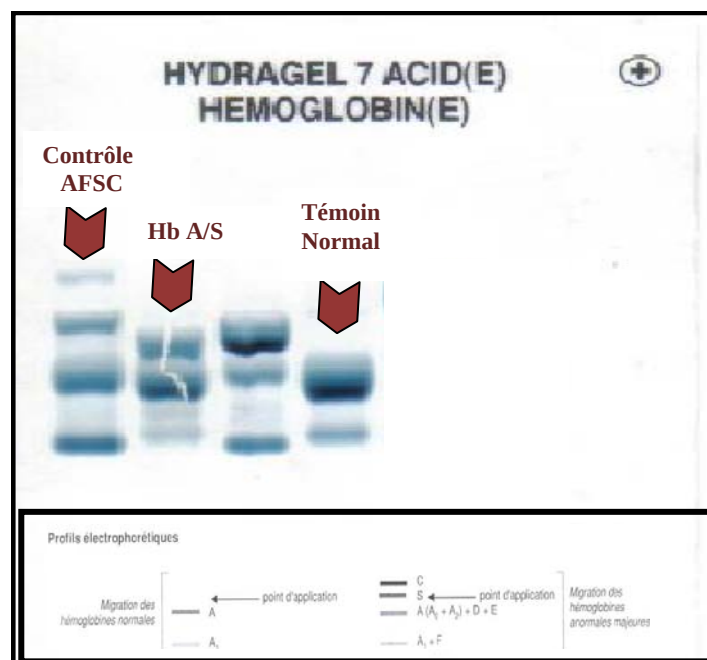
(A')

Figure23 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (A) et acide (A') dans le groupe étiologique S/S

HbP A/S



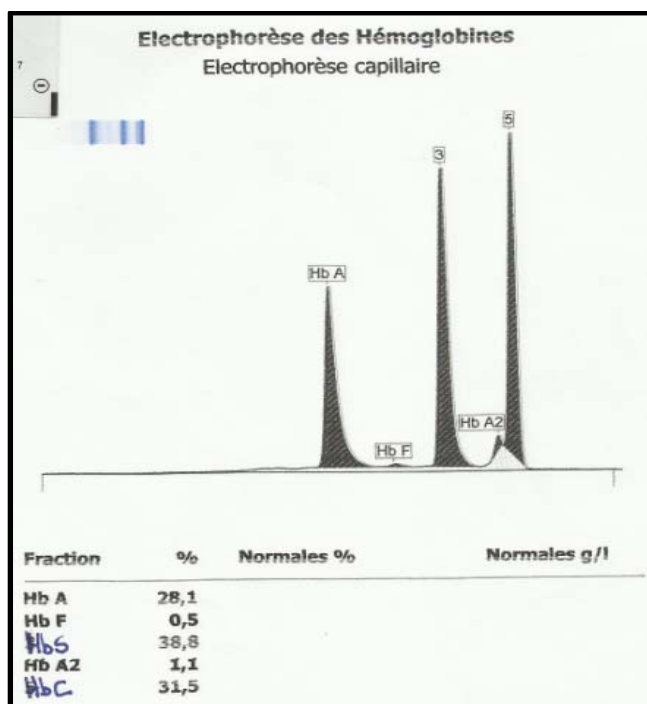
(B)



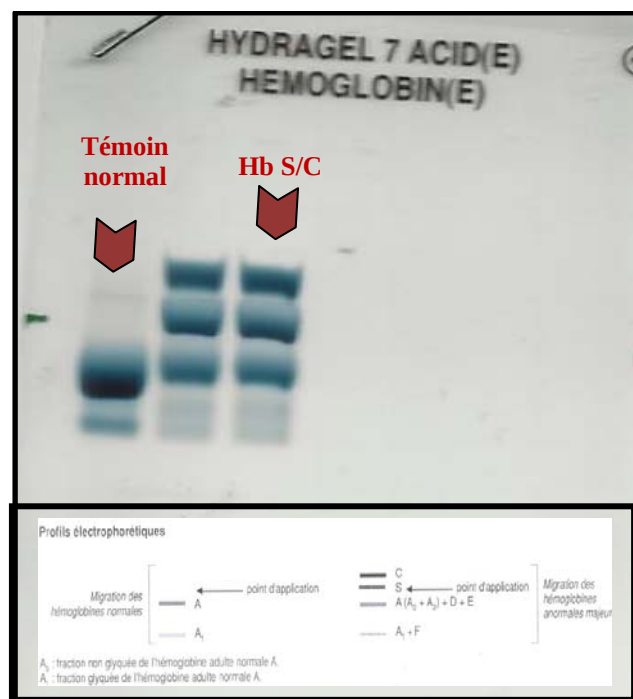
(B')

Figure24 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (B) et acide (B') dans le groupe étiologique A/S

Hémoglobine S/C



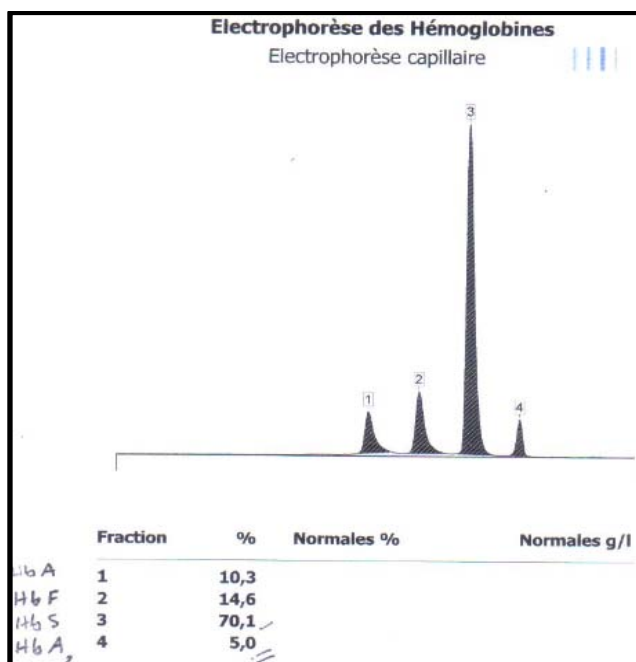
(C)



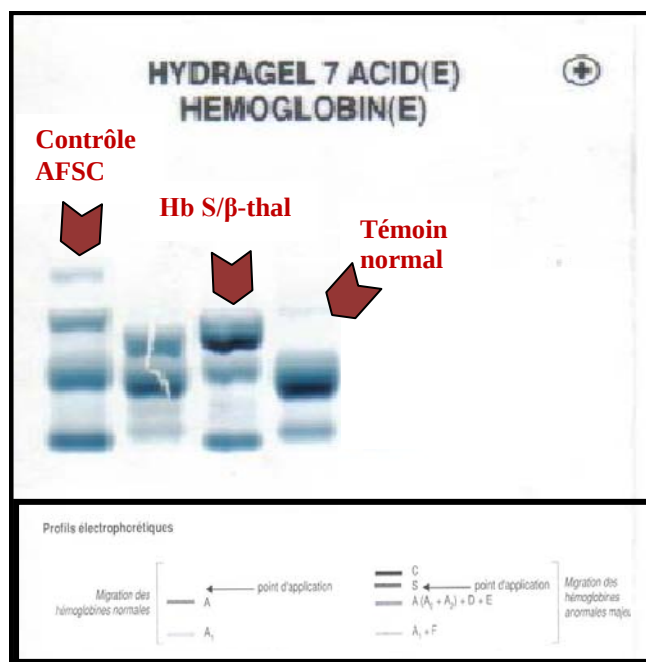
(C')

Figure25 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (C) et acide (C') chez les patients S/C

S/ β^+ -Thalassémie



(D)



(D')

Figure 26 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (D) et acide (D') dans le groupe étiologique S/ β^+ -thal

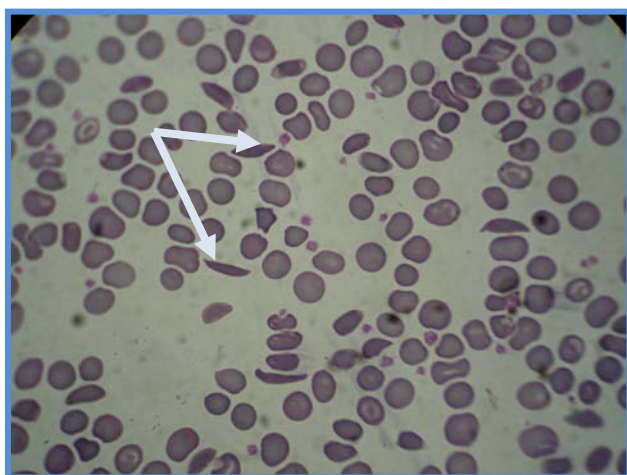


Figure 27: Photo-lame objectivant des Drépanocytes

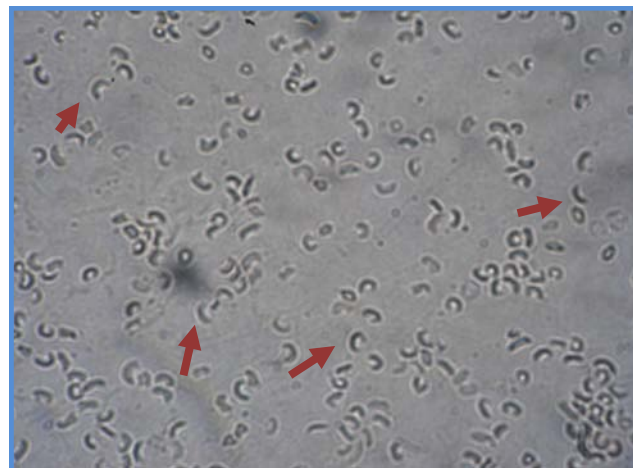


Figure 28 : Photo-lame montrant des Drépanocytes après le Test d'Emmel

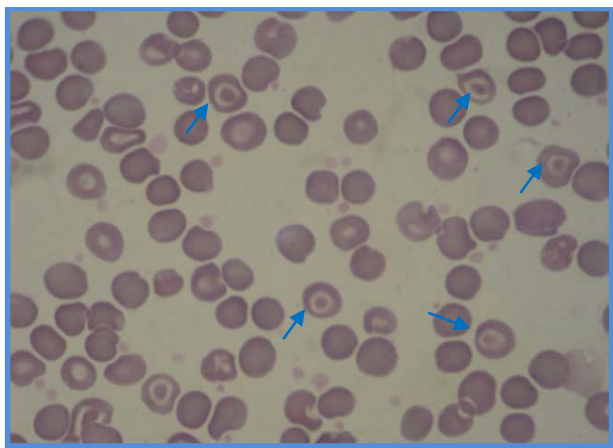


Figure 29: Photo-lame objectivant
des hématies cibles

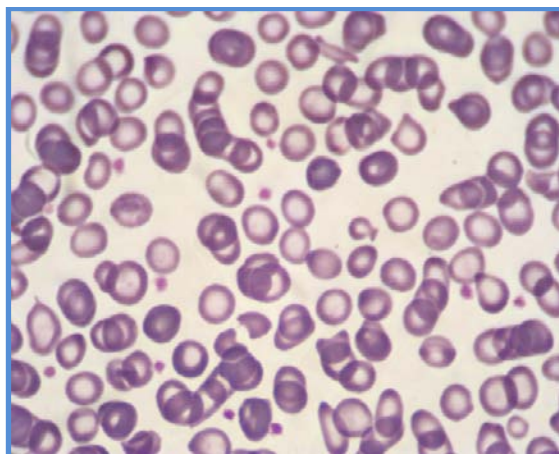


Figure30 :Photo-lame présentant
l'hypochromie et la microcytose

Fig.27, 28, 29,30: Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie, HMIMV

II.2-L'hémoglobinoses C

Les paramètres biologiques concernant les différents groupes étiologiques de l'hémoglobinoses C sont regroupés dans le tableau IX.

Tableau IX : Résultats des paramètres biologiques dans l'hémoglobinoase C

			Groupes étiologiques				
			A/C (n=25)	C/C (n=6)	C/O (n=01)	C/β ⁺ -thal. (n= 02)	Valeurs de référence
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR (10 ⁶ /µl)	4.50 ±0.50	4.10 ±0.20	4.5	5.70 ±0.20	4-5,2
		Hb (g/dl)	13.59 ±1.13	10.23 ±1.15	14	8.35 ±1.19	12-16
		VGM (fl)	83.90 ±1.48	79.26 ±1.60	88	66.65 ±2.19	82-98
		TCMH (pg)	28.39 ±1.13	29.33 ±2.18	33	20.90 ±0.14	27-33
		Taux de Rétic (G/L)	NR	150.36 ±9.58	NR	NR	120
		FROTTIS SANGUIN	Hématies en cibles	Nombreuses cellules cibles Anisopoïkilocytes (Figure 34)	Nombreuses cellules cibles Quelques schizocytes avec anisopoïkyocytes	Nombreuses cellules cibles Anisopoïkilocytes	
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	60.50 ±0.20	----	----	22.30 ±1.50	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	1.04 ±0.51	2.50 ±0.50	3	4.48 ±0.63	2.2-3.2
		Hb F (%)	0.98 ±0.70	1.90 ±0.10	0.80	2.82 ±1.15	≤0.5
		Hb C (%)	37.48 ±2.40	95.60 ±4.60	53	70.40 ±1.76	
		Hb O (%)	----	----	43.20	---	

Les Résultats des paramètres biologiques chez les patients atteints d'hémoglobinoase C, colligés dans la présente étude révèlent :

- L'absence de l'HbA chez les sujets homozygotes (C/C) et hétérozygotes composites (C/O) par rapport aux patients A/C et doubles hétérozygotes C/β⁺-thalassémie (Figures 31, 32,33).
- Un taux variable de l'HbF (**Figure : 31, 32,33**).
- Un taux d'Hb normal chez les sujets AC et hétérozygote composite (C/O), légèrement diminué chez les sujets C/C et diminué chez les sujets C/β⁺-thal.

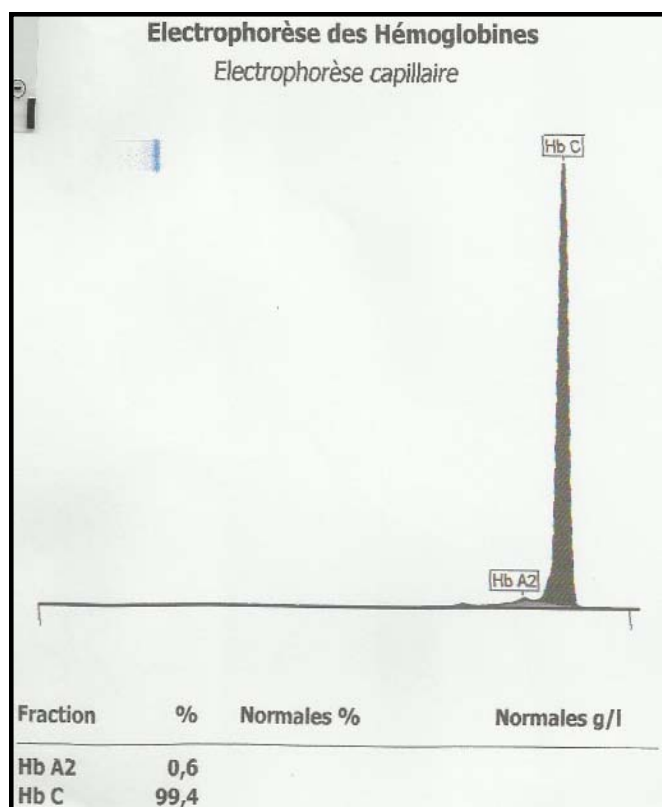
- Un taux de réticulocytes > 120 G/L, attestant de l'aspect régénératif de l'anémie,
- Des anomalies morphologiques, à l'étude du frottis sanguin, présentes dans les 4 groupes.

Dans le cas particulier de la double hétérozygotie C/O-Arabe, une CLHP sur le Variant II été réalisée, le profil chromatographique était comme suit :

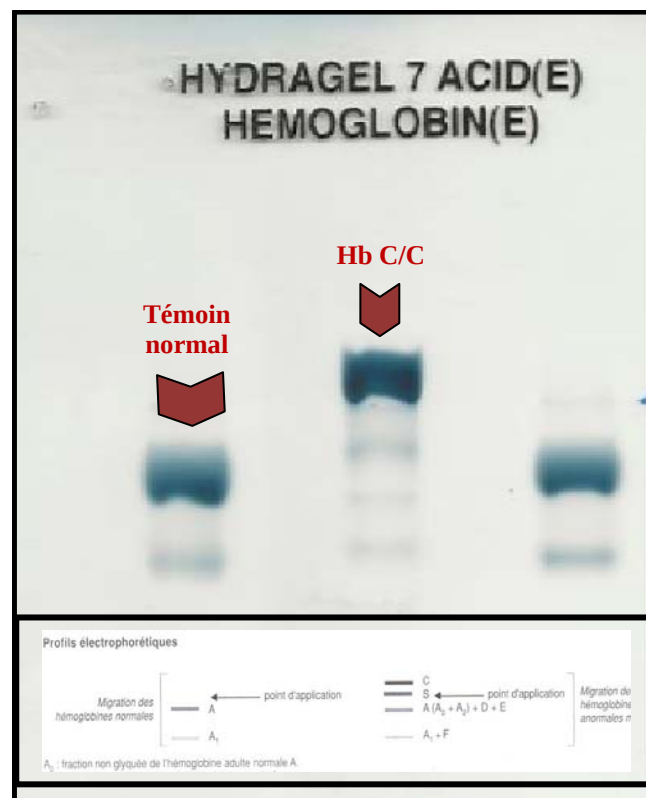
Hb A =0.3%, Hb A₂ = 2.9%, Hb F= 0.8%, Hb C= 502%, Hb O=43.9%

Le recours aux techniques de biologie moléculaire (PCR-séquençage) (Laboratoire Cerba) a permis de révéler l'existence de l'Hb **O-Arab**, pour laquelle la mutation est la suivante : **β121 Glu→Lys**.

Hémoglobinosé C/C



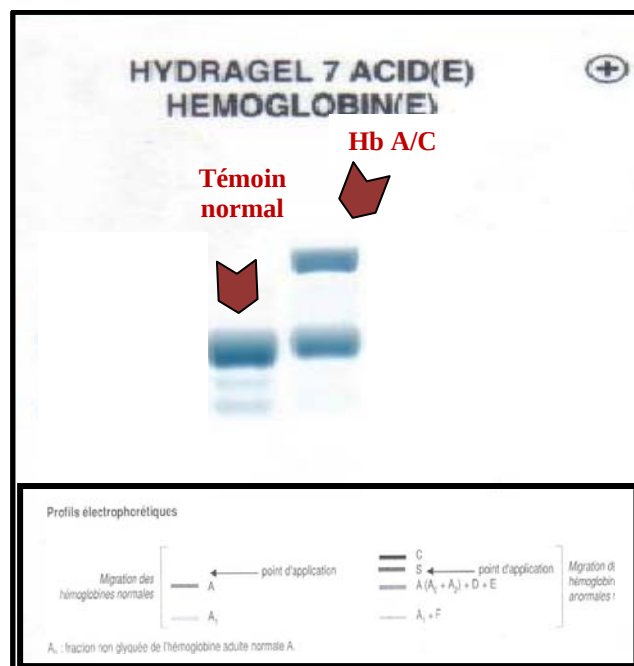
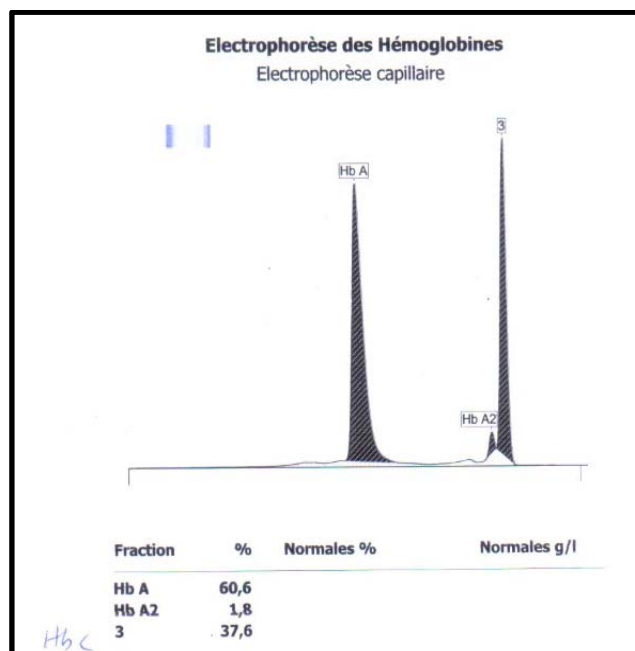
(E)



(E')

Figure 31 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (E) et acide (E') dans le groupe étiologique C/C

Hémoglobinose A/C

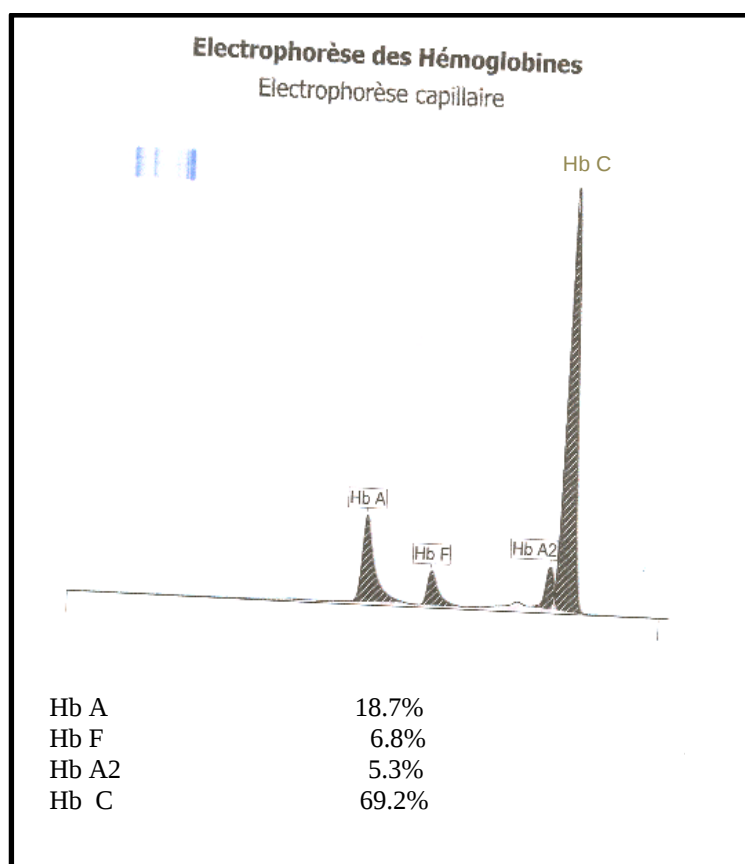


(F)

(F')

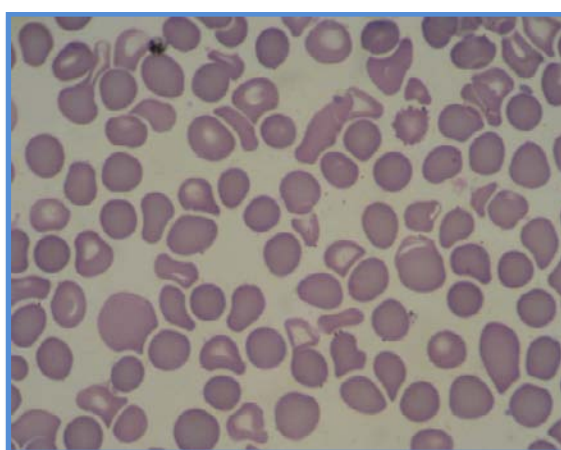
Figure32 : Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (F) et acide (F') dans le groupe étiologique A/C

C/ β^+ -Thalassémie



(G)

**Figure 33: Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin (G)
dans le groupe étiologique C/ β^+ -thal**



**Figure 34: Photo-lame montrant
l'aniso-poikilocytose**

II.3-Les autres variants de l'hémoglobine

II.3.1- L'hémoglobinoïse D-Punjab

Dans le tableau IX sont reportés les résultats des examens hématologiques et biochimiques réalisés chez les patients atteints de l'Hb D-punjab dans la cohorte étudiée.

Sur la base des résultats présentés ci-dessous, nous pouvons souligner les points suivants :

- Le taux de l'Hb est légèrement diminué dans les 2 groupes étiologiques.
- Le taux de l'HbA est très diminué et celui de l'HbF légèrement augmenté chez les sujets hétérozygotes composites D-Punjab/ β^0 -thal. par rapport aux patients A/D-Punjab (**Figures 35,36**).
- Les anomalies morphologiques, à l'étude du frottis sanguin, sont notées dans les 2 groupes étiologiques.

Chez le propositus du groupe étiologique D-Punjab/ β^0 -thal, l'analyse en CLHP sur le Variant II a objectivé les résultats suivants :

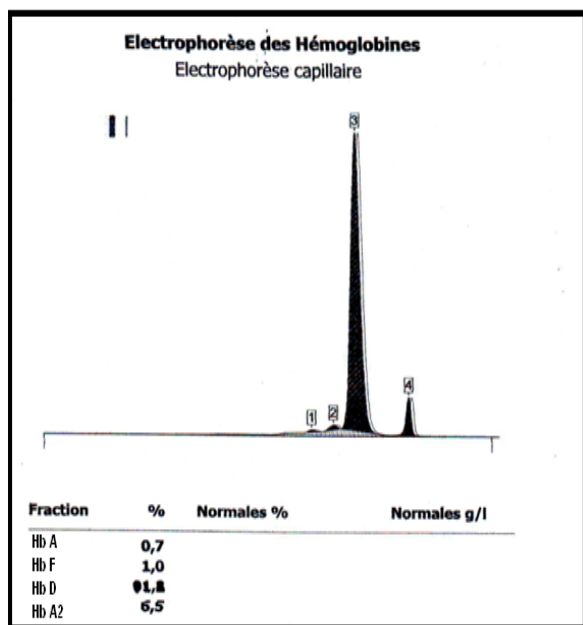
- Hb A < 0.3%, Hb A₂ = 9.6%, Hb F < 0.3%, Hb D = 90.2%

L'identification du variant de l'hémoglobine a été faite par la technique PCR-séquençage (Laboratoire Cerba) qui a permis de révéler l'existence de **l'hémoglobine D-Los Angeles (D-Punjab)**, pour laquelle la mutation est la suivante : $\beta 121 \text{ Glu} \rightarrow \text{Gln}$.

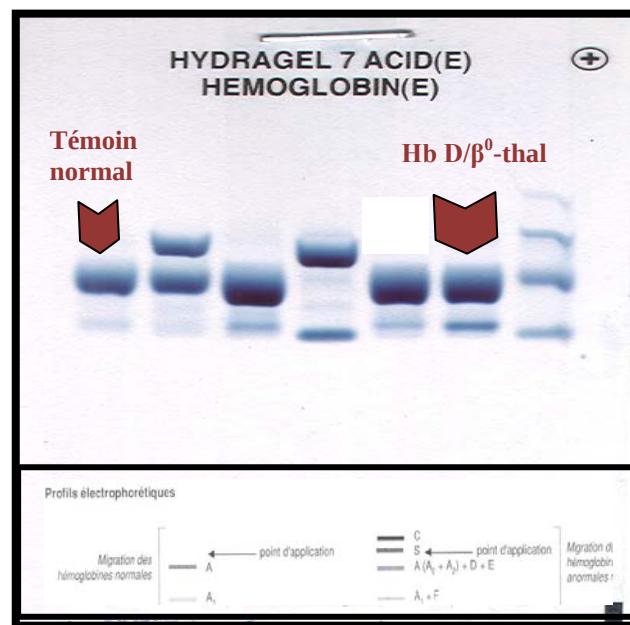
Tableau X: Résultats des paramètres biologiques chez les patients avec HbD-Punjab

			Groupes étiologiques		
			A/D-Punjab (n=03)	D-Punjab/ β^0 -thal ¹ (n=03)	Valeurs de référence
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR (10 ⁶ / μ l)	4.40 ± 0.60	6.20 ± 0.10	4-5,2
		Hb (g/dl)	12.23 ± 0.25	11.23 ± 1.15	12-16
		VGM (fl)	79.13 ± 0.62	58.50 ± 7.60	82-98
		TCMH (pg)	27.26 ± 1.20	18.20 ± 0.73	27-33
		Taux de Rétic (G/L)	NR	NR	120
		FROTTIS SANGUIN	Rares hématies en cible Anisocytose Microcytose	Anisocytose Hématies en cible	
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	59.42 ± 2.38	0.43 ± 0.15	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	3.16 ± 0.15	6.50 ± 0.15	2.2-3.2
		Hb F (%)	----	1.00 ± 0.10	≤ 0.5
		Hb D (%)	38.15 ± 2.40	92.80 ± 0.70	
		Ferritine (ng/ml)	23.00 ± 14.5	40.66 ± 24.94	8-252
		CRP (mg/l)	4.33 ± 1.52	2.53 ± 0.50	0.5-3.0

D-Punjab/ β^0 -Thalassémie



(H)



(H')

Figure 35: Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (H) et acide (H') dans le groupe étiologique D-Punjab/ β^0 -thal

A/ D-Punjab

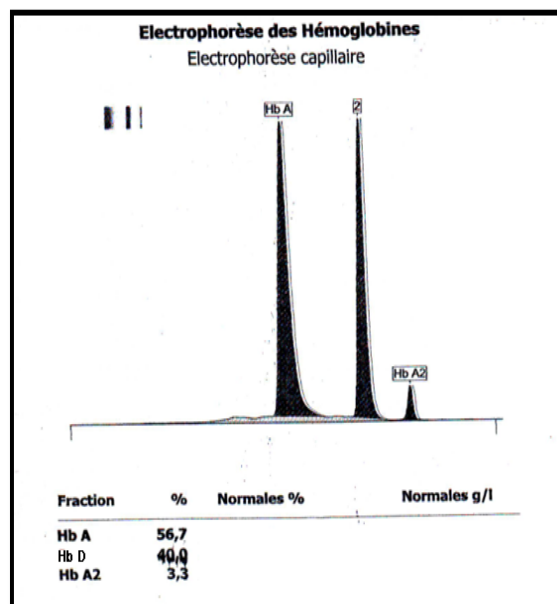


Figure 36 : Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique A/D-Punjab

II.3.2- L'hémoglobinoase O-Arab

Le **tableau XI** présente les résultats des différents paramètres biologiques chez les patients présentant l'Hb O-Arab.

Tableau XI: Résultats des paramètres biologiques chez les patients à Hb O-Arab

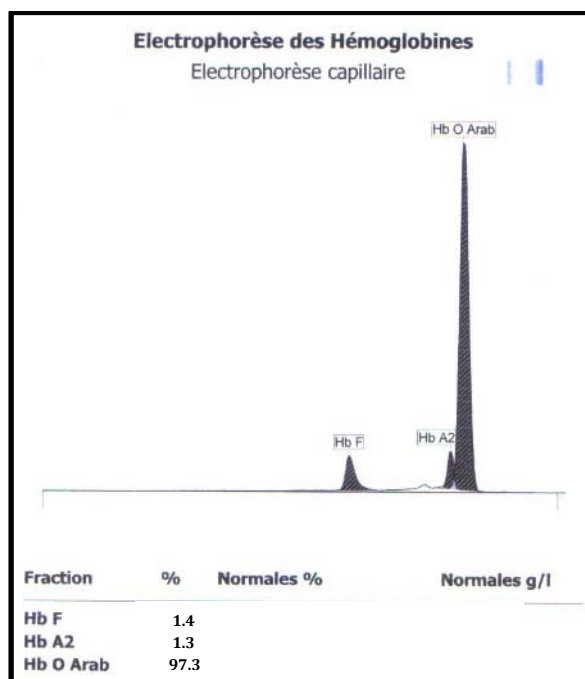
			Groupes étiologiques		Valeurs de référence
			A/O-Arab (n=04)	O-Arab / O-Arab (n=03)	
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR (10 ⁶ /µl)	5.10 ±0.05	4.20 ±0.30	4-5,2
		Hb (g/dl)	12.23 ±0.91	11.05 ±0.15	12-16
		VGM (fl)	83.13 ±1.02	81.25 ±0.20	82-98
		TCMH (pg)	29.86 ±2.38	28.20 ±1.34	27-33
		Taux de Rétic (G/L)	NR	198.10 ±5.69	120
		FROTTIS SANGUIN	Frottis normal	Hématies en cibles	
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	59.53 ±2.38	---	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	3.16 ±0.15	3.08 ±1.05	2.2-3.2
		Hb F (%)	0.40 ±0.10	3.00 ±1.30	≤0.5
		Hb O (%)	36.91 ±1.40	94 ±1.17	
		Ferritine (ng/ml)	22.00 ±10.01	20.00 ±1.12	8-252

Le bilan biologique montre :

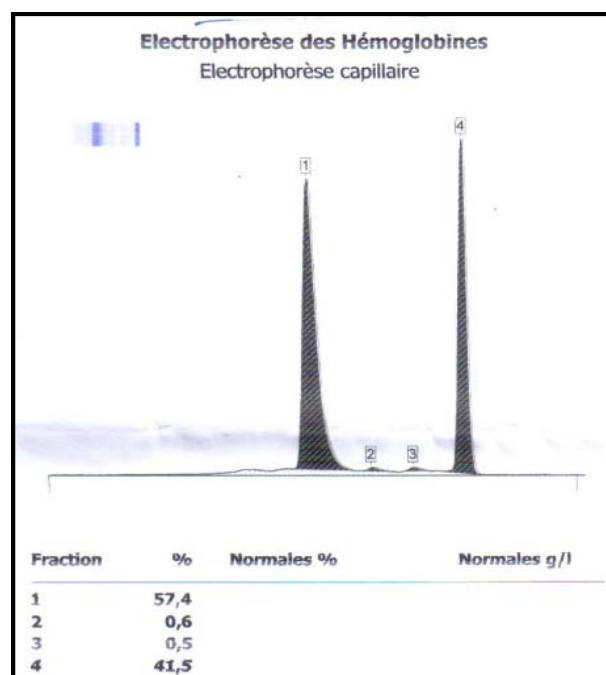
- ✓ L'Absence de l'HbA chez les sujets homozygotes (O/O-Arab) par rapport aux patients A/O (**Figure 37**).
- ✓ Un Taux de l'HbF augmenté dans le groupe homozygote O/O-Arab comparativement au groupe hétérozygote, mais toujours inférieur à 5%.
- ✓ Un Taux d'Hb normal chez les sujets A/O et légèrement diminué chez les sujets O/O-Arab.
- ✓ Le caractère régénératif de l'anémie dans le groupe O/O-Arab.
- ✓ Un aspect normal du frottis sanguin dans le groupe A/O, par comparaison au groupe O/O-Arab où des hématies en cibles sont observées.

L'étude moléculaire des gènes de globine dans le cas d'homozygotie O-Arab de la présente étude, réalisée à l'hôpital Edouard Herriot de Lyon, a mis en évidence la mutation β -121 [(GH4) Glu>Lys] au niveau du gène codant pour l'acide aminé 121 de la chaîne β . Cette mutation porte sur un site externe de la ~~rac~~ ^{queue} entre l'hélice G et H [20].

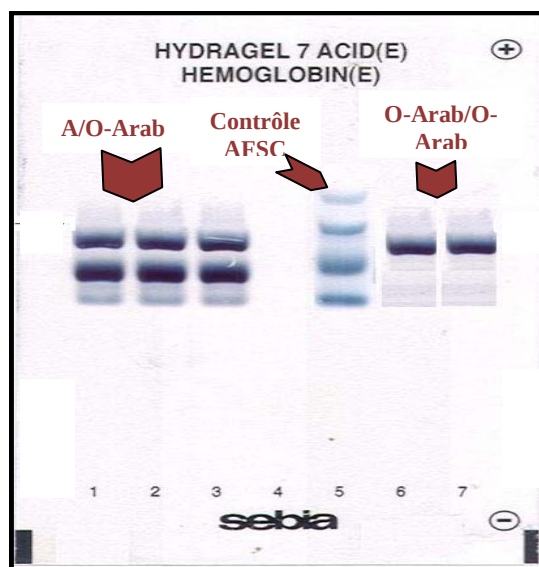
Hémoglobinoase O-Arab/O-Arab



Hémoglobinoase A/O-Arab



(I)



(J)

(K)

Figure 37 : Profils électrophorétiques de l'Hb aux pH alcalin(I,J) et Acide (K) dans les groupes étiologiques O/O-Arab, A/O-Arab

II.4- Les Thalassémies

Les résultats des paramètres biologiques chez les patients atteints de thalassémie dans la présente étude sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XII: Résultats des paramètres biologiques chez les patients thalassémiques

			Groupes Etiologiques			Valeurs de référence
			β^+ -thalassémie hétérozygote (n=38)	β^+ -thalassémie homozygote (n=2)	Anomalies quantitatives non typées (n=5)	
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR ($10^6/\mu\text{l}$)	6.20 ± 0.60	4.60 ± 0.20	5.91 ± 0.90	4-5,2
		Hb (g/dl)	11.14 ± 1.04	4.71 ± 3.18	10.10 ± 0.96	12-16
		VGM (fl)	63.00 ± 5.81	68.00 ± 0.22	76.07 ± 0.27	82-98
		TCHM (pg)	24.83 ± 2.14	21.30 ± 2.20	24.52 ± 6.42	27-33
		FROTTIS SANGUIN	Aniso-poïkilocytose Quelques hématies en cibles hypochromie microcytose	Aniso-poïkilocytose hypochromie microcytose Erythroblastes circulants	Hypochromie Microcytose	
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	90.60 ± 1.20	37.30 ± 1.20	98.96 ± 0.32	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	6.30 ± 1.20	2.70 ± 0.54	1.72 ± 0.16	2.2-3.2
		Hb F (%)	3.10 ± 0.51	60.10 ± 0.90	0.43 ± 0.15	≤ 0.5
		Ferritine (ng/ml)	66.37 ± 10.90	96.35 ± 8.15	54.20 ± 10.10	8-252
		CRP (mg/l)	4.20 ± 0.69	5.95 ± 1.60	3.00 ± 0.10	0.5-3.0

L'exploration hématologique et biochimique des patients atteints de thalassémie dans la présente étude souligne les points suivants :

- Un taux d'Hb très bas (β^+ -thalassémie homozygote), diminué (cas de thalassémie non typés) ou subnormal (β^+ -thalassémie hétérozygote),
- Une pseudo-polyglobulie marquée dans le groupe β^+ -thalassémie hétérozygote.

- L'existence d'un profil hypochrome microcytaire associé à des anomalies morphologiques dans les trois groupes étiologiques, en l'absence de carence martiale attestée par la normalité des taux de ferritine et de CRP,
- Un taux d'Hb A bas associé à un taux très augmenté de l'Hb F chez les patients β^+ -thalassémie homozygotes. Le taux d'Hb A₂ semble augmenté dans le groupe β^+ -thalassémie hétérozygote, voire diminué dans les cas non typés.

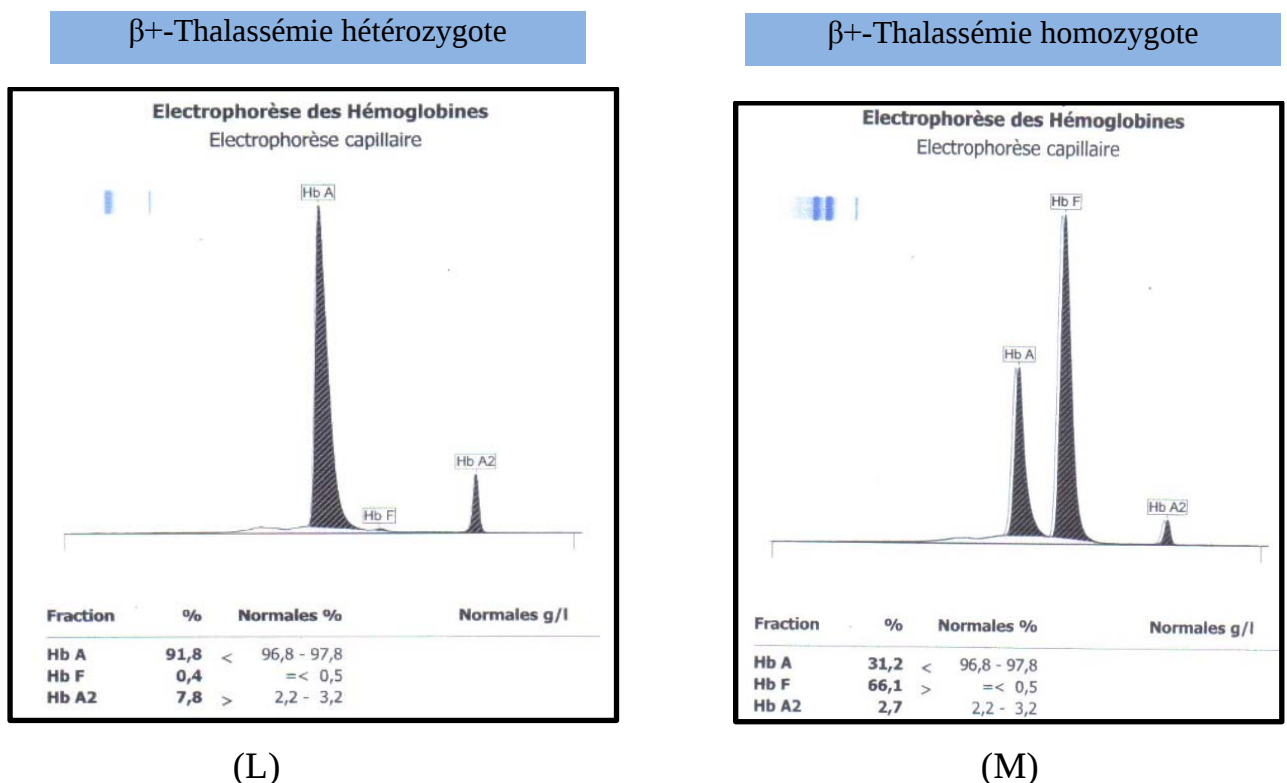


Figure 38: Profils électrophorétiques de l'Hb à pH alcalin chez les sujets β^+ -thalassémie hétérozygote (L) et homozygote (M)



DISCUSSION

I-DISCUSSION GENERALE

Grâce aux progrès réalisés ces dernières années, la structure de la molécule de l'Hb, les mécanismes moléculaires de sa fonction ainsi que l'organisation des gènes gouvernant sa biosynthèse ont été déterminés avec précision.

Ces progrès font de l'Hb la protéine humaine la mieux connue et des hémoglobinopathies, un modèle à l'étude de toutes les maladies héréditaires [2].

I.1- La Molécule de l'Hémoglobine

I.1.1-Structure [1,21]

Les différentes hémoglobines humaines sont des tétramères d'environ 65 kDa, constitués de deux polypeptides ou globines alpha (α) et deux globines non alpha, les quatre protomères étant identiques deux à deux. Chaque globine possède un groupe prosthétique, l'hème, constitué de la protoporphyrine et d'un atome de fer divalent qui fixe l'oxygène.

Au cours du développement physiologique :

- **L'HbF**, comportant 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma ($\alpha_2\gamma_2$), représente environ **80 %** de l'Hb totale du nouveau-né. Son taux diminue à 2 % un an après la naissance. Chez l'adulte, il varie de **0,5 à 1 %**.
- **L'HbA**, composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta ($\alpha_2\beta_2$), représente environ **20 %** de l'hémoglobine chez le nouveau-né, **50 %** après 3 mois et **98 %** après un an,
- **L'HbA₂**, formée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta ($\alpha_2\delta_2$), est détectable 3 mois après la naissance. Elle représente alors **0,3 à 0,7 %** de l'hémoglobine du nouveau-né et **2,0 à 3,0 %** chez l'adulte.

La **structure primaire** de l'Hb correspond à l'agencement des différents acides aminés qui entrent dans la constitution de la chaîne polypeptidique. Chaque chaîne a une séquence différente d'acides aminés, mais sa structure dans l'espace est très similaire, analogue à celle de la myoglobine. La chaîne alpha est formée de 141 résidus d'acides aminés, tandis que les chaînes bêta, delta, et gamma sont formées de 146 acides aminés. La numérotation des acides aminés est faite à partir de

l'extrémité N terminale. L'autre extrémité est appelée C- terminale, elle porte la fonction acide du dernier aminoacide de la chaîne.

La structure secondaire correspond à la configuration externe de la chaîne. Cette structure est en hélice discontinue à huit segments, avec des liaisons électrostatiques faibles entre acides aminés de deux spires voisines.

La structure tertiaire est globulaire, ménageant au centre une poche où s'insère l'hème (**figure 39**). Le fer divalent est lié au sommet des noyaux pyrroliques et à deux histidines de la poche.

La structure quaternaire est la configuration de la molécule de l'Hb. Elle est tétramérique, avec des contacts réduits (2 ou 3 ponts salins) entre les deux chaînes homologues α ou β , étroits entre les chaînes hétérologues. Ces contacts, très rigides par liaison électrostatique entre $\alpha_1\text{-}\beta_1$ et $\alpha_2\text{-}\beta_2$, sont moins nombreux et plus lâches entre $\alpha_1\text{-}\beta_2$ et $\alpha_2\text{-}\beta_1$ (**figure 40**). L'Hb peut être considérée comme une micelle, les groupements hydrophiles étant situés à l'extérieur alors que les groupements hydrophobes sont localisés à l'intérieur de la molécule. En particulier, la poche de l'hème est tapissée de résidus hydrophobes.

Enfin, la **structure supra-Quaternaire** représente le mode de répartition de l'Hb à l'intérieur du GR. Les molécules d'Hb sont distantes de 8Å, cette répartition semble surtout maximale à la périphérie, d'où l'explication de la forme spéciale des GR. Ainsi, la mutation d'un seul aminoacide peut suffire, selon sa position, à modifier la charge électrique et la structure secondaire ou quaternaire de toute la molécule.



Figure 39: Structure tertiaire de l'une des 4 chaînes polypeptidiques formant l'hémoglobine [22]

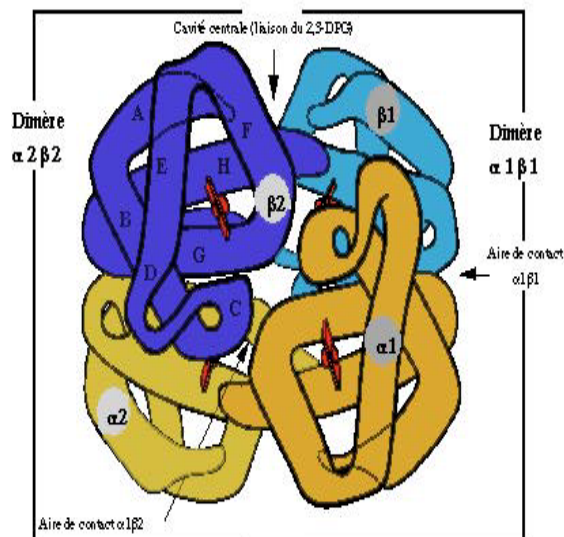


Figure 40 : Structure tétramérique de l'hémoglobine [22]

I.1.2-Fonction

La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et de faciliter l'élimination du CO_2 . La structure de l'hémoglobine se modifie au cours de la fixation et de la libération de l'oxygène. L'efficacité du transport de l'oxygène peut être mesurée par la courbe d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Cette courbe (**figure 41**) a une allure sigmoïde en raison du caractère allostérique de l'hémoglobine et de la coopérativité des globines dans la cinétique de fixation de l'oxygène : la fixation d'une molécule d'oxygène stimule la fixation de molécules additionnelles. L'affinité pour l'oxygène varie en fonction des conditions environnementales. Elle est sous l'influence de la température, du pH, de la teneur en CO_2 et d'anions comme le 2,3 diphosphoglycérate (DPG). Ce dernier est un phosphate inorganique dont la concentration érythrocytaire est similaire à celle de l'hémoglobine. Sa fixation à l'intérieur d'une poche ménagée entre les deux chaînes bêta de l'hémoglobine diminue considérablement l'affinité de l'Hb pour l' O_2 . Il est expulsé lors du processus d'oxygénation [23].

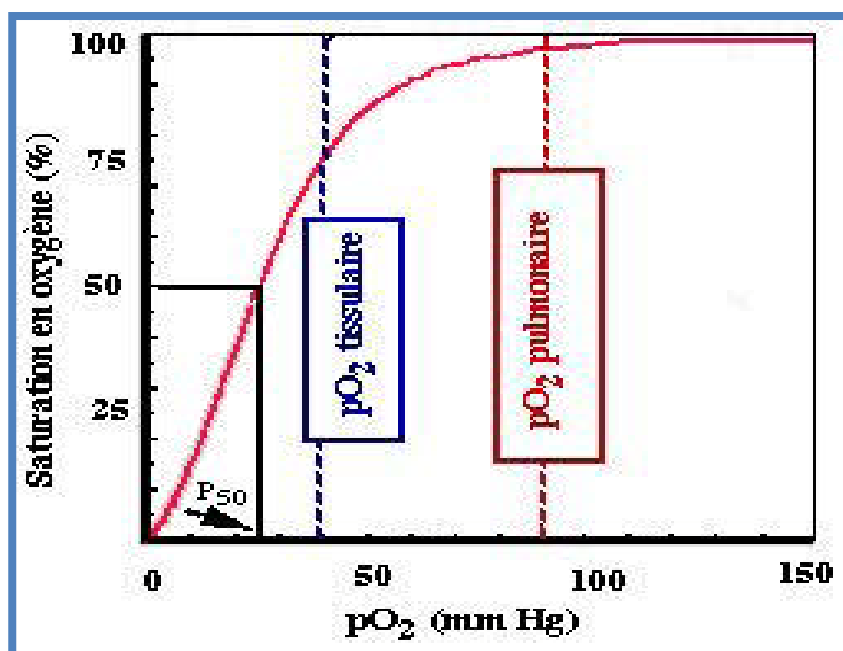


Figure 41: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [22]

I.1.3-Evolution ontogénique des hémoglobines humaines [4,24]

Plusieurs hémoglobines (Hb) se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément (*figure 42*). Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent.

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

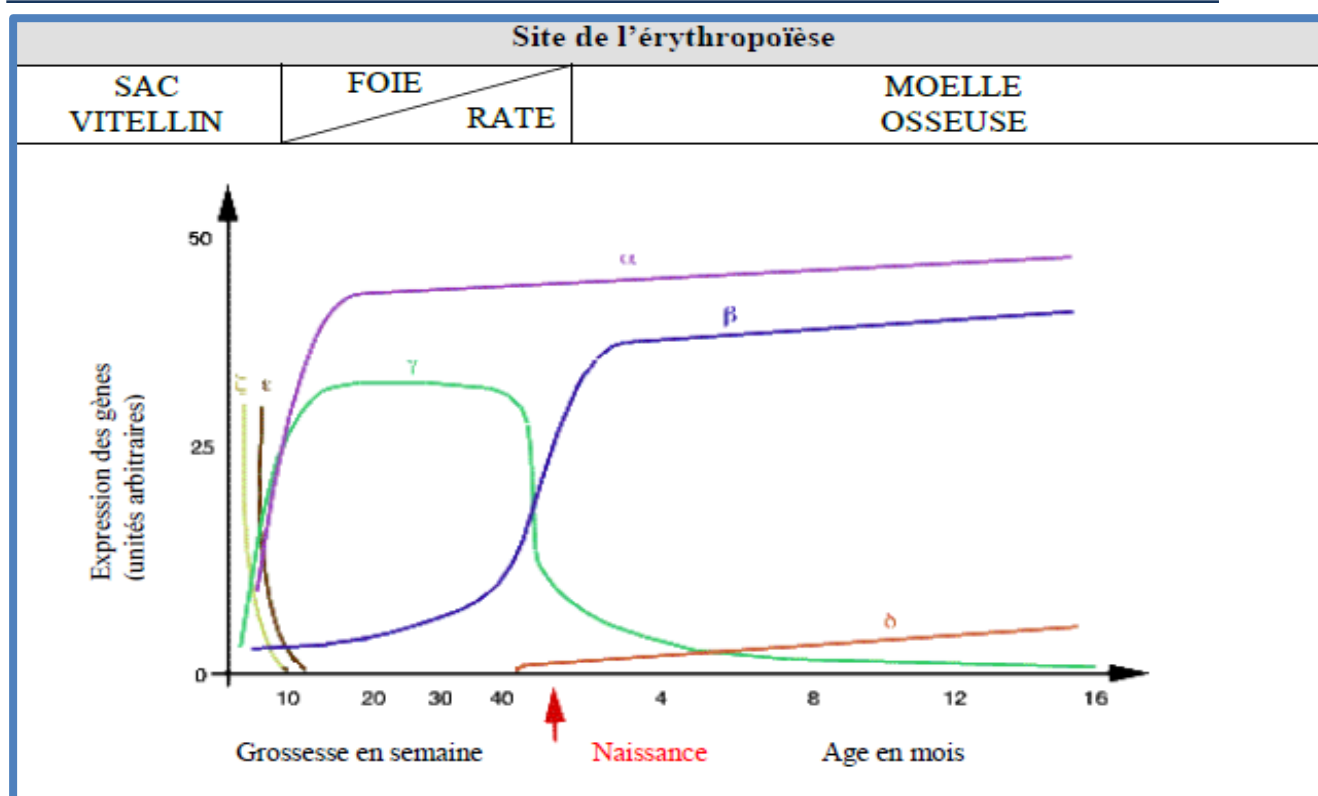


Figure 42 : Expression des gènes globine au cours du développement ontogénique [4]

La proportion des différentes hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie.

✓ Chez l'embryon

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin. Il y a coexistence de 2 chaînes de type α (ζ puis α) et de 2 chaînes de type β (ϵ et γ).

De ce fait, il existe 3 types d'hémoglobines embryonnaires :

- L'Hb Gower 1 : $\zeta_2\epsilon_2$
- L'Hb Gower 2 : $\alpha_2\epsilon_2$
- L'Hb Portland : $\zeta_2\gamma_2$

✓ Chez le fœtus

C'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse. A partir du 37^{ème} jour apparaît l'**Hb F ou fœtale** ($\alpha_2\gamma_2$), dont les proportions vont atteindre 90% entre la 8ème et la 10ème semaine de grossesse puis rester constantes jusqu'à la naissance.

La synthèse de l'hémoglobine adulte **Hb A** ($\alpha_2\beta_2$) débute mais à taux faible.

✓ Chez l'adulte

La synthèse des hémoglobines se déroule dans la moelle osseuse. L'enfant atteint son profil hémoglobinique adulte vers l'âge de 6 mois, et on retrouve :

- L'Hb A, qui représente plus de 97 % de l'Hb. Elle est en réalité constituée de l'Hb A₀ (constituant majeur) et de l'Hb A₁, forme obtenue par glycation.
- L'Hb A₂ : $\alpha_2\delta_2$, qui représente 2,2 à 3,2 % de l'Hb. Sa synthèse débute dans la période néonatale.
- L'Hb F qui demeure à l'état de traces (<1%).

Tableau XIII: Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie

Age	Types d'hémoglobines rencontrées	Proportion des différentes hémoglobines	Chaînes de globine
Embryon	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\zeta_2 \epsilon_2$ $\alpha_2 \epsilon_2$ $\zeta_2 \gamma_2$
Fœtus	Hb F Hb A	80 - 95 % 5 - 20 %	$\alpha_2 \gamma_2$ $\alpha_2 \beta_2$
Adulte	Hb A Hb A ₂ Hb F	97 % 2,2 - 3,2 % < 1 %	$\alpha_2 \beta_2$ $\alpha_2 \delta_2$ $\alpha_2 \gamma_2$

I.1.4-Gènes de globine [4,25]

I.1.4.1- Localisation et organisation des gènes de globine

La localisation chromosomique des gènes de globine a été déterminée de façon précise grâce aux techniques de fusion cellulaire et d'hybridation. Ces gènes se répartissent en deux groupes distincts : Le groupe des gènes de type α et celui des gènes β .

☞ Le groupe des gènes de type α se situe sur le bras court du chromosome 16 et comprend de 5' à 3' :

- le gène ξ codant pour une chaîne présente uniquement au stade embryonnaire,
- 3 pseudo gènes ($\psi\xi$, $\psi\alpha_2$, $\psi\alpha_1$), et
- les deux gènes α_2 et α_1 codant une chaîne polypeptidique identique α . En effet, ces deux gènes très homologues possèdent une séquence codante identique et ne diffèrent l'un de l'autre que par deux paires de bases et une insertion de 7 paires de bases dans le second intron. Cette chaîne α est présente aussi bien au stade fœtal qu'adulte. Le gène α_2 est plus exprimé que le gène α_1 avec un rapport de 3/1. En aval du gène α_1 , se trouve le gène θ_1 , récemment découvert et dont la fonction n'a pas encore été déterminée. Celui-ci dériverait du gène α_1 par duplication (*figure 43*).

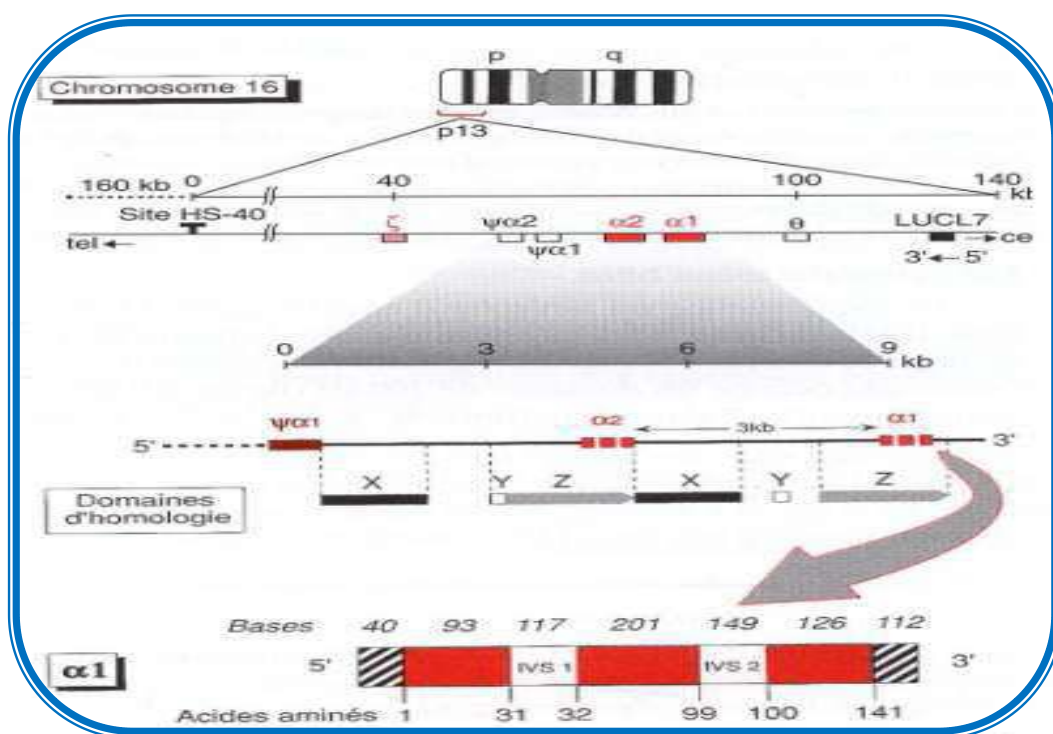


Figure 43 : Structure et organisation du locus de α -globine[26]

☞ Le complexe des gènes β est localisé sur le bras court du chromosome 11 et compte cinq gènes fonctionnels et un seul pseudogène. On retrouve de 5' à 3' :

- le gène embryonnaire ϵ ,
- les deux gènes fœtaux $G\gamma$, $A\gamma$, et
- les gènes adultes δ et β qui codent les chaînes δ et β des Hb A_2 et A respectivement (*figure 44*).

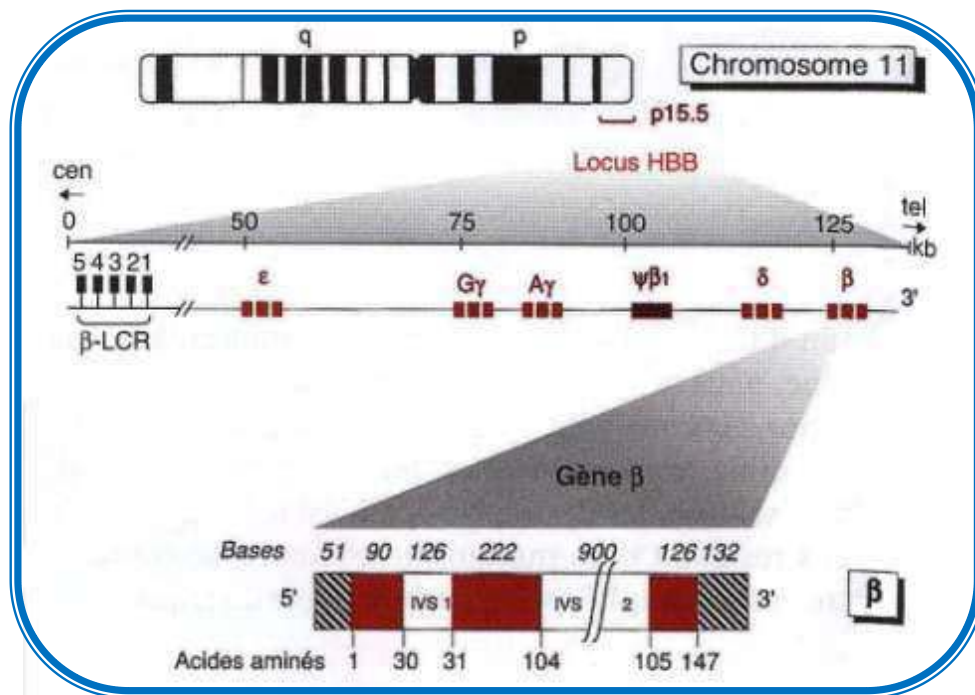


Figure 44: Structure et organisation du locus de β -globine[26]

De nombreux travaux ont démontré l'importance d'une région régulatrice en amont du gène embryonnaire de chaque locus, dans l'expression des gènes : β LCR (Locus Control Region) pour le locus β et HS 40 (Site hypersensible à 40 Kilo bases en amont de ξ) pour le locus α .

Au niveau des deux clusters α et β tous les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans lequel ils s'expriment au cours du développement ontogénique: 5' ξ - α_2 - α_1 3' et 5' ϵ - $G\gamma$ - $A\gamma$ - δ - β 3'

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

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

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

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

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

I.1.4.2- Structure des gènes de globine [25]

Les gènes de globine comportent trois exons séparés par deux introns (Intervening Sequence ou IVS) qui débutent classiquement par une séquence GT et se terminent par une séquence AG . Il existe également des zones non codantes situées en 3' et 5' du gène (*Flanking Regions*) et des séquences activatrices (*Enhancers*) et inhibitrices (*Silencers*) régulant le niveau d'expression des gènes au cours de l'évolution. Les gènes α et β diffèrent considérablement par la taille des introns.

I.2-Les hémoglobinopathies (HbP)

Les hémoglobinopathies se subdivisent en deux grands groupes [4,21]:

☞ *Des anomalies qualitatives ou de structure*, responsables de la formation d'hémoglobines anormales et dues le plus souvent à une mutation sur une des chaînes de globine.

☞ *Des anomalies quantitatives ou de synthèse*, correspondant à un déficit de synthèse total ou partiel d'une des chaînes de globine.

Ces différentes anomalies peuvent être associées.

I.2.1- Les hémoglobinopathies qualitatives ou structurales [6]

Elles se caractérisent par l'existence d'une hémoglobine pathologique qui se distingue des hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques. Ces Hb anormales ont été les variants protéiques les mieux décrits depuis la mise en évidence en 1949 du 1^{er} d'entre eux l'Hb S, responsable de la drépanocytose. On en compte actuellement plusieurs centaines, variants d'une ou de l'autre des chaînes α ou β de l'Hb, et la liste continue à s'en allonger.

Les anomalies moléculaires en cause sont le plus souvent des mutations ponctuelles conduisant à des substitutions d'acides aminés des chaînes alpha ou bêta. Cela conduit soit à des **variants de surface** ou à des Hb anormales en rapport avec une mutation affectant des résidus à l'intérieur de la molécule (**figure 45**).

En dehors des quelques variants fréquents qui ont des conséquences pathologiques ou/et épidémiologiques pouvant représenter ainsi un problème de santé publique (Hb S, Hb C, Hb E), les autres **variants de surface** touchent des résidus polaires qui maintiennent la molécule en solution et ne sont impliqués dans aucune fonction majeure. Ils sont donc phénotypiquement «silencieux» et détectables seulement en raison d'une différence de leur migration électrophorétique. Il peut ainsi s'agir de variants rares, voire exceptionnels qui ne se

retrouvent que dans certaines populations et constituent donc des marqueurs génétiques.

En ce qui concerne les mutations affectant les résidus internes de la molécule, elles peuvent avoir des localisations différentes et sont responsables de désordres en rapport avec la fonction oxyphorique et la transition conformationnelle qui l'accompagne. Il s'agit notamment :

- ☞ *Des Mutations de la poche de l'hème* : C'est le cas par exemple des hémoglobines M, où le fer de l'hème est oxydé en Fe^{3+} . Il en résulte une cyanose due à une modification des propriétés spectrales de l'Hb.
- ☞ *Des Mutations des zones de contact* : $\alpha_1\beta_1$, responsables d'une Hb instable ou $\alpha_1\beta_2$ produisant une Hb à affinité modifiée pour l'oxygène.
- ☞ *Des Mutations de la cavité centrale* : Elles peuvent toucher les résidus de la cavité centrale, l'extrémité des chaînes polypeptidiques impliquées dans les ponts salins qui stabilisent la forme désoxygénée de la molécule, ou encore les sites de fixation du 2,3-DPG. Chez ces variants, l'affinité pour l'oxygène est le plus souvent augmentée.

Dans d'autres cas, les Hb anormales sont la conséquence de deux mutations affectant le même gène (cas de l'Hb C Harlem, pour laquelle les deux substitutions concernent les acides aminés en position 6 et 73). Les variants dont l'une des substitutions est celle de l'Hb S drépanocytaire sont importants à reconnaître car responsables de la même symptomatologie que l'Hb S sans en avoir les mêmes caractéristiques électrophorétiques.

Dans de rares cas, l'hémoglobinopathie est secondaire à une fusion de gènes par crossing-over entre les gènes δ et β (Hb Lepore, anti-Lepore, Kenya), par insertion ou délétion d'un ou plusieurs nucléotides.

D'autres variants sont caractérisés par un allongement de la chaîne polypeptidique du fait d'une mutation du codon de terminaison ou entraînant un décalage de la phase de lecture peu avant celui-ci. Un seul, identifié initialement en

Jamaïque, est fréquent en Asie du Sud-est, l'Hb Constant Spring qui exige pour son diagnostic une étude moléculaire.

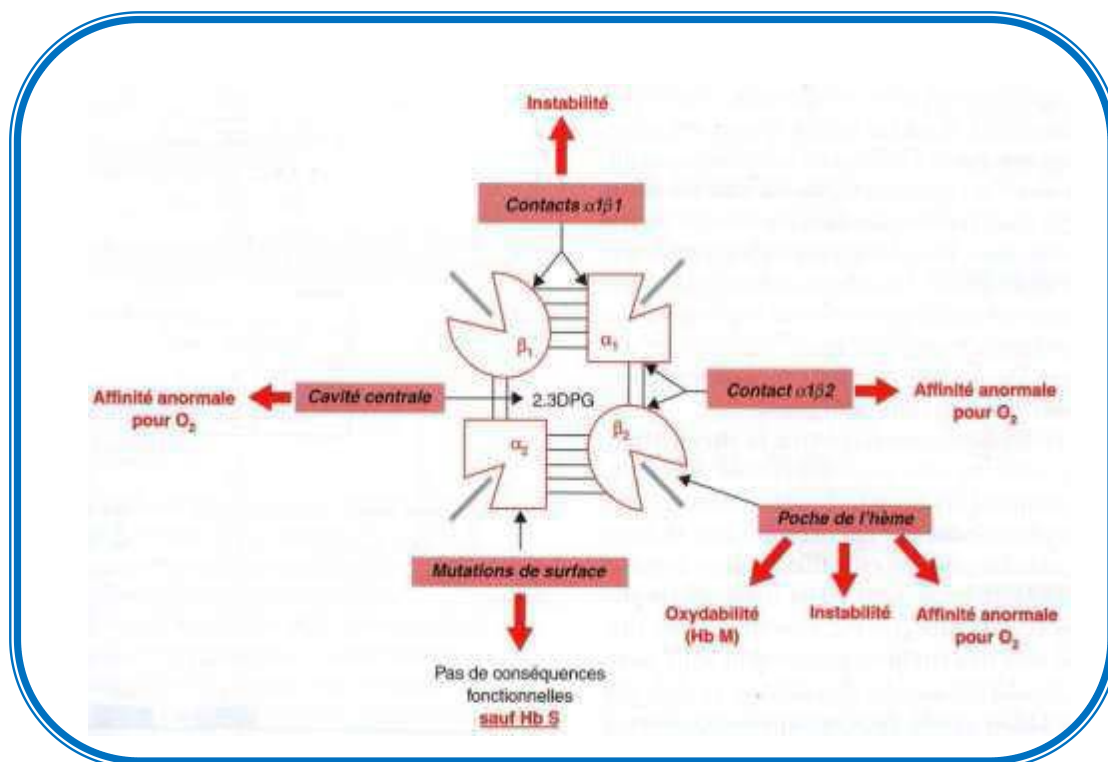


Figure 45: Topographie des mutations sur le tétramère de globine[4]

I.2.2- Les hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies [6, 27, 28]

Le mot Thalassémie recouvre un ensemble très hétérogène d'affections dont le caractère commun est le défaut de synthèse partiel ou total d'une des chaînes de globine normales, le plus souvent α (α -thalassémie) ou β (β -thalassémie), rarement δ (δ -thalassémie) ou γ (γ -thalassémie). Lorsque les chaînes δ et β sont touchées, on parle de $\delta\beta$ -thalassémie.

Selon que le défaut de synthèse est total ou partiel, sont différenciées :

- ✎ 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.

Ce déficit a pour conséquence spécifique un déséquilibre entre les chaînes, avec excès des chaînes non appariées. Des conséquences au niveau de l'érythropoïèse et de la destruction cellulaire s'observent dans toutes les thalassémies. Elles sont cependant étroitement dépendantes du type et du nombre de chaînes de globine mutées ou déficientes et peuvent aller de l'affection inapparente à des formes très sévères, qui posent dans certains pays de sérieux problèmes de santé publique. Ainsi, les thalassémies peuvent être classées en :

✎ **Thalassémies mineures**, également appelées « trait thalassémiques », sans traduction clinique. Elles correspondent aux β -thalassémies, $\delta\beta$ -thalassémies hétérozygotes et aux α -thalassémies avec délétion d'un ou deux gènes atteints,

✎ **Thalassémies majeures**, associant à des degrés divers hémolyse sévère, érythropoïèse inefficace et surcharge en fer. Elles nécessitent des transfusions sanguines régulières.

✎ **Thalassémies intermédiaires**, 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.

Un mécanisme compensateur apparaît, tendant à pallier la synthèse insuffisante par une élaboration accrue des autres chaînes polypeptidiques.

- ☞ Quand la diminution de la synthèse affecte les chaînes β , le mécanisme compensateur est représenté par une élaboration accrue des chaînes gamma et delta, d'où l'augmentation des hémoglobines F et A_2 .
- ☞ Quand la perturbation affecte les chaînes α , la compensation ne peut se faire que par l'apparition de tétramères à un seul type de chaînes : hémoglobine H de structure bêta 4 et hémoglobine Bart's de structure gamma 4, hémoglobines qui n'existent pas chez le sujet normal.

Ces anomalies de synthèse des chaînes de globines étant fréquentes, il existe de nombreux hétérozygotes composites (thalassémie/Hb anormale), avec ou sans expression clinique.

Le dépistage des sujets hétérozygotes est essentiel pour informer du risque d'avoir un enfant homozygote malade. Il doit être suivi d'un conseil génétique et éventuellement d'un diagnostic anténatal.

1.2.2.1 Les β -thalassémies [6]

La première classification des β -thalassémies a été phénotypique : β^+ ou β^0 selon que l'électrophorèse montrait ou non l'existence d'Hb A chez les homozygotes atteints. L'avènement de la biologie moléculaire a permis de la raffiner, la grande majorité des β -thalassémies est due à des mutations ponctuelles, des micro délétions ou des insertions de nucléotides qui s'étendent sur tout le gène β (exons, introns, sites d'épissage et leurs séquences consensus, promoteurs, autres régions non transcrites ou non traduites en 5' et en 3') (**figure 46**). Elles ont par ailleurs été identifiées à toutes les étapes de la synthèse protéique : transcription, maturation de l'ARNm, traduction, et même l'étape post-traductionnelle. Les différentes formes moléculaires ont pu être rattachées à la classification initiale β^+/β^0 .

C'est ainsi que sont toujours β^0 :

- ✎ les mutations des sites d'épissage GT et AG eux-mêmes,
- ✎ les mutations non-sens qui entraînent un arrêt de la traduction et celles qui, par un décalage de la phase de lecture, entraînent l'apparition d'un codon non-sens en aval ;
- ✎ les mutations, moins fréquentes, du codon d'initiation.

A l'opposé, dans la catégorie des β^+ -thalassémies, on trouve les mutations de la région promotrice et en 3' celles du site de polyadénylation, ainsi que les mutations des séquences consensus entourant les sites d'épissage.

Les mutations, exoniques ou introniques, qui créent des sites d'épissage alternatif sont le plus souvent β^+ . Les patients expriment simultanément l'ARNm

mature normal et l'ARNm anormal, seul le premier étant traduit ; les taux relatifs des ARNm conditionnent la gravité de la maladie.

Des mutations β -thalassémiques rares ont été décrites, avec une transmission dominante. Ce sont des mutations ponctuelles faux -sens qui entraînent la production d'une chaîne protéique tronquée hyper-instable, incapable de s'associer avec la chaîne α -globine normale et rapidement détruite dans l'érythroblaste.

Par ailleurs, les formes de β -thalassémie dues à des délétions ne sont cependant pas exceptionnelles. Un groupe de ces délétions mérite une mention spéciale. Ce sont celles qui englobent la région promotrice du gène . Leur caractéristique phénotypique est une augmentation atypique de l'Hb A₂, jusqu'à 7 ou même 10 %, qui doit attirer l'attention.

Comme la mutation drépanocytaire, les mutations thalassémiques sont presque toujours associées à un environnement génique précis qui reflète les migrations de populations. L'absence de ce caractère signerait une mutation itérative.

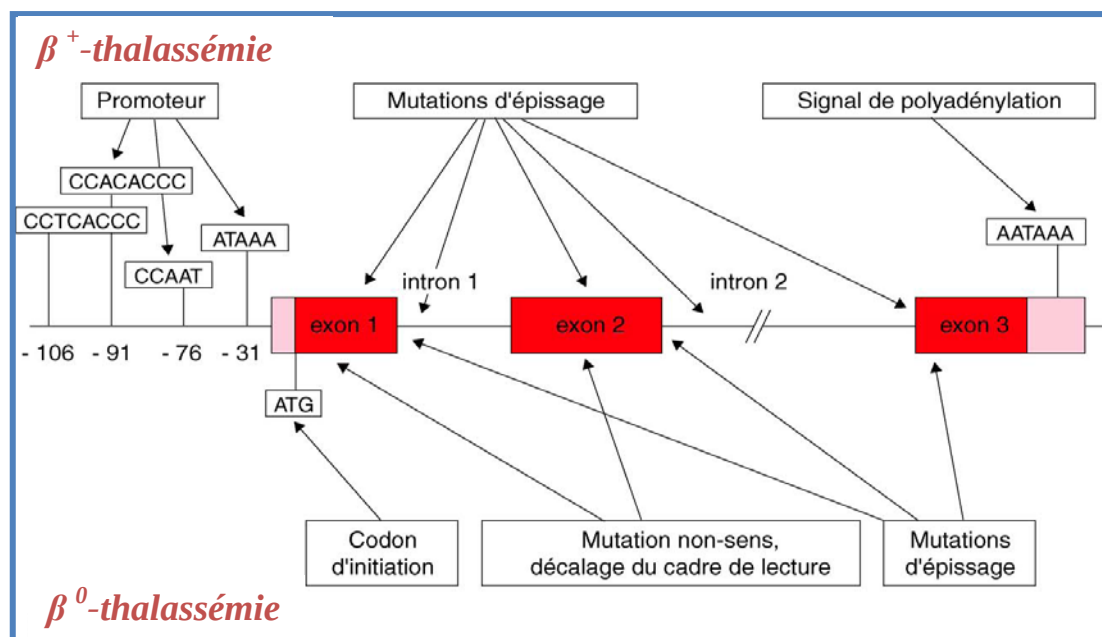


Figure 46 : Mutations responsables des β -thalassémies [6]

N.B : Dans la partie supérieure, les grands types de défauts moléculaires responsables d'une β^+ -thalassémie et dans la partie inférieure ceux qui entraînent une β^0 -thalassémie.

1.2.2.2 Les α -thalassémies [6,29]

La classification nosologique des α -thalassémies, autrefois très imprécise, s'est éclaircie à partir de la notion de duplication du gène α . En effet, le génotype α normal ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) comprend deux gènes α sur chaque chromosome 16, soit au total 4 gènes.

Les gènes α peuvent être inactivés soit par délétion (90% des cas), soit par mutation ponctuelle (10% des cas). La délétion peut emporter soit les 2 gènes α (α^0 -thalassémie), soit un seul gène (α^+ -thalassémie). Au total un, deux, trois, ou même quatre gènes peuvent être non exprimés, se traduisant par des tableaux cliniques différents.

Ainsi, schématiquement, deux types de délétions sont retrouvés dans le locus α -globine :

- ***Les délétions α^0 -thalassémiques*** : Ces délétions, emportant les 2

gènes alpha-globine en cis, sont appelées « délétions de type 1 » ou « délétions α^0 -thalassémiques ». Elles aboutissent à une absence totale de gène adulte fonctionnel et par conséquent, à une absence de production de chaîne α -globine à partir du locus délété;

- ***Les délétions α^+ -thalassémiques*** : Ce sont les délétions de type 2,

qui correspondent à la perte de la région inter génique et d'une partie des gènes α -globine. Elles conservent le cadre de lecture et aboutissent soit à la délétion d'un des deux gènes (exemple : α -4,2kb) soit à la création d'un gène de fusion hybride $\alpha 1/\alpha 2$ fonctionnel (exemple : délétion α -3,7kb).

Quant aux mutations ponctuelles, elles sont également à l'origine d'une inactivation d'un des deux gènes et siègent le plus souvent dans le gène HbA_2 . Plusieurs d'entre elles affectent les sites d'épissage, donneur ou accepteur, et entraînent une absence totale de production de chaîne α -globine par le gène altéré.

Le tableau XIII présente la relation génotype/phénotype ainsi que la répartition géographique et la fréquence des α -thalassémies.

Tableau XIV : Relations Phénotype/Génotype et répartition géographique des α -thalassémies [19, 27,30]

Nombre de gènes α atteints ()	Génotype	Répartition géographique	Tableau clinique	Tableau biologique		Anomalies moléculaires
				Hémogramme	Etude de l'Hb	
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	---	Normal	---	---	---
	α^+ -thalassémie hétérozygote ($-\alpha/\alpha\alpha$)	La plus répandue dans le monde -Afrique (1/4 de la population) -Bassin méditerranéen -Sud-Est asiatique -Inde	Asymptomatique Thalassémie silencieuse	Normal ou discrète microcytose ou discrète anémie microcytaire Hypochrome	1 % d'Hb Bart's à la naissance Normale chez l'adulte	-Généralement : Délétion totale ou partielle du gène α_2 -Plus rarement : mutation ponctuelle sur le gène α
	α^0 -thalassémie hétérozygote ($--/\alpha\alpha$)	Chine Sud-Est asiatique	Bien tolérée Thalassémie Mineure $\Rightarrow$ Conseil génétique	Pseudo-polyglobulie Microcytaire hypochrome	5-10% d'Hb Bart's à la naissance Normale chez l'adulte	Délétions de deux gènes α en cis
	α^+ -thalassémie homozygote ($-\alpha/-\alpha$)	Afrique (1à 2% de la population)	Conseil génétique	Microcytose $\pm$ discrète anémie	Normale chez l'adulte	Délétions de deux gènes α en trans
	Hémoglobinoses H ($-\alpha/--$)	Chine Sud-Est asiatique France (rarement)	Plus ou moins bien tolérée Thalassémie intermédiaire $\Rightarrow$ Conseil génétique	Anémie hémolytique avec microcytose + hypochromie (Hb = 3-10g/dl)	1-40% d'HbH Chez l'adulte HbA ₂ : 1à2% HbF (1à3%) 20-40% d'Hb Bart's à la naissance	Différentes anomalies génétiques dont la plus fréquente est la forme ($--/\alpha-$) résultant d'une hétérozygotie composite (α^0 -/ α^+ -thalassémie)
	α^0 -thalassémie homozygote ($--/--$)	Sud-Est asiatique Chine Bassin méditerranéen	Mort fœtale in utero dans un tableau d'hydrops fœtal avec anasarque fœtoplacentaire	Anémie sévère macrocytaire	80% d'Hb Bart's 10% Hb H 10% Hb Portland (Etude moléculaire indispensable)	4 gènes α non fonctionnels

II-DISCUSSION DES RESULTATS

II.1-Aspect épidémiologique et clinique

II.1.1-Répartition des HbP

II.1.1.1-Selon le service prescripteur

Nous rappelons que la majorité (près de 62%) des cas d'HbP était colligée au niveau des services de médecine interne (35.5%) et d'hématologie clinique (26.16%).

Nous pouvons simplement signaler que le pôle de médecine interne regroupait les services de médecine (A₁, A₂, B₁ et B₂) et que jusqu'à octobre 2006, le service d'Hématologie Clinique n'existait pas. Cela explique le taux élevé des cas d'HbP colligés dans les services de médecine interne. Cependant, depuis la création de ce service, le taux de recrutement des HbP a nettement augmenté, ce qui semble tout à fait logique et conforme aux données de la littérature [31,32].

Les cas adressés par les services de pédiatrie et de gynécologie semblent sous-estimés. Le taux de recrutement enregistré aurait montré plus de véracité si la capacité litière des services était plus importante ou encore si le dépistage néonatal était réalisé systématiquement comme dans d'autres pays.

Le nombre des cas d'HbP adressé par la clinique VIP n'est pas négligeable et concerne des patients originaires des pays amis de l'Afrique sub-saharienne.

II.1.1.2-Selon l'origine géographique

Nous rappelons ici, à travers la figure 47 et le tableau XIV, la répartition générale des HbP selon les données de la littérature [4,33,34]. Cette répartition conforte les résultats de la présente étude et montre nettement que le Maroc, est touché par la majorité de ces anomalies héréditaires. Il s'agit, en effet, d'une région de prédilection des désordres de l'Hb de par sa situation géographique et les origines

ethniques de sa population. Par ailleurs, les mariages consanguins sont bien acceptés par sa culture et favorisent, voire aggravent, tout naturellement l'expansion de ces affections héréditaires.

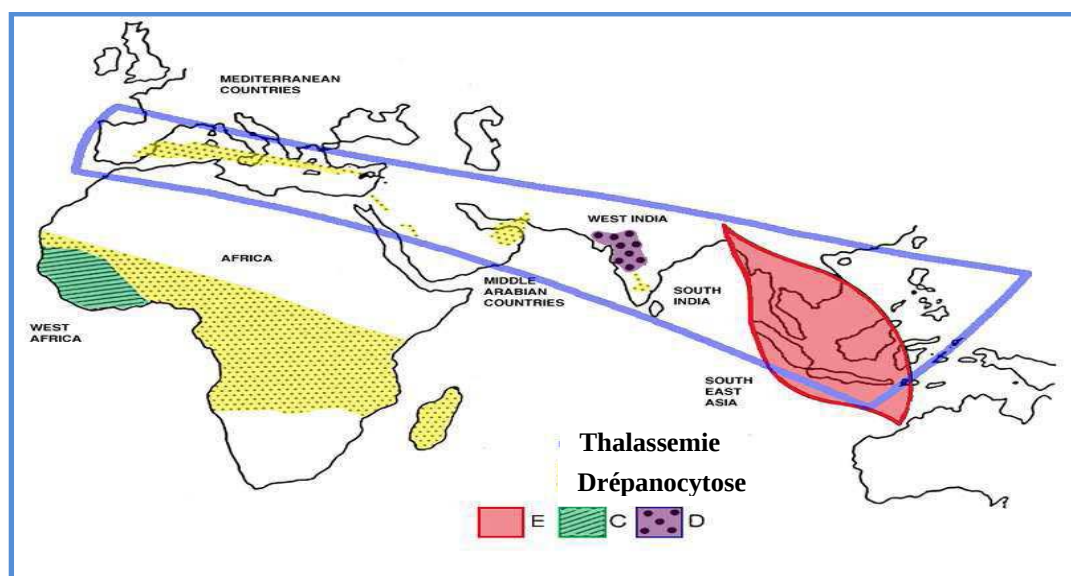


Figure 47 : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies [4]

Tableau XV : Distribution géographique des HbP [4,33,34]

HbP	Localisation géographique
Hb S	Afrique (population noire) Les Antilles et Les Etats-Unis Population Indiennes, Arabes et méditerranéennes
Hb C	Afrique de l'Ouest (Ghana, Togo...) Les Etats-Unis et Caraïbes Sud de l'Europe (Italie, Turquie) Afrique du Nord (Maroc, Algérie)
Hb D-Punjab	Sud de l'Asie Nord ouest de l'Inde Pakistan et l'Iran
Hb E	Sud-Est asiatique Viêt-nam (rare)
Hb O-Arab	Bassin méditerranéen Bulgarie, Turquie et la Grèce Egypte (degré moindre)
β -Thalassémie	Pourtour méditerranéen Moyen-Orient, Sud et l'Est de l'Asie Afrique du nord et de l'Ouest, Les Antilles
α -Thalassémie	Sud-Est asiatique Chine, l'Afrique (équatoriale) Pourtour méditerranéen

Nous soulignons également, à travers cette cohorte (n=172), la prédominance des cas originaires du Nord-Ouest Marocain, notamment de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër (23.25% des cas) et de la région Gharb-Cherarda-Béni-hssen (21% des cas). Ce résultat concorde avec celui rapporté dans une étude marocaine ayant porté sur 1025 échantillons de cordons adressés par la maternité de Rabat –Souissi [35].

En ce qui concerne le taux des HbP originaires de l'Afrique noire (8.72%), il serait illusoire de le discuter ou de le comparer aux données de la littérature, étant donné la petitesse de l'effectif mais aussi et surtout la nature sporadique et aléatoire du recrutement des cas.

II.1.1.3- Selon le sexe et l'âge

II.1.1.3.1- Répartition selon le Sex-ratio

Dans la présente étude, les cas répertoriés étaient répartis de façon égale entre les deux sexes (soit un sex-ratio de 1). Ce résultat est cohérent avec les différents travaux de la littérature, présentés dans le tableau XV [18,36,37]. D'ailleurs, la transmission des hémoglobinopathies prédit une fréquence égale parmi les deux sexes.

Tableau XVI : Distribution des HbP selon le sexe dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Pays	% cas masculins	% cas féminins	Sex-ratio
Balgir. R .S [36] Mishra .R.k /2003 (n=1002)	Inde (Orissa)	48.54	51.46	1.06
Belhadi.K[18] /2010 (n=50)	Algérie (Batna)	52	48	1.08
Berthet.S[37] /2010 (n= 151)	Nice (France)	48.34	51.66	1.07
Notre étude/2013 (n=172)	Maroc (HMIMV)	50	50	1

II.1.1.3.2- Répartition selon l'âge

Comme il a été souligné dans la partie des résultats du présent travail, l'âge au moment du diagnostic des cas d'HbP varie entre 2 et 65 ans, avec une moyenne de 30.23 ± 18.06 ans. Ce résultat est similaire avec celui de l'étude prospective réalisée à Orissa en Inde [36]. Le maximum de fréquence (40%) observé dans les tranches d'âges comprises entre 11 et 20 ans, 41 et 50 ans ou encore que le faible % noté chez les patients de moins de 10 ans (17%), par comparaison avec d'autres études peuvent s'expliquer par le mode de recrutement des malades, les circonstances de diagnostic voire l'effectif variable. Dans la cohorte étudiée, le diagnostic de l'HbP a été porté soit de façon fortuite, dans le cadre de la prise en charge d'une autre pathologie ou sur la base de l'observation d'un tableau clinique ou biologique évocateur. Il n'a pas été procédé à un dépistage systématique de ce type d'affection, dans une population cible (Nouveau-nés : non encore obligatoire au Maroc), dans des centres médicaux (transfusion sanguine par exemple) ou encore dans certaines ethnies ou tribus réputées porteuses de ce type de désordres génétiques comme dans la majorité des autres travaux [18, 31, 32, 36, 37, 38, 39]. Il faut souligner, par ailleurs, la polyvalence de notre site où prédomine particulièrement des spécialités médicales intéressant le patient adulte. De plus, le Maroc ne dispose pas encore de registre permettant de recenser les cas d'hémoglobinopathies pour permettre des comparaisons avec les séries étudiées dans différents sites du pays quant à l'âge, le sexe ou encore l'origine ethnique des patients.

II.1.1.4- Selon le motif d'hospitalisation

Nous rappelons les principaux motifs d'hospitalisation qui constituent souvent des signes révélateurs de l'HbP, dans la série étudiée. Ils sont dominés par les anomalies biologiques, suivis dans l'ordre décroissant de leur fréquence des signes cliniques notamment la splénomégalie, le syndrome anémique et les douleurs osseuse.

Cette symptomatologie se justifie, tout naturellement par le mécanisme physiopathologique de chaque catégorie d'HbP, lequel mécanisme sera abordé dans les chapitres respectifs qui suivront. Ces résultats sont légèrement différents de ceux

rapportés dans l'étude Orissa [36], comme le montre le tableau XVI. En effet, dans ce travail ce sont plutôt le syndrome anémique et les douleurs articulaires qui prédominent. Ceci semble tout à fait logique puisque le mode de recrutement des patients ainsi que la répartition étiologique des HbP dans les deux séries sont différents.

Tableau XVII : Les signes cliniques des cas d'HbP (Etude Orissa/Notre étude)

Auteurs	% Splénomégalie	% Douleurs ostéo- articulaires	% Syndrome anémique
Balgir. R .S [36] /2003 (n=1002)	1.52	10.68	41.98
Série étudiée/2013 (n=172)	22.67	5.81	19.15

II.1.1.5- En fonction du diagnostic étiologique

La répartition des patients en fonction du diagnostic étiologique montre une prédominance des variants de l'Hb (**74%**) par rapport aux cas relevant d'anomalies quantitatives (**26%**). Ce résultat s'accorde avec celui retrouvé dans d'autres études, comme le montre le **tableau XVI**.

Tableau XVIII: Répartition des cas d'HbP en fonction du diagnostic étiologique dans différentes séries étudiées

Auteurs [Référence]/ Année (n : effectif global, n' : cas d'HbP)	Pays (Ville)	(%) Variant de l'Hb	(%) Anomalies quantitatives
Balgir. R .S [36] /2003 (n=1002, n'=131)	Inde (Orissa)	52	48
Belhadi. K [18]/2010 (n'=50)	Algérie (Batna)	56	44
Série étudiée/2013 (n=172)	Maroc (Rabat, HMIMV)	74	26

La prédominance de l'hémoglobinoS (47%) et de la β -thalassémie (23.25%) dans le présent travail, a également été rapportée dans d'autres séries, notamment algérienne et indienne [18, 36], ainsi que dans la littérature [6, 21,33 ,34]. En revanche, la cohorte étudiée se caractérise par un nombre élevé des cas d'HbC. La suite de cette discussion sera particulièrement axée sur ces trois types d'HbP. Les Hb D et O-Arab ne seront que brièvement abordées.

II.1.1.5.1-La drépanocytose

II.1.1.5.1.1 - Distribution selon l'origine géographique

Dans le travail que nous présentons, le Nord-Ouest Marocain à lui seul rassemble près de la moitié des cas de drépanocytose colligés (33% à Rabat et les environs et 28% dans la région Gharb-Cherarda-Béni-hssen). Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude [40] réalisé au laboratoire d'hématologie de l'hôpital IBN SINA de Rabat, au Maroc.

A l'échelle internationale, la drépanocytose semble la maladie génétique, probablement la plus fréquente au monde, que des flux migratoires, contraints ou spontanés, ont maintenant rendue ubiquitaire (**Figure 48**)[41]).

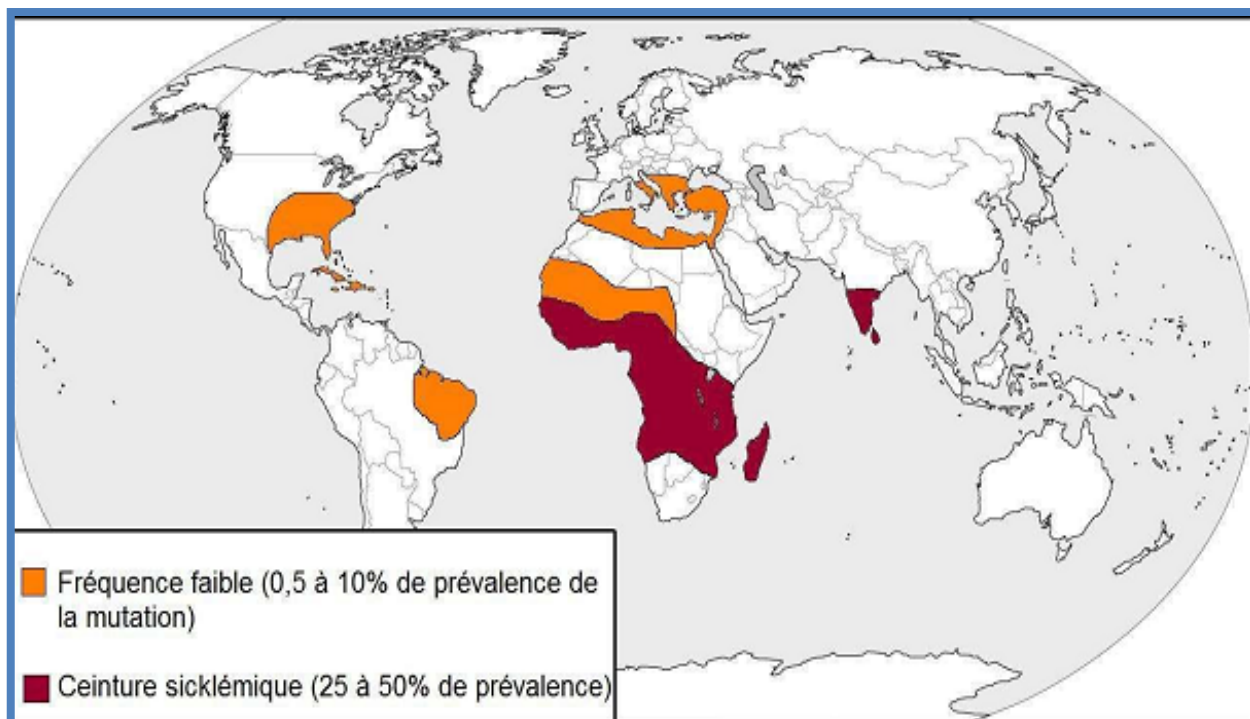


Figure 48 : Distribution géographique de la drépanocytose [41].

Dans les pays du bassin méditerranéen, la maladie drépanocytaire se rencontre à un moindre degré en Afrique du nord, péninsule ibérique, Sicile, Italie du sud, Grèce, Turquie et Proche-Orient [42].

A l'échelle maghrébine, des travaux divers montrent la grande fréquence de la maladie (50.55% des patients drépanocytaires sont originaires du Maghreb) [43].

Selon des données actuelles, la prévalence la plus élevée de la mutation falciforme a été objectivée en Afrique sub-saharienne [34], où sévit la maladie et peut atteindre jusqu'à **25%** de la population dans certaines régions [42]. La zone de prévalence drépanocytaire africaine correspond à la ceinture sicklémique (**Sickle belt**). Cela fait du gène S une « caractéristique des noirs » [21], et explique le nombre élevé de cas originaires de cette région, répertoriés dans la présente étude.

Cette prévalence élevée repose certainement sur le taux de survie plus favorable des porteurs hétérozygotes qui sont mieux protégés contre les évolutions

fatales de l'infection paludéenne, en particulier les jeunes enfants hétérozygotes [44]. D'ailleurs, la ceinture sicklémique coïncide avec une zone africaine de forte endémie palustre [45] (**Figure 49**) . L'HbS immobilise, en effet, le plasmodium qui est éliminé lorsque le globule rouge est phagocyté, permettant ainsi de résister davantage au paludisme [44]. Cela relativise la question des origines de la maladie, limitées jusqu'alors à la question de la race noire.

Aux Etats-Unis d'Amérique, la mutation drépanocytaire est la plus répandue des anomalies de l'hémoglobine [44].

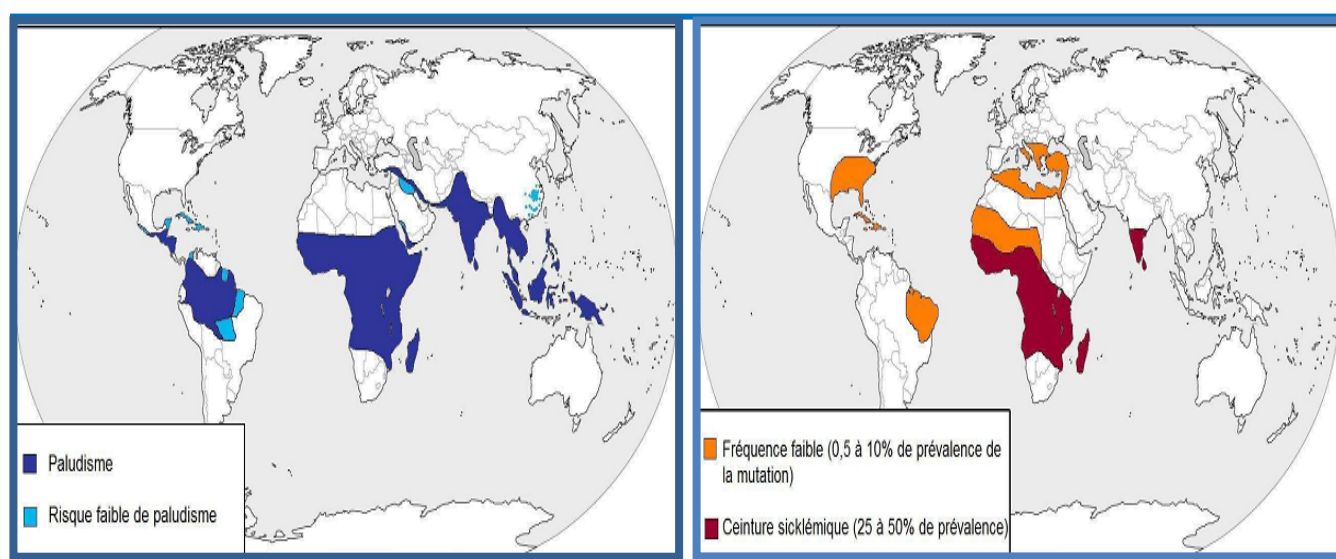


Figure 49 : Distribution géographique du paludisme (à gauche), comparée à celle de la drépanocytose (à droite) [41,46]

II.1.1.5.1.2 - Distribution selon le sexe et l'âge

Dans la cohorte étudiée, on note une prédominance masculine (54% contre 46%, au profit du sexe masculin), soit un sex-ratio de 1,17. Cette valeur est plus élevée que celle retrouvée dans certaines études et dans la littérature [37,47,48] et pourrait se justifier par le type de l'étude, le mode de recrutement ou encore l'effectif qui sont différents.

Cela explique aussi la différence dans les résultats se rapportant à la distribution selon l'âge entre la présente série et d'autres travaux. En effet, le diagnostic biologique des cas d'hémoglobinoïde S est porté entre 2 et 10 ans (13%) et, plus tardivement (87 %) dans la cohorte étudiée. En revanche, dans une étude

menée au CHU IBN SINA (n=41) [40], près de 7.7% des cas ont été diagnostiqués avant un an et 61.5% des cas, l'ont été après 6 ans.

En France, la drépanocytose est devenue la maladie génétique la plus fréquemment dépistée à la naissance. Ainsi, depuis l'an 2000, son dépistage systématique cible les populations « à risque » en Métropole (un enfant sur quatre) et concerne tous les nouveau-nés dans les départements, régions, collectivités et pays d'Outre-mer [45].

II.1.1.5.1.3 La prévalence de la drépanocytose

La prévalence des patients drépanocytaires, dans le présent travail, est de 47% (n=80/172) dont 75% hétérozygotes A/S (n=60), 15 % homozygotes S/S (n=12) et 10% hétérozygotes-composites (n= 8 répartis en S/C : 6 cas et S/ β^+ -thal. : 2 cas). Ce résultat est différent de celui rapporté dans l'étude marocaine [40], en raison du mode de recrutement des patients qui n'est pas le même, comme cela a déjà été souligné. Néanmoins, la prévalence élevée de la forme A/S a également été enregistrée dans d'autres séries [18, 36], comme le montre le tableau XIX et concorde avec les données de l'OMS [46].

En ce qui concerne les formes hétérozygotes-composites, S/C et S/ β -thal., leur prévalence est moins importante qu'en France [49]. En effet, la distribution de ces anomalies génétiques a été considérablement modifiée par d'importants flux migratoires vers les pays industrialisés. Ainsi, en 2008, on estime entre 6000 et 7000 le nombre de malades atteints de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine et dans les DOM-TOM [49]. Au Royaume-Uni, il y aurait 300 naissances d'enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs chaque année [49]. De même, une étude belge a montré que plus de 80% de patients ont un syndrome drépanocytaire majeur [50]. En Espagne, au vu du nombre croissant de migrants d'origine africaine et de cas de drépanocytose diagnostiqués dans les services de pédiatrie, un dépistage néonatal a été instauré mais non de façon généralisée [51].

En revanche, en Allemagne et aux Pays-Bas, cette pathologie reste rare (quelques centaines de cas) [52].

Tableau XIX : Prévalence de la drépanocytose dans différentes séries étudiées

Auteurs [Référence]/ Année (n : cas d'HbP, n' :cas de Hb S)	Pays	(%) A/S	(%) S/S	(%) S/C	(%) S/ β -thal
Balgir. R .S [36] /2003 (n=131, n'=58)	Inde (Orissa)	91	3	--	6
Benkirane.N [42]/2003 (n=41, n'= 41)	Maroc (Rabat/CHU Ibn Sina)	4	64	10	22
Yamego.P[53]/2006 (n= 69, n'= 69)	Ouagadougou (Saint camille)	94	3	3	--
Belhadi.K[18]/2010 (n=50, n'=27)	Algérie (Batna)	60	37	--	3
Présente étude/2013 (n=172, n=80)	Maroc (Rabat/HMIMV)	75	15	7.50	2.50

II.1.1.5.1.4-Distribution selon le motif d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation les plus fréquemment enregistrés, dans cette étude, sont représentés par la splénomégalie, le syndrome anémique et les anomalies biologiques. Parfois le malade est admis au stade de complications (ostéo-articulaires, dermatologiques, rénales, cardiaques, digestives ...). Pour expliquer ces différents symptômes, nous nous attacherons d'expliquer le mécanisme physiopathologique inhérent à ce type d'affection.

II.1.1.5.1.4.1- Mécanisme physiopathologique de la drépanocytose

La **figure 50A/B** résume la physiopathologie de l'anémie drépanocytaire.

La drépanocytose résulte, en effet, de la mutation faux-sens entraînant le remplacement d'un résidu d'acide glutamique polaire par un résidu valine non polaire en position 6 de la chaîne β globine (β_6 Glu/Val). Il en résulte une

augmentation de l'adhésion intermoléculaire, une agrégation et une polymérisation de la désoxy-hémoglobine. Les hématies se déforment et prennent la forme de faux, d'où le nom de globules rouges falciformes ou drépanocytes. Ceux-ci présentent une résistance mécanique et une élasticité amoindries [6]. Rigidifiés, ils se bloquent dans les petits vaisseaux et y forment des agglutinats disséminés, source d'ischémie et infarctissement douloureux des organes en aval de l'occlusion. Cela conduit à et l'hypoxie et entretient le phénomène de falciformation. Leur surface est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline G (IgG), ce qui favorise leur séquestration et leur destruction prématurée par les macrophages (*hémolyse*) [44] et explique l'anémie.

Plusieurs facteurs peuvent favoriser le phénomène de falciformation, et doivent être pris en compte et prévenus à l'état basal mais aussi et surtout au moment de la crise vaso-occlusive. Il s'agit notamment de l'élévation de la température ; de l'abaissement du pH ; de l'hypoxie et de la déshydratation cellulaire. Il faut également rappeler l'effet aggravant de l'augmentation du taux du 2,3- DPG qui favorise l'acidification globulaire [54], et celui tout au contraire bénéfique de l'HbF dont le taux élevé inhibe partiellement la polymérisation et protège des complications (anémie, crises vase-occlusives et infection) [55].

L'anémie qui résulte de ce mécanisme physiopathologique se traduit par une symptomatologie clinique, comme celle rapportée dans le présent travail, comportant pâleur cutanéomuqueuse, fatigue excessive, sensation de faiblesse, essoufflement voire tachycardie. La sévérité de l'anémie varie au cours du temps [56].

Par ailleurs, la rate dont un des rôles est de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles (bactéries, toxines...), peut augmenter de volume (splénomégalie, signe clinique prédominant dans notre étude). Suite à la production d'une Hb anormale, elle séquestre une partie importante de la masse sanguine. Il s'agit donc de crise de séquestration splénique dont la gravité est à souligner [56].

Les autres manifestations cliniques notamment l'infarctus cérébral ; l'hypertension pulmonaire ; le priapisme ou l'ulcération peuvent s'expliquer par l'interférence des érythrocytes, dans un processus continu d'hémolyse, avec le métabolisme du monoxyde d'azote (NO) de l'endothélium vasculaire. En effet, l'hémoglobine libre et l'arginase libérées par l'hémolyse se répandent dans le plasma, l'arginase dégrade l'arginine nécessaire à la synthèse du NO. De plus, le taux accru de xanthine-oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosés) dans le plasma y entraîne des concentrations élevées de radicaux d'oxygène, dont la réaction avec le NO produit du nitrite et du nitrate. La combinaison de ces processus provoque une forte chute de la concentration du vasodilatateur NO dans les vaisseaux conduisant alors à une vasoconstriction, responsables des signes cliniques évoqués en haut [44].

La symptomatologie de la drépanocytose est donc à la fois hémolytique et vasculaire (thrombotique)[6].

Parmi les autres motifs d'hospitalisation ou signes révélateurs de l'HbS, les anomalies biologiques (baisse du taux d'Hb, anomalies morphologiques, profil électrophorétique...) se placent en seconde position après la splénomégalie. Ils seront discutés dans le chapitre relatif aux aspects biologiques.

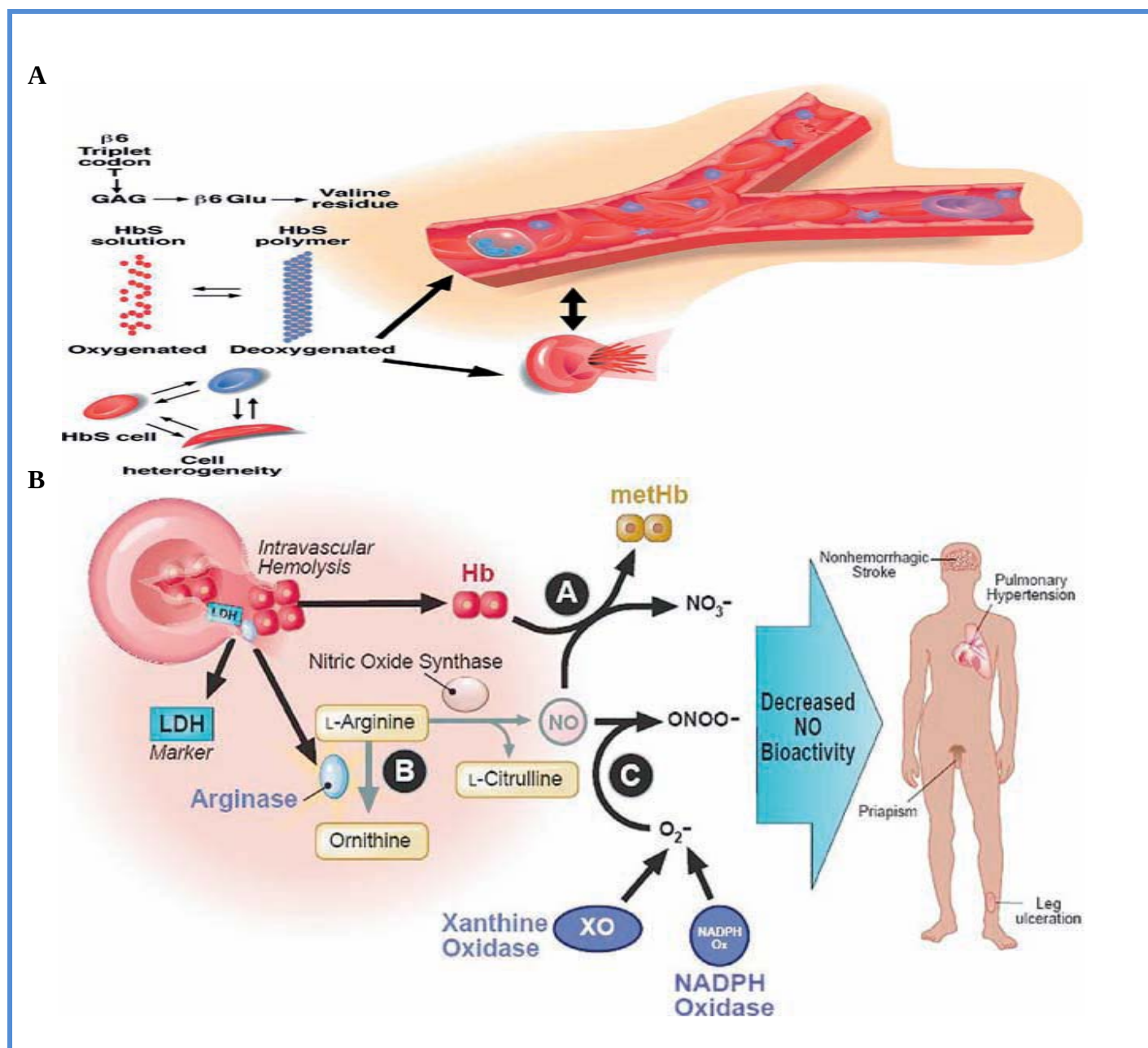


Figure 50: Mécanisme physiopathologique de la drépanocytose [44]

II.1.1.5.1.4.2- Drépanocytose hétérozygote A/S

Les sujets ayant une drépanocytose hétérozygote sont aussi appelés porteurs sains de la drépanocytose, ou porteurs du trait drépanocytaire. Ils ont reçu le gène normal A de la β -globine d'un de leurs parents, et le gène drépanocytaire S de l'autre [57] (*figure 51*).

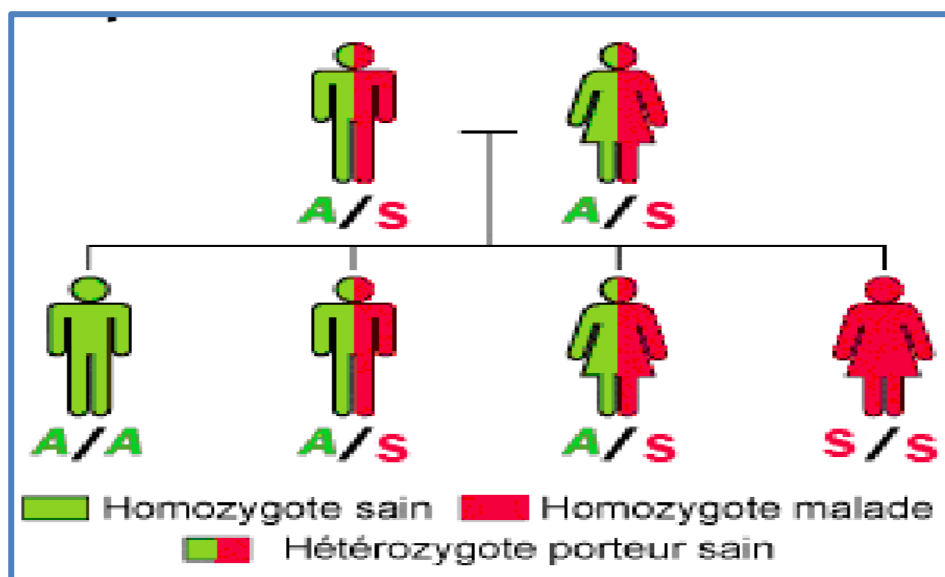


Figure 51 : Mode de transmission autosomique récessive [56]

La grande majorité des patients hétérozygotes AS est asymptomatique, comme dans la cohorte étudiée. Le trait drépanocytaire ne s'associe que rarement à des manifestations cliniques. Ainsi, on ne note pas d'incidence plus élevée d'infections, de manifestations ostéo-articulaires que dans la population générale. Cette population possède, en effet, suffisamment d'HbA pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné [57]. Les complications de l'anémie drépanocytaire décrites chez les sujets porteurs du trait, comme dans le présent travail, n'ont été rapportées que chez les sujets atteints d'autres pathologies sous-jacentes pouvant les expliquer [56].

En revanche, certaines complications rares peuvent être attribuées à l'hétérozygotie AS: la survenue d'infarctus spléniques, dont l'apparition est favorisée par un séjour en altitude et celle d'épisodes d'hématurie par nécrose papillaire. Ces hématuries, quoique transitoires, semblent probablement liées à une mauvaise perfusion des papilles rénales [57]. Dans la série rapportée, nous n'avons pas enregistré de complications de ce genre.

Par ailleurs, certains auteurs [58] ont rapporté que :

✓ la pratique d'exercice physique prolongé et intense s'accompagnerait d'un risque accru de mort subite chez le porteur du trait drépanocytaire,

✓ le risque de survenue d'une maladie thromboembolique veineuse est plus élevé chez les porteurs du trait drépanocytaire, comparativement à ceux qui n'ont pas d'hémoglobinopathie.

Il faut aussi préciser que dans toute situation pathologique s'accompagnant d'hypoxie, d'acidose ou de risque thrombotique, le trait drépanocytaire pourrait être un facteur d'aggravation.

Mais globalement, l'espérance de vie et la morbidité chez les patients drépanocytaires hétérozygotes sont les mêmes que dans le reste de la population [58].

II.1.1.5.1.4.3- Drépanocytose homozygote S/S

Elle se caractérise par une grande variabilité d'expression clinique, entre les différents individus, mais également pour un même individu, selon les périodes de sa vie . Cette variabilité dans l'expression phénotypique est liée à l'existence de gènes modulateurs et de facteurs d'environnement, qui ne sont qu'imparfaitement connus [58].

Cette pathologie reste asymptomatique jusqu'au 5^{ème} et 6^{ème} mois. Ceci est du au taux élevé de l'HbF contenu dans les hématies et qui, comme nous l'avons souligné en haut, empêche la falciformation[59]. L'apparition des premières complications cliniques aiguës s'observe vers l'âge de 6 ans, lorsque le taux d'HbF tend à rejoindre celui de l'adulte [59].

Par ailleurs, la vie des patients drépanocytaires est marquée par une alternance de phases de stabilité et de phases de complications aiguës. Pendant les phases de stabilité, la symptomatologie est essentiellement en rapport avec l'anémie provoquée par l'hémolyse chronique [58].

II.1.1.5.1.4.3.1-L'Anémie drépanocytaire

Cette complication est prédominante dans le groupe S/S du présent travail. Elle relève d'un mécanisme physiopathologique que nous avons détaillé plus haut, conduit à un tableau clinique caractéristique (pâleur, fatigue,...) et à la splénomégalie modérée, comme dans la cohorte étudiée.

L'hémolyse chronique, inhérente à la présence de l'HbS, est responsable d'un ictère à bilirubine libre qui se complique d'une lithiase pigmentaire avant 20 ans chez 40% des patients [60], non enregistrée dans notre série. Les calculs biliaires doivent être systématiquement recherchés, même en l'absence de symptômes. La cholécystectomie étant programmée pour tout calcul vésiculaire diagnostiqué, même asymptomatique [60].

Au long cours, l'anémie chronique est responsable de complications cardiaques et d'un retard staturo-pondéral pubertaire proportionnel à son intensité[58], également non rapportés dans ce travail.

II.1.1.5.1.4.3.2-Les crises vaso-occlusives (CVO)

Les CVO restent la première cause d'hospitalisation en urgence [61]. Elles sont variables dans leur type, intensité, durée et fréquence et dominent la symptomatologie. Elles résultent d'une ischémie tissulaire par falciformation des hématies in vivo engendrant stase et vaso-occlusion [62], surviennent le plus souvent dans les os (os longs, bassin, rachis, sternum, côtes....) et engendrent une douleur intense [63].

La CVO abdominale est une cause de douleur abdominale aiguë possible, mais rare. Elle doit rester un diagnostic d'exclusion [58].

La fréquence des CVO est variable selon les malades, et pour un même malade, dans le temps. Dans la présente étude, cela représente 58.33% des cas dans le groupe S/S.

Dans une étude Américaine, il a été montré que la fréquence de survenue des douleurs est maximale entre 19 et 39 ans et que la mortalité est plus élevée chez les patients ayant des douleurs fréquentes [58].

La présentation clinique la plus commune chez le jeune enfant est la dactylite aiguë ou *syndrome pieds-mains*. Elle se manifeste par un œdème inflammatoire d'un ou de plusieurs doigts, du dos des pieds et des orteils. La survenue d'une fièvre dans ce contexte suggère toujours une ostéite [62].

II.1.1.5.1.4.3.3- L'ulcère de jambe

Rapporté dans 7.2% dans ce travail, l'ulcère de jambe représente 20 à 70% des cas, selon les séries et selon l'âge. Il est fréquemment observé dans les formes homozygotes et chez les jeunes entre 10 et 20 ans, et pas avant. Il semble, en effet, que la micro circulation cutanée n'est parfaitement établie que vers l'âge de 10 ans, ce qui favoriserait le développement de l'ulcère de jambe en cas de pathologie existante. La physiopathologie de ce type de complication n'est pas simple et implique de nombreux facteurs moléculaires, notamment la polymérisation de l'Hb S, génétiques et vasculaires [64,65].

II.1.1.5.1.4.3.4- Autres complications

D'autres complications de l'HbS, non rapportées dans la cohorte étudiée, ont été décrites dans la littérature. Il s'agit notamment du *Syndrome Thoracique Aigu (STA)*, des *complications infectieuses* particulièrement fréquentes chez les enfants, du *priapisme*, des *accidents vasculaires cérébraux*, des *complications ostéoarticulaires chroniques, cardiaques* et *oto-rhino-laryngologiques*, des *atteintes rénales, pulmonaires* et *oculaire* [58, 61,62,63].

II.1.1.5.1.4.4- Drépanocytose composite hétérozygote S/C

La drépanocytose composite SC représente 20 % à 30 % des syndromes drépanocytaires majeurs [58]. Elle résulte de l'association des deux gènes de globine S et C chez un même patient.

L'espérance de vie des patients drépanocytaires SC a été estimée supérieure de 20 ans à celle des drépanocytaires homozygotes [63].

Toutes les complications observées dans la drépanocytose homozygote (à l'exception des ulcères cutanés) peuvent survenir chez les patients SC, avec une fréquence généralement moindre, en particulier pour les CVO, ce qui est concordant avec les résultats de notre étude. Cependant, dans une étude américaine [58], portant sur le suivi de 106 patients SC, d'âge moyen de 50 ans, les CVO prédominaient (65 %). Dans cette étude, il a aussi été noté une fréquence élevée de comorbidité, notamment l'obésité (19,8 %), l'hypertension artérielle (20,7%), le

diabète (10,3%). Il a été cependant, précisé dans la littérature que la coexistence de ces deux variantes pourrait être à l'origine d'une perte progressive de la vision à l'âge adulte, avec probabilité d'hémorragie du vitré et de décollement rétinien [66].

Les anomalies hématologiques sont également modérées dans l'hémoglobinoase SC, comparativement à l'Hb SS. Il peut arriver que le diagnostic de drépanocytose SC ne soit porté qu'à l'âge adulte [58]. Dans la cohorte étudiée, les anomalies biologiques ne représentaient que 33% des cas (contre 66%, presque le double dans la forme SS).

II.1.1.5.1.4.5- Drépanocytose composite hétérozygote S/β⁺-thalassémie

La Sβ⁺-thalassémie (Sβ⁺) est le troisième syndrome drépanocytaire majeur de point de vue fréquence. Le tableau clinique et biologique est proche de celui de la drépanocytose homozygote. La sévérité de l'expression clinique et biologique (en particulier la profondeur de l'anémie) de la drépanocytose Sβ⁺ est inversement proportionnelle à la quantité d'hémoglobine A présente [58].

La drépanocytose Sβ⁺ est très souvent marquée par l'existence d'une splénomégalie et des CVO de moindre fréquence, ce qui est également rapporté dans le présent travail. Le risque plus élevé d'atteinte rétinienne, des STA, des ulcères cutanés et du priapisme caractérise le profil Sβ⁺ par rapport à la forme homozygote SS [58].

II.1.1.5.2 -Les β-thalassémies

II.1.1.5.2.1-Distribution selon l'origine géographique

La β-thalassémie sévit dans le pourtour méditerranéen (Italie, Grèce, Sardaigne, Sicile). Une étude moléculaire, utilisant une mutation thalassémique, comme marqueur génétique, a démontré que les β-thalassémies sont les témoins des migrations préhistoriques dans cette région [5].

La β-thalassémie est également assez rencontrée dans tout le Moyen-Orient, dans le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique du nord (Maroc par exemple) et de l'ouest ainsi qu'aux Antilles [33]. La **figure 52** montre la distribution géographique de la β-thalassémie et des différentes mutations qui en sont responsables.

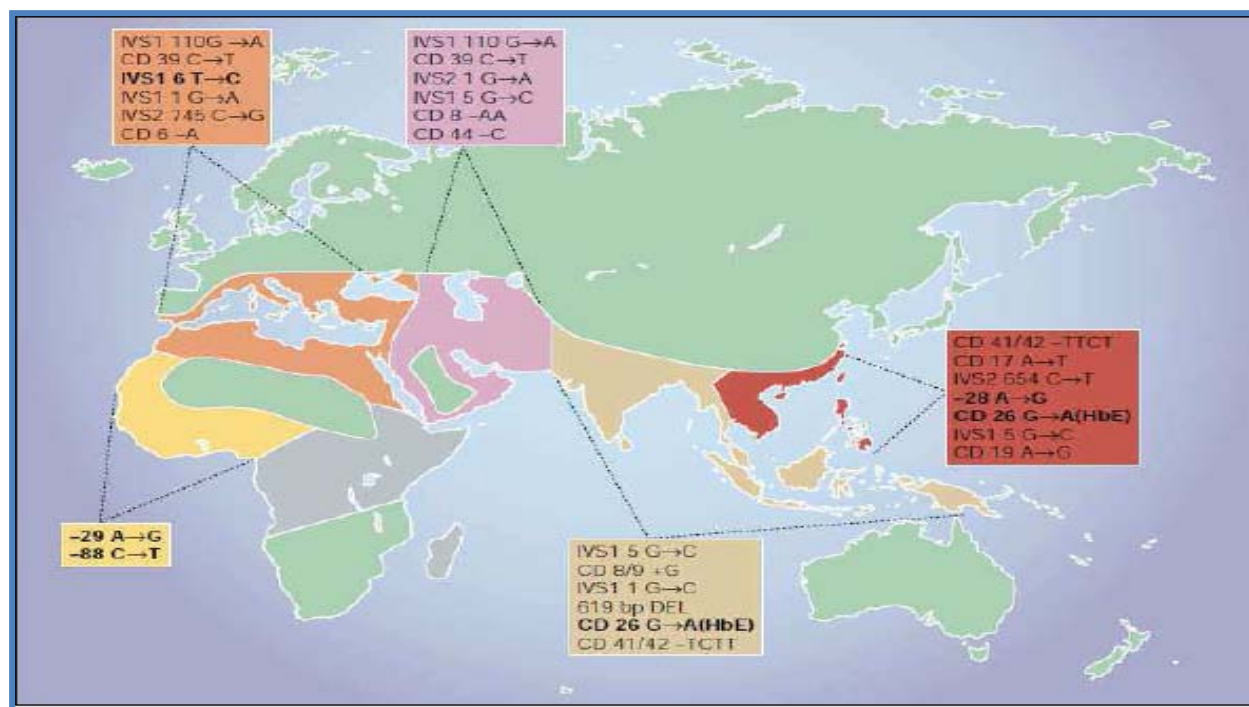


Figure 52: Distribution globale des mutations responsables des β -thalassémies [4]

La majorité des patients β -thalassémiques recrutés dans la présente série, proviennent de la région du **Gharb –Cherarda-Béni hssen (32.61%)** et la région de **Rabat-Salé-Zemmour-Zaër (19.57%)**. Ces résultats sont concordants avec une étude marocaine qui a révélé une prédominance de la β -thalassémie dans la région du Gharb [5]. Selon la répartition de l'O.M.S, le Maroc occupe la 10ème place dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la β -thalassémie majeure. Une enquête effectuée au Nord-Ouest du Maroc a montré que la prévalence de la β -thalassémie est de $3.8 \times 10^{-3} \%$ [67]. A l'échelle mondiale, il est situé à la 28ème position (3 %)[67].

Par ailleurs, le spectre des mutations des β -thalassémies au Maroc, non étudiées dans ce travail, a été décrit à travers des séries marocaines [5,68]. La distribution des mutations et des haplotypes allait de pair avec la localisation géographique du Maroc et les liens historiques des communautés méditerranéennes qui se sont mêlées successivement aux Berbères, phéniciens, Carthaginois, Romains, Arabes, à moindre degré avec les Byzantins et de manière permanente, avec les Africains sub-sahariens [68].

II.1.1.5.2.2- Distribution selon le sexe

Les cas de β -thalassémie enregistrés prédominent dans la population féminine (55%). Ce résultat ne s'accorde pas avec celui objectivé à travers l'étude algérienne [18] ou encore marocaine [69] qui révèlent une prédominance masculine. Là encore, nous soulignons la contribution du mode de recrutement des malades et de l'effectif pour expliquer cette discordance entre les séries et par rapport au mode de transmission autosomal qui prédit une répartition égale entre les deux sexes.

II.1.1.5.2.3-Distribution selon l'âge

Comme nous l'avons précisé dans le chapitre « Résultats », la tranche d'âge comprise entre 1 et 10 ans semble la plus touchée. Au-delà de 10 ans, le nombre des patients thalassémiques diminue. Ceci concorde avec les résultats d'autres études, notamment, indienne [36], algérienne [18] et marocaine [69].

II.1.1.5.2.4- Prévalence des β -thalassémies

Les patients atteints de bêta-thalassémie représentent **27%** des cas étudiés dans la présente cohorte, avec une prédominance du trait- bêta thalassémique (95,65%). L'étude indienne [36] a montré un résultat similaire. En revanche, d'autres études, notamment algérienne [18], ont révélé la prédominance de la forme homozygote.

Selon la littérature, près de 100.000 enfants naissent avec une forme grave de bêta-thalassémie, chaque année [70].

En France, il y a environ 350 personnes atteintes de formes sévères dont près de 70% sont des formes majeures [70]. La prévalence du trait bêta-thalassémique semble faible en Iraq 3.7 % [71].

Au Maroc, les études se rapportant à la bêta-thalassémie ont montré une prévalence élevée (66,22%) dans les régions où le taux des mariages consanguins peut atteindre jusqu'à 40% [72].

II.1.1.5.2.5- Distribution selon le motif d'hospitalisation

Les signes révélateurs des cas de thalassémie répertoriés dans la présente

étude sont dominés par les anomalies biologiques, la splénomégalie et le syndrome anémique.

II.1.1.5.2.5.1-Mécanisme physiopathologique de la β -Thalassémie (figure 53) [6,70,73].

Les chaînes α -globine en excès, non associées en tétramères, précipitent dès le stade des précurseurs érythropoïétiques, entraînant la destruction intra médullaire des cellules et une érythropoïèse inefficace. Les lésions cellulaires sont dues à cet excès de chaînes α qui coprécipitent sur la membrane avec les protéines formant des héli chromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène.

L'anémie a donc plusieurs composantes : une destruction intra médullaire précoce, l'hémolyse intra vasculaire des GR qui sont parvenus à maturité, enfin le pouvoir oxyphorique réduit des GR hypochromes et microcytaires.

La volumineuse splénomégalie résulte d'une activité accrue d'élimination des GR contenant les amas de chaînes α , mais également d'une érythropoïèse extra-médullaire, où la rate compense elle-même l'anémie, en fabriquant aussi des globules rouges.

La persistance de l'expression de l'HbF, couramment observée, est en grande partie liée à la survie sélective des cellules normalement riches en HbF, ou cellules F, dont la proportion est génétiquement déterminée. Dans ces cellules, les chaînes γ s'associent aux chaînes α , ce qui réduit leur excès et allonge la durée de vie des GR.

D'autres mécanismes s'enchaînent : une sécrétion d'érythropoïétine répondant à l'hypoxie tissulaire et une expansion de la moelle, suite à la production de nouveaux globules rouges. Cette expansion déforme les os, le crâne, l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, les côtes, les vertèbres. Les os s'amincissent (ostéopénie), se fragilisent, ce qui crée un risque de fractures. On observe, également des anomalies du métabolisme du fer, avec augmentation de l'absorption intestinale et accumulation de fer dans différents organes (surrénales, pancréas, myocarde, etc), d'où la tendance à l'hémochromatose accentuée par les

transfusions itératives. Une susceptibilité accrue aux infections est classique, mais imparfaitement expliquée.

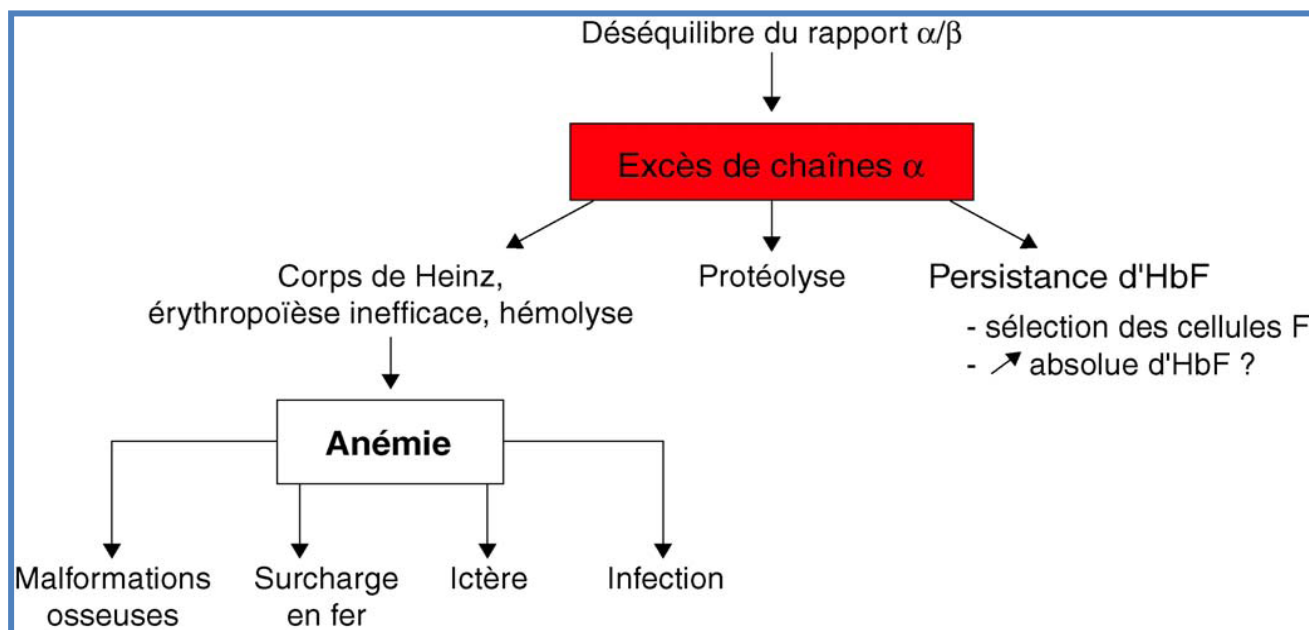


Figure 53: Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une β-thalassémie. [6]

II.1.1.5.2.5.2-β-Thalassémie hétérozygote [61,70,73,74]

Les sujets atteints d'une β-thalassémie hétérozygote sont bien portants. En effet, le gène β non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes β pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. Cependant, le tableau clinique montre une discrète splénomégalie (5.26% des cas dans cette étude), ainsi qu'une fatigue.

Les anomalies biologiques (taux d'Hb faiblement bas, microcytose, pseudopolyglobulie, ou encore des anomalies morphologiques à l'étude de frottis) sont assez fréquentes chez ces sujets et rapportés dans notre série (53%).

Exceptionnellement, la grossesse peut aggraver le syndrome anémique.

II.1.1.5.2.5.3-β-Thalassémie homozygote ou majeure [67,70,73,74]

La β-Thalassémie à l'état homozygote est incontestablement la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, elle conduit au décès dans 90% des cas.

Elle se traduit par un syndrome anémique très sévère, observé chez les deux patients de la série étudiée (100% des cas).

Une hépato splénomégalie s'installe progressivement dans les premiers mois de la vie. Elle peut atteindre un volume considérable et déformer l'abdomen, du fait de l'érythropoïèse ectopique. La volumineuse splénomégalie a plusieurs conséquences néfastes : une gêne abdominale, une infiltration plasmatique et une destruction exagérée des GR aggravant l'anémie .

Les anomalies morphologiques (anisopoïkilocytose, cellules cibles, hypochromie...), conséquence de l'hyperactivité érythroïde, dépendent du degré de l'anémie .

L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique (malaires élargis, base du nez aplatie, protrusion du maxillaire supérieur), comme nous l'avons remarqué chez les deux patients du présent travail. Au niveau du crâne, on peut observer un aspect en « Tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des arthralgies sont fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, les genoux puis les hanches. Chez l'adulte l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis .

Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de β -thalassémie sévère sont très sensibles aux infections surtout en cas de splénectomie . Cela concernait un des patients de la présente cohorte qui a été splénectomisé.

II.1.1.5.3 –L'hémoglobinoase C

L'Hb C provient du remplacement d'un acide glutamique par une lysine en position 6 sur la chaîne β ($\beta 6$ Glu-Lys). C'est le deuxième mutant le plus fréquent après l'Hb S [21]. Mais, dans la littérature, les séries des patients avec Hb C sont rares [66].

Répartition géographique

C'est une maladie fréquente chez les personnes originaires de l'Afrique de

l'Ouest (Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Ghana) et du Nord (Maroc, Algérie) [21,61]. Ceci est expliqué par le fait que la malaria était présente ou était présente dans ces régions du monde et que l'Hb C confère, tout comme l'Hb S, une protection relative contre le paludisme.

☞ Distribution selon le sexe et l'âge

Anomalie autosomale, l'hémoglobinoïse C affecte de façon *égale* les deux sexes. La prédominance masculine, enregistrée dans la présente cohorte, relève des mêmes arguments présentés ci-dessus (mode de recrutement, effectif).

Concernant la répartition de ce variant en fonction de l'âge, nous rappelons le maximum de fréquence (26%), observé dans les tranches d'âge comprises entre 41 et 50 ans. Cela est conforme avec les données de la littérature, la découverte de cette hémoglobinoïse est, en effet, souvent tardive [66].

☞ Les signes révélateurs

Sur le plan clinique, l'hémoglobinoïse C est une affection apparemment bénigne. Globalement, la symptomatologie est dominée par des anomalies biologiques, la splénomégalie ou encore l'anémie hémolytique (Tableau XXII).

➤ La physiopathologie

L'Hb C a la propriété de cristalliser ce qui donne une certaine rigidité au GR, entraînant ainsi une hémolyse précoce. Ces GR portent à leur surface beaucoup plus d'IgG, favorisant leur élimination de la circulation sanguine par le système réticulo-phagocytaire de la rate [74].

➤ La forme hétérozygote

L'hétérozygotie A/C est parfaitement bien tolérée. Les patients sont asymptomatiques, et peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée avec une résistance osmotique accrue [61,74].

➤ La forme homozygote

Les homozygotes pour l'HbC présentent le plus souvent une hémolyse compensée avec splénomégalie. Les complications potentielles de cette situation sont représentées par l'hypersplénisme, la lithiase biliaire, des douleurs articulaires

et des muscles squelettiques, des rétinopathies, une formation dentaire anormale, ainsi que la carence en folates, et de rares complications pendant la grossesse, telles les crises vaso-occlusives nécessitant une prise en charge adaptée [66].

➤ L'hétérozygote composite C/ β^+ -thalassémie

L'association de l'Hb C avec la β -thalassémie, en particulier β^+ -thalassémie, donne un tableau clinique comparable à l'homozygotie CC [66]. Ceci est également souligné dans le présent travail.

La forme Hb C/ β^0 -thalassémie est plus sévère et peut s'apparenter à une β -thalassémie intermédiaire [66].

➤ L'hétérozygote composite C/O-Arab [75,76]

L'association HbC et Hb O-Arab donne un phénotype comparable à l'Hb C maladie. Les patients présentent une anémie hémolytique bien compensée et une splénomégalie due à l'hémolyse chronique. Le cas rapporté dans cette cohorte présente un tableau similaire.

Les patients C/O-Arab sont à risque de développer une lithiase biliaire, une aggravation de l'anémie hémolytique lors d'une infection au parvovirus B₁₉ et une carence en folate.

Dans une série ivoirienne [76], l'association de ces deux variants de l'Hb semble totalement asymptomatique.

II.1.1.5.4 – Les autres variants de l'hémoglobine

II.1.1.5.4.1- L'hémoglobinoïde D-Punjab

L'Hb D-Punjab est due à une mutation unique ponctuelle dans le 121^{ème} codon du gène β globine situé sur le chromosome 11 qui entraîne une substitution de l'acide glutamique de la chaîne β par une glutamine ($\beta 121\text{Glu} \rightarrow \text{Gln}$) [21,61].

☞ Répartition géographique

L'incidence de l'hémoglobine D-Punjab augmente de la Méditerranée orientale à la partie Ouest du sous-continent indien, en particulier en Iran, le Punjab, et la moitié occidentale de l'Inde [61]. La répartition géographique actuelle de ce variant de l'Hb peut être expliquée par le flux migratoire des populations.

Le tableau XX résume la répartition et l'incidence de l'Hb D Punjab. Il souligne également la rareté de ce variant d'Hb.

Tableau XX : Répartition et incidence de l'Hb D-Punjab [77].

Pays	Nombre		Référence
	Etudié	D –Punjab	
Royaume unis	36 826	7	Huntsman et al (1963) Königsberg et al (1965) Black (1969)
Portugal	3042	0	Trincao & ferreira (1962)
France	-	-	-
Holland	991	1	De Jong and Went (1968)
Danemark	5000	1	Sick & al (1967)
Norvège	3000	1	Moon & al (1968)
Suède	4171	0	Nilsson & Eriksson (1972)
Finlande	4418	0	Nilsson & Eriksson (1972)
Russie	317	0	Nilsson & Eriksson (1972)
Italie	13 187 3000	0 0	Quattrin & al (1966) Licenziati (1969)
Bulgarie	-	-	-
Yougoslavie	2860	2	Sadikario & al (1969)
Grèce	1000	0	Fessas (1959)
Türkiye	-	-	-
Lebanon	2938	0	Cabannes & al (1965)
Taiwan	100 000	0	Black-Well & liu (1970)

👉 Tableau clinique

Les différents signes cliniques de l'Hb D-Punjab sont présentés dans le tableau XXI en fonction du génotype.

Tableau XXI : Différents signes cliniques évocateurs de l'Hb D-Punjab [61,78]

HbP	Signes cliniques		
	Forme homozygote	Forme hétérozygote	Hétérozygote composite Hb D/β ⁺ -thal
Hb D-Punjab	- Signes d'hémolyse - Splénomégalie isolée	- Asymptomatique, - Découverte souvent fortuite, - Splénomégalie.	- Evolution très variable, rarement sévère, - Selon les cas : • Anémie sévère avec hémolyse chronique et splénomégalie, • Maladie presque inapparente.

La symptomatologie clinique observée chez les patients de notre cohorte concorde avec la littérature [61,78].

II.1.1.5.4.2-Hémoglobinoses O-Arab[20,28,75]

L'Hb O-Arab est due au remplacement d'un acide glutamique par une lysine en position 121 sur la chaîne β ($\beta 121\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$)

☞ Répartition géographique

L'Hb O-Arab est un mutant rare de l'Hb dont la distribution géographique est mal précisée. Cependant, il est rencontré essentiellement dans le bassin méditerranéen, en Bulgarie, en Grèce, en Turquie, puis à un degré moindre en Egypte. Des études ont souligné la rareté de ce variant.

☞ Tableau clinique

L'Hb O-Arab est asymptomatique à l'état hétérozygote, et bien tolérée à l'état homozygote. Elle peut, cependant, se présenter sous une forme clinique sévère, lorsqu'elle est associée à une autre hémoglobinopathie, notamment la drépanocytose.

II.2 Aspect biologique

Des anomalies biologiques, hématologiques et/ou biochimiques, caractérisent le tableau biologique des principales HbP. Elles constituent très souvent des circonstances de découverte qui orientent vers l'étude de ce type de pathologie, comme l'attestent les données objectivées dans le présent travail. Nous allons tenter de les discuter par rapport aux données de la littérature tout en abordant leur mécanisme physiopathologique.

II.2.1 – Les anomalies hématologiques

Cela peut concerner les paramètres hématimétriques ou encore la morphologie des hématies, données fournies par la réalisation de la NFS, l'étude du frottis sanguin, ou d'autres examens comme le test de falciformation ou d'Emmel.

Dans leur forme hétérozygote, comme chez les patients que nous avons colligés, les HbP par anomalie de structure (A/S, A/C, A/D-Punjab et A/O-Arab)

montrent généralement des caractéristiques hématimétriques du sang périphérique identiques à celles du sang normal, tant en ce qui concerne le taux de l'Hb, le VGM et la TCMH. Ceci explique l'absence de symptomatologie chez ce groupe étiologique et justifie ainsi l'appellation de porteurs sains [61,63]. En revanche, les anomalies morphologiques, à l'étude de frottis sanguin, peuvent révéler la présence de cellules cibles (A/C, A/D) une anisopoïkilocytose, une microcytose souvent associée à une hypochromie. L'observation fortuite d'un nombre important de cellules cibles sur des frottis sanguins doit d'ailleurs inciter à une recherche d'hémoglobine C [66]. Dans le cas particulier du groupe A/S, les drépanocytes n'apparaissent pas souvent de façon systématique mais requièrent la réalisation du test d'Emmel. Enfin, dans le groupe A/O-Arab le frottis ne montre pas d'anomalies notables. La microcytose constatée chez le porteur du trait drépanocytaire ou de l'Hb C à l'état hétérozygote, doit faire penser à une carence martiale ou à une α -thalassémie associée. La macrocytose, au contraire, doit suggérer une carence vitaminique, notamment en acide folique ou en vitamine B12 [63].

En cas d'HbP par anomalie quantitative, notamment la β -thalassémie hétérozygote, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué, la réticulocytose en valeur absolue est normale ou peu élevée. Une hypochromie avec microcytose est révélée et s'explique par le nombre des mitoses qui augmente, afin de poursuivre une certaine maturation de l'érythroblaste. Une aniso-poïkilocytose est également notée. Le nombre de globule rouge est augmenté traduisant une pseudopolyglobulie microcytaire qui ne correspond pas à une vraie polyglobulie. Il s'agit d'une anomalie asymptomatique, dans laquelle la masse globulaire totale est normale mais où l'on trouve une augmentation du nombre de globules rouges. Décrite dans les syndromes thalassémiques hétérozygotes, **comme dans les cas rapportés**, elle se justifie par la microcytose en l'absence de carence martiale.

En effet, l'augmentation du nombre des hématies compense la microcytose pour obtenir un hématoците et un taux d'hémoglobine sanguine normaux [73,79] (*figure 54*).

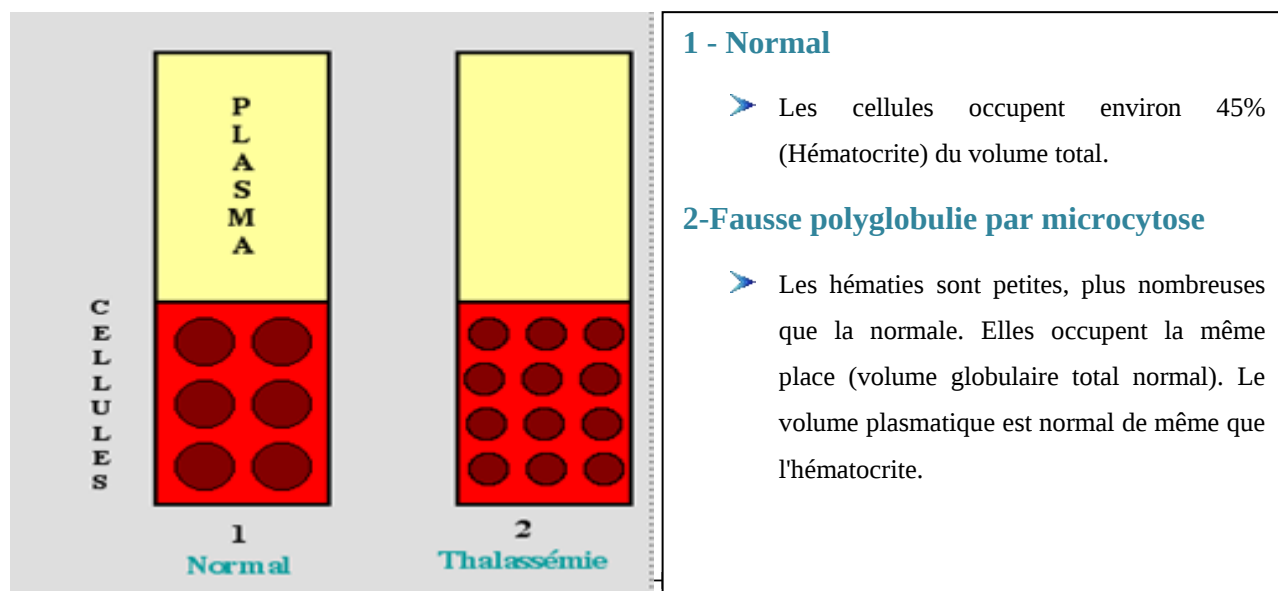


Figure 54 : La pseudopolyglobulie microcytaire dans les thalassémies hétérozygotes[80]

Dans leur forme homozygote et hétérozygote composite, les HbP se caractérisent par une anémie hémolytique à caractère régénératif (nombre de réticulocytes >120 G/L), traduisant l'origine périphérique de l'anémie. Les HbP font en effet partie des étiologies congénitales des anémies hémolytiques d'origine corpusculaire. L'anémie est souvent normochrome normocytaire (S/S, S/C) ou au contraire associée à une microcytose avec hypochromie (thalassémie homozygote ou hétérozygote composite). La microcytose observée chez les sujets C/C peut s'expliquer par la déshydratation cellulaire secondaire à la cristallisation de l'HbC [28,34,81,82]. L'étude du frottis sanguin révèle de nombreuses anomalies morphologiques, comme la présence de drépanocytes, de cellules cibles (50-90% dans la forme C/C), une anisopoikilocytose ou encore microcytose et hypochromie [28,34,81,83].

Les données hématologiques de la cohorte étudiée s'accordent globalement à ces données de la littérature.

II.2.2 – Les anomalies biochimiques

Les mécanismes physiopathologiques détaillés en haut concourent aux différents signes clinico-biologiques qui caractérisent le phénotype des HbP et justifient la réalisation d'autres examens en vue de confirmer ou d'écarter de telles pathologies.

Les examens biochimiques occupent une place incontournable dans la démarche diagnostique des HbP et peuvent révéler des profils divers et variés permettant une interprétation adéquate des résultats. Il s'agit notamment :

- du bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, LDH), qui permet de confirmer le caractère hémolytique de l'anémie,
- du bilan martial (ferritine +/- CRP) requis pour exclure une carence en fer responsable de la microcytose et/ou de l'hypochromie et s'orienter vers un éventuel syndrome thalassémique,
- des examens spécialisés (techniques électrophorétiques, chromatographiques ou analyses génotypiques) pour le typage des HbP, la quantification des différentes fractions de l'Hb et la caractérisation de ou des anomalie(s) moléculaire(s) en cause.

Seront particulièrement discutés, ci-dessous, selon le diagnostic étiologique et génotypique, les différents profils électrophorétiques obtenus dans le présent travail et dont les résultats sont concordants avec les données de la littérature.



L'hémoglobinoase S

L'Hb S possède une charge électrique différente de celle de l'Hb A. La substitution de l'acide glutamique polaire par la valine apolaire, fait que l'HbS est moins attirée par l'anode, d'où une migration plus lente par rapport à l'HbA [63,82].

- *La forme hétérozygote [61,62,63]*

L'électrophorèse de l'hémoglobine oriente vers le diagnostic de la drépanocytose hétérozygote. A pH alcalin, l'Hb S se situe à distance égale entre A et A₂. Le taux de l'hémoglobine A est de 55% à 60%, celui de l'HbS se situe entre 40% et 45%, alors que l'hémoglobine A₂ avoisine les 2% à 3%. Ce profil doit être distingué de celui d'un sujet drépanocytaire homozygote **transfusé**, où l'Hb A risque de fausser l'interprétation des résultats. L'hémoglobine A du donneur disparaît du tracé électrophorétique dans les quatre mois suivant la transfusion. Aussi est-il recommandé de réaliser l'étude de l'Hb à distance (au moins 3 mois après) un épisode transfusionnel. Par ailleurs, un taux d'Hb S bas devra faire penser à une α -thalassémie associée. Ce taux se situe entre 30 et 35 % si un seul gène α est délété, et peut atteindre 25 à 30 % en cas de délétion de deux gènes α .

- **La forme homozygote [61,62]**

L'électrophorèse de l'Hb révèle, une Hb S à un taux allant de 60 à 95% remplaçant l'HbA et un taux de l'HbF normal ou augmenté (2-10%). Ce dernier est important à mesurer chez les drépanocytaires homozygotes, dès qu'il dépasse 10 %, il inhibe partiellement la polymérisation et retarde la falciformation.

- **La double hétérozygotie [63,74,81]**

Dans le cas de l'hétérozygotie composite S/C, l'électrophorèse de l'Hb met en évidence 40 à 50% d'Hb C, 40 à 50% d'HbS et une HbF en dessous de 10% .

Chez les patients atteints d'une hémoglobinoses S associée à la β -thalassémie, l'électrophorèse révèle un taux d'HbS entre 55 et 90%, une HbA diminuée (1%-25%), une HbA₂ et une HbF augmentées.

L'hémoglobinoses C [28,61]

L'hémoglobine C migre plus lentement que l'hémoglobine S

- **La forme hétérozygote**

L'électrophorèse met en évidence un taux d'HbA allant de **60 à 65%**, d'HbC entre **35 et 40%**. Ceux de l'HbF et l'HbA sont respectivement inférieurs à **1%** et **3%**.

Le taux de l'Hb C diminue (< 35%), en cas d'association avec une α -thalassémie, en fonction de la sévérité de celle-ci.

- **La forme homozygote**

Chez les patients homozygotes, l'HbC représente plus de 90%, l'HbA est absente, tandis que les taux d'Hb A₂ et F sont inférieurs à 3%.

- **La double hétérozygotie**

Dans le cas des hétérozygote composite HbC / β +thalassémie, le taux de l'HbA varie entre 20-30%, le taux d'HbC est entre 60 et 80% , l'HbA₂ et l'HbF représentent respectivement 2-10 % et moins de 3% .

☞ **L'hémoglobinoase D-Punjab [84,85]**

L'Hb D-Punjab présente la même mobilité électrophorétique que l'Hb S à pH alcalin, mais s'en distingue par l'absence de falciformation des globules rouges, mais aussi par sa migration électrophorétique à pH acide. Celle-ci est identique à celle de l'Hb A.

- **La forme hétérozygote**

A l'électrophorèse de l'hémoglobine, le taux du variant représente 30%-40% de l'hémoglobine totale.

- **La double hétérozygotie Hb D/ β^0 -thalassémie**

Les patients ont principalement l'Hb D et un petit pourcentage de l'hémoglobine A en fonction du type de mutation β -thalassémie. L'Hb A₂ peut être normale ou augmentée, tandis que l'Hb F est habituellement normale, bien que légèrement augmentée dans quelques cas.

☞ **L'Hémoglobinoase O-Arab [28,61]**

L'hémoglobine O-Arab migre à la même position que les hémoglobines C et E à pH alcalin.

A l'état homozygote, le taux d'Hb O-Arab varie, à l'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin entre 95 et 98% , l'HbA est absente tandis que la fraction F représente moins de 5% et le taux de l'HbA₂ est entre 2 et 3% .

La β -thalassémie [19,61,73]

• *Le trait β -thalassémique*

Le diagnostic de la β -thalassémie hétérozygote repose sur l'augmentation du taux de l'HbA₂, généralement de l'ordre de 4 à 5 %. Il s'agit d'une augmentation relative et non pas absolue. Des taux plus élevés (toujours < 8 %) peuvent être observés. Dans 30 à 50 % des cas, une augmentation de l'HbF est associée, généralement comprise entre 2 et 7 %.

Différentes situations sont susceptibles d'abaisser le taux d'HbA₂ et compliquer le diagnostic d'un trait thalassémique, en masquant la β -thalassémie. Il s'agit notamment de :

- la carence en fer, qui ne doit pas exclure une β -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après avoir corrigé la carence martiale ;
- la grossesse, état où il est recommandé de faire une étude de l'Hb chez le conjoint ;
- vieillissement du prélèvement (diminution artéfactuelle de l'HbA₂)
- la carence en folates.

L'augmentation isolée du taux d'HbA₂, avec un hémogramme normal chez un β -thalassémique est observée dans certaines mutations, en cas d' α -thalassémie associée ou dans les maladies hépatiques avec macrocytose.

• *La β -thalassémique homozygote*

L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence la présence constante d'un pourcentage élevé d'hémoglobine F, qui constitue la quasi-totalité de l'hémoglobine A₂, et l'absence (β^0 thal) ou la présence (β^+ thal) d'hémoglobine A₁.

III- DISCUSSION DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ADOPTÉE AU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE DE L'HMIMV

Le diagnostic des principales hémoglobinopathies (HbS, HbC, HbE, bêta-thalassémie hétérozygote) est la plupart du temps assez aisé pour les laboratoires de biologie médicale qui maîtrisent les techniques d'électrophorèse de l'Hb et/ou de chromatographie liquide haute performance (CLHP) par échange de cations. En revanche, le diagnostic des α -thalassémies ou de certains variants rares de l'Hb (Hb D ou O-Arab) est plus complexe et peut être facilement méconnu, ce qui a justifié, dans notre contexte, le recours à d'autres examens spécialisés au sein d'autres laboratoires amis ou étrangers. Cependant, afin d'effectuer un diagnostic de qualité, fiable et complet, une méthodologie et un rendu des résultats optimisés et standardisés doivent être mis en œuvre.

C'est dans ce contexte que le laboratoire de Biochimie de l'HMIMV prévoit de se doter prochainement d'autres techniques pour compléter le panel de trois techniques comme le recommande la nomenclature des analyses de biologie médicale (NABM : « un bilan standard pour la recherche d'une hémoglobine anormale » doit inclure 3 tests phénotypiques distincts dont au moins une technique électrophorétique) [86].

En effet, la pratique d'une **seule technique** 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.

En toute logique, l'électrophorèse simple de l'hémoglobine ne devrait donc plus figurer à la nomenclature. La technique de première intention devra permettre impérativement une **quantification fiable** de l'Hb A₂, la densitométrie à partir du gel d'électrophorèse est donc à proscrire [19,87,88].

Il est recommandé d'utiliser comme 1^{er} test la CLPH par échange de cations ou **l'électrophorèse capillaire** automatisée [12]. Les deux autres tests phénotypiques seront choisis parmi les suivants : électrophorèse de l'Hb à pH alcalin ou acide, focalisation isoélectrique, test d'Itano (solubilité en milieu réduit spécifique de la

mutation β S) ou CLHP en phase inverse des chaînes de globine. Leur but est de caractériser de façon certaine les HbS, HbC et HbE qui sont les variants les plus fréquemment rencontrés en pratique clinique courante et de permettre le dépistage d'un variant rare de l'Hb non détecté par la technique initiale. En pratique quotidienne, le variant de l'Hb à caractériser avec certitude, voire en urgence, est l'HbS puisque c'est l'Hb anormale qui, à l'état homozygote ou en association avec une autre Hb anormale (HbE, HbC, Hb D-Punjab, Hb O-Arab) ou avec une β -thalassémie, est responsable d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) [86]. Les figures 55, 56, 57 illustrent les différents arbres décisionnels appliqués à l'interprétation des résultats de l'étude phénotypique de l'Hb.

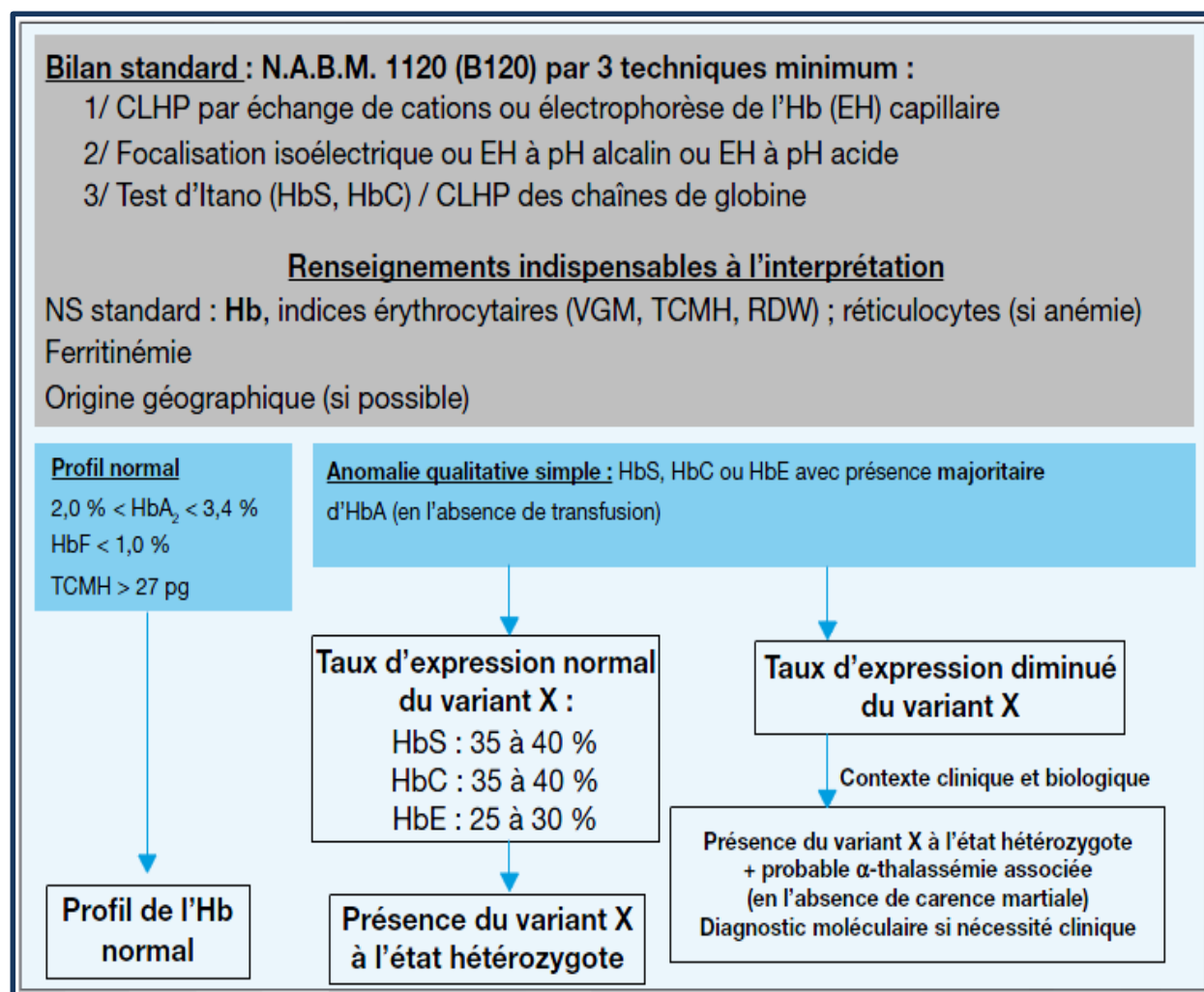


Figure 55. Réalisation et interprétation des cas simples d'HbP [19, 86]

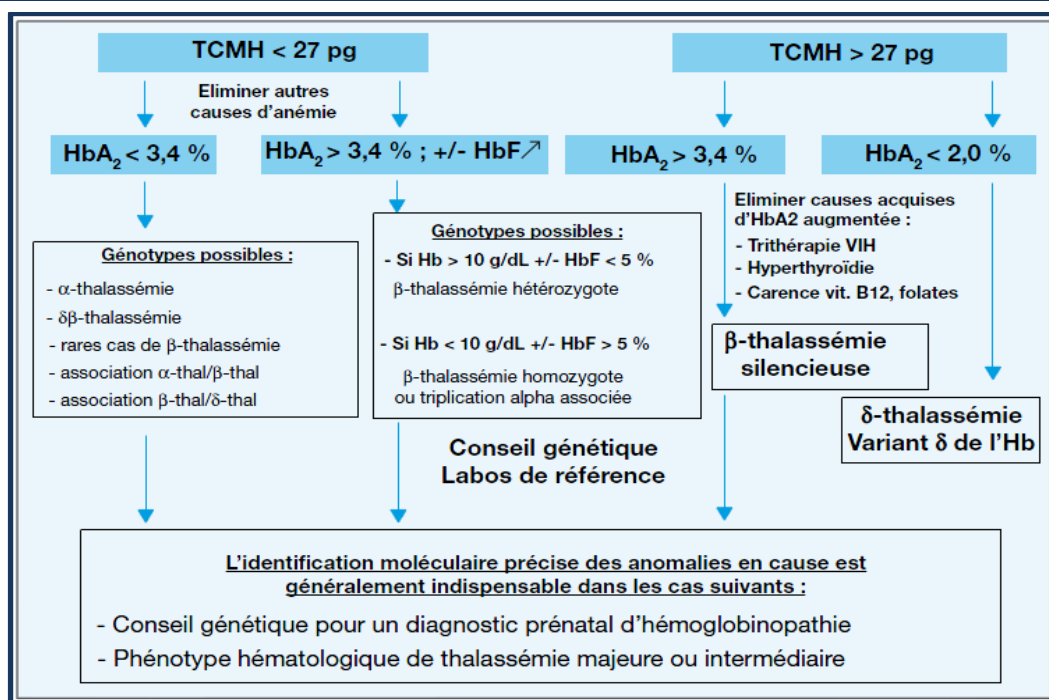


Figure 56: Anomalies quantitatives de l'Hb A₂ (Sans carence martiale) [19, 86]

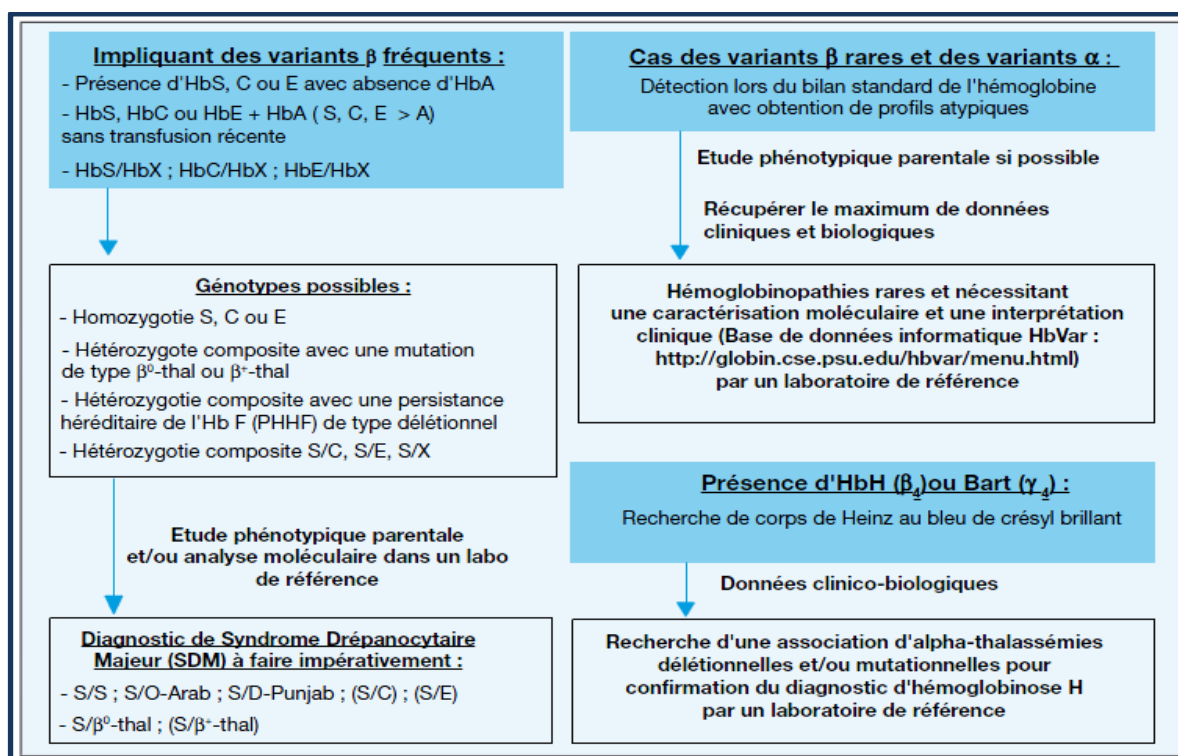


Figure 57: Anomalies qualitatives combinées ou rares de l'Hb [19,86]



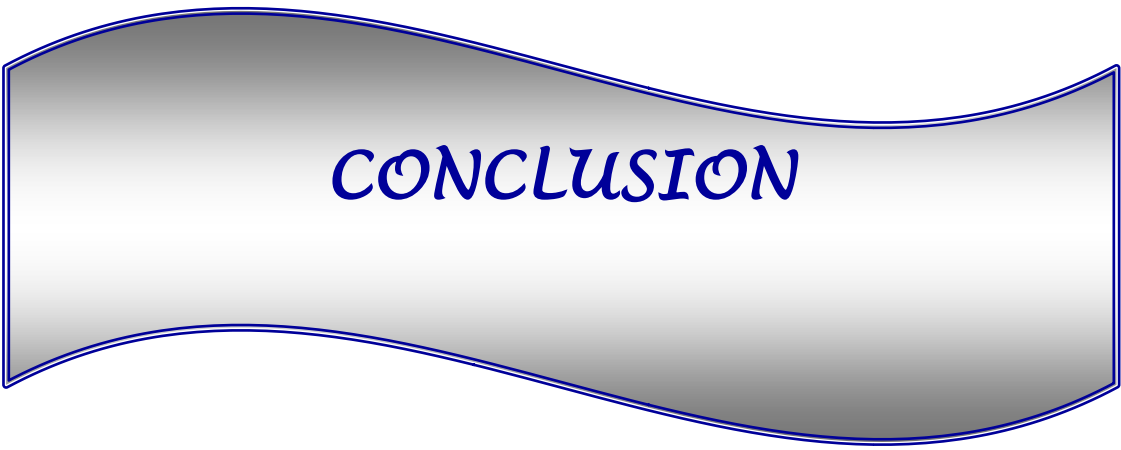
LIMITES DE L'ETUDE

L'absence de l'outil informatique au laboratoire a rendu difficile l'exploitation des données. En effet, un important travail de leur regroupement était nécessaire afin d'obtenir un seul et même tableau Excel plus facilement exploitable et de retirer les doublants.

La recherche des informations manquantes pour un grand nombre de patients, de même que la perte de certains dossiers anciens, nous a obligé de les soustraire de la cohorte. Pour toutes ces raisons, le nombre de patients répertoriés durant la période d'étude nous semble sous estimé.

Par ailleurs, la non disponibilité de certains dosages, notamment celui de marqueurs de l'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, LDH, taux de réticulocytes) n'a pas permis de mieux discuter le mécanisme de l'anémie enregistrée dans les groupes étiologiques en vue de tirer des conclusions.

Enfin, la non réponse de certains patients à la convocation par le laboratoire ou le médecin prescripteur pour l'analyse génotypique explique le non-typage des 5 cas de thalassémie dans la série étudiée.



CONCLUSION

Les hémoglobinopathies, principalement constituées par la drépanocytose et la thalassémie, comptent parmi les affections monogéniques les plus répandues dans le monde. De par leur grande fréquence et leur gravité clinique, ces pathologies se présentent comme un problème majeur de santé publique.

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques et clinico-biologiques des cas d'HbP colligés sur une période de **12 ans**, par le laboratoire de biochimie de l'HMIMV. Elle n'aurait pas abouti sans la collaboration étroite et amicale avec le laboratoire d'hématologie, les services cliniques prescripteurs, particulièrement le service d'hématologie clinique depuis sa création en 2006 pour les données cliniques et hématologiques et les laboratoires privés pour le complément d'investigations biologiques.

Les résultats du présent travail ont objectivé une grande variabilité d'expression clinique et biologique requérant une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire. La drépanocytose et la β -thalassémie hétérozygotes sont majoritaires, avec près de **70%** des cas, et semblent toucher tous **les âges** avec une localisation accentuée au **Nord-Ouest du Maroc**.

Des travaux prospectifs incluant un effectif plus important de personnes atteintes et faisant appel à une combinaison de plusieurs techniques complémentaires pour le diagnostic phénotypique ainsi que la caractérisation moléculaire de ces pathologies héréditaires sont attendus. Cela permettra une meilleure connaissance des caractéristiques épidémiologiques et moléculaires des HbP dans notre contexte marocain, la compréhension de leur mécanisme d'expression et des corrélations génotype/phénotype et aidera à orienter efficacement la planification des actions de contrôle et de prévention de ces maladies.

Par ailleurs, cette étude représente une opportunité pour enrichir le système documentaire du poste « Electrophorèse-Immunotypage », et ce par l'élaboration de fiches décrivant la stratégie diagnostique pour l'interprétation aisée des résultats relatifs aux différents cas de figures d'HbP répertoriés au laboratoire de Biochimie.



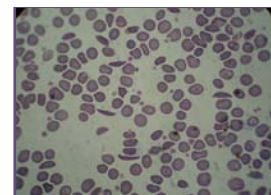
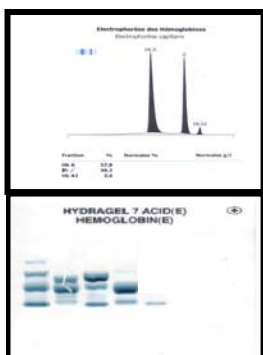
ANNEXES

Annexe 1



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

Les hémoglobinopathies



Fiche d'exploitation des données

I. Identité du patient

- | | |
|--|----------------|
| - Nom | - Prénom |
| - Sexe : M ☐ F ☐ | - Age |
| - Origine | |
| - Service Prescripteur | |

II. Renseignements cliniques

- | |
|-----------------------------------|
| - Motif d'hospitalisation |
| |
| - Antécédents pathologiques |
| |

III. Données biologiques

1. Hémogramme

- | | | |
|---|------------|-------------|
| -Taux Hb | -Hte | -VGM..... |
| -Nombre de GR | -IDC..... | -TCMH |
| -Taux de réticulocytes | | |
| -Frottis sanguin..... | | |
| - Test de falciformation..... | | |
| - Notion de transfusion récente : Oui ☐ Non ☐ | | |

Annexe 1(suite)

III.Données biologiques

2. Bilan biochimique

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

Résultats EP/Hb

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

3. Enquête familiale

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

IV. Diagnostic étiologique :

Thalassémie : ☐

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

Hémoglobinoase : ☐

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

Annexe 2

Caractéristiques des différentes techniques de l'étude de l'Hb dans le présent travail [9,19].

TECHNIQUES ELECTROPHORETIQUES				
	Principe	Intérêt	Limites	Remarques
Electrophorèse à pH alcalin sur acétate de cellulose	A pH 8.5, la molécule d'Hb chargée négativement migre vers l'anode -> les hémoglobines qui ont un gain de charge positive migrent plus lentement.	Simple à mettre en œuvre	-Pas suffisamment précise pour quantifier les fractions mineures, HbA ₂ et HbF. - Faible pouvoir résolutif (Ne distingue pas entre les variants qui ont la même migration (HbS/D-Punjab ou HbE/HbC/HbO-Arab)) -Mise en défaut chez le nouveau-né où l'HbF est mal séparée des HbA et HbS.	Technique caduque.
Electrophorèse sur gel d'agar à pH acide	La mobilité de la molécule d'hémoglobine dépend des modifications structurales induites par la mutation dans certaines régions positivement chargées de la protéine.	Contribue à l'identification des Hb anormales préalablement identifiées par l'électrophorèse à pH alcalin ou la focalisation isoélectrique.	Extrêmement sensible aux conditions expérimentales, Reproductibilité difficile.	Réservée au cas où l'électrophorèse en gel de polyacrylamide suggère la présence d'HbC ou E.
Electrophorèse sur gel d'agar à pH alcalin	Permet une migration et une séparation en tampon alcalin	Très résolutif	Ne permet pas la quantification exacte des taux des fractions d'Hb	Très utilisé comme le recommande NABM
Electrophorèse capillaire	Permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon alcalin, et selon le flux électro-osmotique.	-Rapide - Automatisée - Performances satisfaisantes pour doser les fractions mineures, HbA ₂ et HbF - Bonne résolution	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.	Tend à devenir une technique de choix de première intention pour l'étude de l'Hb.
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES				
CLHP sur colonne échangeuse de cations (CL-EC)	Les différentes fractions de l'hémoglobine sont séparées par un gradient de tampons de force ionique et de pH croissants.	- Automatisée et adaptée à de grandes séries - Calibrée : excellente précision pour le dosage des fractions HbA ₂ et HbF - Identification présomptive des variants les plus courants (HbS, HbC) .	D'autres variants pouvant co-éluer avec les Hb anormales les plus courantes, il reste impératif de confronter les résultats à ceux obtenus par une autre technique.	Considérée par de nombreux laboratoires comme la méthode de choix pour dépister et quantifier les différentes fractions d'Hb normales et anormales.

Annexe 2 (suite)

Caractéristiques des différentes techniques de l'étude de l'Hb dans le présent travail[9,19](suite)

TESTS SPECIFIQUES				
	Principe	Intérêt	Limites	Remarques
Test de falciformation	Consiste à sceller une goutte de sang entre lame et lamelle et à attendre que les processus oxydatifs aient suffisamment réduit la tension en oxygène pour induire une falciformation visible au microscope. - Variante -> test d'Emmel : ajout de metabisulfite de sodium pour favoriser la falciformation		-Ne fait pas la distinction entre les diverses formes génétiques de drépanocytose - Peu sensible -Pas complètement spécifique de L'HbS.	Réservé à la confirmation de la présence d'HbS.
TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE				
Reverse dot-blot	Amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN -> hybridation sur un support portant des sondes spécifiques des principales mutations recherchées.	Permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation.		- Trousses commerciales destinées à l'identification des mutations β-thalassémiques les plus fréquentes dans les principales régions du monde -> diagnostic anténatal
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, la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.	Mise en évidence des délétions plus ou moins étendues des gènes α et β Plusieurs délétions peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR (PCR multiplex)	Disposer d'une batterie d'amorces spécifiques des délétions que l'on cherche à caractériser - Pour détecter la présence de la région normale chez un sujet hétérozygote, il est parfois nécessaire d'amplifier en parallèle une séquence comprise à l'intérieur des limites de la délétion - Le diagnostic des délétions dont on ne connaît pas précisément les limites doit être effectué par Southern blot	Trousses commerciales pour le diagnostic anténatal des α-thalassémies - Permet le diagnostic de certaines β-thalassémies, des Hb Lepore, anti-Lepore et des PHHF délétionnelles.
Séquençage des gènes	Amplification sélective des gènes β, α_1 ou α_2 puis séquençage.	Identification des variants Rares.	Pas adaptée à la détection des délétions importantes	Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.

Annexe 3

Tableau XXII : Caractéristiques cliniques et biologiques des différentes HbP [10,19,27,28,33,58,61,63,70,73,74]

Statut génétique	Tableau clinique	Diagnostic Biologique											
		Numération Formule Sanguine				Frottis sanguin	Etude de l'Hémoglobine						
		Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RET (G/l)		HbA (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	HbS (%)	HbC (%)	HbD (%)	HbO-Arab (%)
<u>HbS</u> Hétérozygote (A/S)	Asymptomatique	N	N	N*	N	Morphologie normale	60-65	<1	V	40-45	—	—	—
<u>Hb S</u> Homozygote(S/S)	Syndromes drépanocytaires majeurs (prise en charge précoce dans les centres spécialisés)	6-10	N	N	200 - 600	Drépanocytes(++) Hématies en cible Anisopikilocytose Erythroblastes	0	5-20	V	80-95	—	—	—
<u>Hb S/C</u>		10-12	↓ (70-90)	N	120 - 200	Drépanocytes Hématies en cible	0	1-7**	V	50	50	—	—
<u>HbS/β+thalassémie</u>		9-12	↓ (65-95)	↓	200 - 300	Drépanocytes(rares) Hématies en cible Anisopikilocytose Microcytes (++)	1-25	5-15	>4	55-90	—	—	—
<u>HbS/ β⁰thalassémie</u>		7-11	↓ (60-80)	↓	↑	Cellules cibles Hypochromie Anisopikilocytose Microcytes (++)	0	5-15	>4	80-90	—	—	—
<u>HbC</u> Hétérozygote(A/C)	Asymptomatique	N	N	N*	N	Cellules cibles	60-70	<1	<3	—	35 - 40	—	—

V :Variable ↓ :Diminue ↑ :Augmente

* :Diminue en association avec α-thalassémie en l'absence du carence martiale(ferritine ± CRP normales)

** :Le taux d'HbF est variable doit être déterminé avec précision, car il est admis que dès qu'il dépasse 10%,il suffit à retarder la falciformation.

Annexe 3 (suite)

Tableau XXII : Caractéristiques cliniques et biologiques des différentes HbP(Suite) [10,19,27,28,33,58,61,63,70,73,74].

Statut génétique	Tableau clinique	Diagnostic Biologique											
		Numération Formule Sanguine			RET (G/l)	Frottis sanguin	Etude de l'Hémoglobine						
		Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)			HbA (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	HbS (%)	HbC (%)	HbD (%)	HbO-Arab (%)
HbC Homozygote (C/C)	Splénomégalie Syndrome anémique modéré Lithiase biliaire	9-12	↓	N	120 - 200	Cellules en cibles (50-90%)	0	<3	<3	—	>90	—	—
HbC/ β ⁰ thalassémie	Anémie hémolytique chronique modérée	modérée	↓	↓	—	Cellules en cibles (++) Microcytose	20-30	2-10	>3***	—	60-80	—	—
HbC/ β ⁰ thalassémie	Thalassémie intermédiaire	7-10	↓	↓	—	Cellules en cibles (++) Microcytose	0	2-10	>3***	—	>90	—	—
HbO-Arab hétérozygote	Asymptomatique	—	—	—	—	—	59-62	<0,5	<3	—	—	—	38-40
HbO-Arab homozygote	Peu symptomatique	↓	↓	N	↑	—	0	<5	2-3	—	—	—	95-98
HbD-Punjab hétérozygote	Asymptomatique	N ou ↓	N ou ↓	↓	—	Microcytose Hypochromie anisocytose				—	—	30 - 40	

***:HbA₂ Augmentée en dehors d'une carence martiale (ferritine +/- CRP normales).

Annexe 3 (suite)

Tableau XXII : Caractéristiques cliniques et biologiques des différentes HbP(Suite) [10,19,27,28,33,58,61,63,70,73,74].

Statut génétique	Tableau clinique	Diagnostic Biologique											
		Numération Formule Sanguine			RET (G/l)	Frottis sanguin	Etude de l'Hémoglobine						
		Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)			HbA (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	HbS (%)	HbC (%)	HbD (%)	HbO-Arab (%)
HbD-Punjab homozygote	Discrète splénomégalie	modérée	—	—	↑	Cellules en cibles Discrète microcytose	0	—	—	—	—	>95	—
HbD/ β ⁰ thalassémie	Splénomégalie Anémie hémolytique chronique modérée	↓	↓	↓	↑	Cellules en cibles Anisocytose Hypochromie	0	>10	>10	—	—	—	—
β thalassémie hétérozygote	Asymptomatique Discrète splénomégalie	N ou un peu ↓	<70	<27	N ou peu ↑	Cellules en cibles(+) Microcytose Hypochromie Pseudopolyglobulie Anisopoikilocytose(±)	80-95	2-7	4-5***	—	—	—	----
β ⁺ thalassémie homozygote	Pâleur Hépatosplénomég- alie Anomalies cranio- faciales typiques (Bosses des os du crâne, faciès mongoloïde)	<7	60-65	<26	Peu ↑ (****)	Cellules en cibles Microcytose Hypochromie Erythroblastes Anisopoikilocytose	35-68	30-60	2-5***	—	—	—	----
β ⁰ thalassémie homozygote		<7	60-65	↓	—	Microcytose Hypochromie Erythroblastes Anisopoikilocytose	0	98	3-7***	—	—	—	----

**** :Réticulocytose moins élevée que ne le voudrait le degré de l'anémie.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- **[1] Hamane I.T.** Electrophorèse de l'hémoglobine chez 616 patients vus au CNTS de Bamako. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie **2006**;83 p.
- **[2] Pr Leblouch P, Cavasana Calvo M, Gluckman E.** Succès d'un essai clinique en thérapie génique pour la β -thalassémie .Revue nature **2010**.
- **[3] Slaheddine F.**Les hémoglobinopathies en Tunisie : Revue actualisée des données épidémiologiques et moléculaires **2006** ;84(11) :687-696.
- **[4] Schmidt M.** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie **2012** ; 115 p.
- **[5] Hessissen L, Harif M.** Quelles nouveautés dans la thalassémie ? Annales de Médecine et de Thérapeutique **2010** ; 2(1) : 14 – 24.
- **[6] Labie D, Elion J.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie **2005**; 2: 220–239.
- **[7]** Arrêté de la ministre de la santé n°2598-10 relatif au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Bulletin Officiel **2010** ; 5892 : 2046-2050.
- **[8]** HYDRAGEL 7 HEMOGLOBINE Réf.4106 & HYDRAGEL 15 HEMOGLOBINE Réf .4126. Notice d'utilisation Sebia **2006** ; 10 p.
- **[9]** CAPILLARYS HEMOGLOBINE Réf .2007. Notice d'utilisation Sebia **2008**;18 p.
- **[10] Frédéric G, Micheline M.R, Neonato M.G.** Diagnostic biologique des pathologies génétiques de l'hémoglobine. Docstoc **2010**.

- [11] Ritesh S, Arpita R.D, Gaurav T. Detection of Hb variants and hemoglobinopathies in Indian population using HPLC: Report of 2600 cases. Indian journal of pathology and microbiology **2010**; 53(1): 57-62.

-
- **[12] Old J.M.** Screening and genetic diagnosis of hemoglobin disorders. Blood revue **2003**; 17:43-53.
- **[13] Dode C, Rochette J, Krishnamoorthy R.** Locus assignment of human α -globin mutations by selective amplification and direct sequencing. Br J Hematol **1990**; 76: 275-81.
- **[14] Poitras E, Houde A.** La PCR en temps réel: Principes et applications. Rev Biol Biotech **2002**; 2: 2-11.
- **[15] Forget B.G.** Molecular mechanisms of β -thalassemia. Cambridge University Press **2001**: 252-76.
- **[16] Andrade T.G, Saad S.T, Sonati M, Costa F.F.** Simple fluorescent PCR method for detection of large deletions in the beta-globin gene cluster. Am J Hematol **2003**; 72: 225-7.
- **[17] Hartevelde C.L, Voskamp A, Phylipsen M, Akkermans N, Dunnen J.T, White S.J et al.** Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassemia characterized by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. J Med Genet **2005**; 42: 922-31.
- **[18] Belhadi K.** Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. Mémoire de Magister en Biologie 2011; 89p.
- **[19] Vinatier I.** Recommandations pour la mise en oeuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Les cahiers Cerba 2009;28p.
- **[20] Elmachtani Idrissi S, El omri N , El jaoudi R , Dami A, Bouhsain S,Ouzzif Z et al.** Hémoglobinopathie O-Arab homozygote dans une famille marocaine. Immunol Biol Spec , Elsevier Masson SAS **2012** ;4p.
- **[21]** Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies.OptionBio **2010** ; 20p.
- **[22] Charif khodja M, Ghermi M, Tahri M, Bettayeb M.A, Zidour M.N.** Dosage de l'hémoglobine. République Algérienne Démocratique. Université

Djellali Liabes. Faculté de Médecine. Département de pharmacie.
Hématologie 2009.

- **[23] Gulbis B, Cotton F, Vertongen F.** Hémoglobines anormales rares. EMC-Hématologie **2004**: 106–114.
- **[24] Wajcman H.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie **2005**; 2(3) :145-157.
- **[25] Zidani-Zertal S.** Déterminants génétiques de l'expression d'hémoglobine fœtale. Thèse de Doctorat. Biologie cellulaire et moléculaire **2002**.
- **[26] Kaplan J.C, Delpech M.** Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3ème édition **2007** : 379 - 393.
- **[27] Bain B.J.** Haemoglobinopathy diagnosis. Oxford :Blackwell Publishing 2nd edition **2006** ; 313 p.
- **[28] Wajcman H.** Hémoglobines et hémoglobinopathies. Disponible sur : http://rbc.gs-im3.fr/DATA/VFHW_CD/VFMenu1.html
- **[29] Bonello P.N, Badens.C.** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie.Revue méditerranéenne de génétique humaine **2010** :1-10.
- **[30] Weatherall D.J, Clegg J.B.** The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Science, Oxford **2001**.
- **[31] Diop S , Mokono S.O , Nidaye M , Touré Fall A.O, Thiam D, Diakhaté L.**La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans. La revue de médecine interne **2003** :711-715.
- **[32] Elira D.A , Ngolet O.N, Atipo Tsiba F.O, Malanda F,Koko I, De Montalembret M.**Evaluation de la transfusion sanguine chez 112 patients drépanocytaires homozygote au CHU de Brazzaville.Transfusion clinique et biologique **2009** :464-470.
 - **[33]** Drépanocytose et autres hémoglobinopathies.OMS **2011**; Aide mémoire N° 308.
 - **[34]** Drépanocytose. Biologie Médicale **2011**.

- **[35] Benkiran Agoumi N.** Les hémoglobinopathies au Maroc. Lettre à la rédaction, archive de pédiatrie **2003** :648-657.

- **[36] Balgir R. S, Mishra R. K, Murmu B.** Clinical and Hematological Profile of Hemoglobinopathies in Two Tribal Communities of Sundargarh District in Orissa, India. *Int J Hum Genet* **2003** ; 3(4): 209-216
- **[37] Berthet S, Monpoux F, Berard E, Sarles J, Badens C.**Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Nice : bilan de 8 dernières années. *Archives de pédiatrie* **2010** ;17 :1652-1656.
- **[38] DIAGNE I, SIGNATE-SY H, CAMARA B , SARR M,BA M, KUAKUVI N et al.** Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : Expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. *Med Trop* **2003**; 63 : 513-520.
- **[39] Kafando E, Savadogo B, Ayéroué J, Nacoulma E, Vertongen F, Ferster A et al.** Les syndromes drépanocytaires majeurs : Une enquête anonyme auprès du corps médical au Burkina Faso. *Med Trop* **2008** ; 68 : 241-246.
- **[40] Lahlou H.** La drépanocytose au Maroc à travers l'activité du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina-Rabat.Thèse de Doctorat en Médecine **2003** ; 124p.
- **[41] Kéclard L, Romana M, Saint-Martin C.** Epidémiologie des gènes globines dans le bassin caribéen in la drépanocytose, regards croisés sur une maladie orpheline(Dir. Lainé A), éditions Khartala **2004** : 75-94.
- **[42] Weatherall DJ, Clergg JB.** Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization* **2001**; 79: 704-12.
- **[43] Thiollier AF,Bellony M.**La drépanocytose. *Cahier de la péricultrice* **2009** ;45 :22-24.
- **[44] Schmuggea M, Speera O , Ozsahinb A, Martin G.** La drépanocytose en Suisse. *Forum Med Suisse* **2008**;8(33):582–586.

- **[45] Bradakjimichan J.**Dépistage néonatal de la drépanocytose en France.Médecine thérapeutique pédiatrie**2008** ;11 :5-8.

- **[46]** Organisation Mondiale de la Santé. Répartition mondiale du paludisme,2009,http://www.who.int/malaria/publications/country_profiles/2009/en/index.html.
- **[47] TCHAMAGO C.** Dépistage néonatal de la drépanocytose au Sénégal : Etude préliminaire au sein de deux maternités de Dakar. Thèse de Doctorat en Médecine **2006** ;175p.
- **[48] Gernet S.** Perception et représentations de la drépanocytose : Enquête auprès de 26 familles suivies au CHU de bordeaux. Thèse de Doctorat en Médecine **2010** ;123p.
- **[49] Bardakdjian J, Wajcman H.** Epidemiologie of Sickle cell anemia. Rev Prat **2004**;54: 1531-1533.
- **[50] Gulbis B, Ferster A, Vertongen F .** Hemoglobinopathies in Belgium. Belgian Journal of Hematology **2010** ;7p.
- **[51] Pareira MM,Corrons JL.** Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. J Clin Pathol **2009**; 62(1):22-5.
- **[52] Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F .** Newborn screening for haemoglobinopathies: The Brussels experience.J Med Screen **1999**;6:11-5.
- **[53] Yameogo P :** CERBA ; université de Ouagadougou (UFR-SVT) ; DEA en Biotechnologie **2009** ;27 p.
- **[54] Redelsperger M, Bardakdjian J, Neonato MG, Girot R.** Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. In : Girot R. Bégué P, Galactéros F, editors. La drépanocytose. Paris : John Libbey : **2003** :13-29.
- **[55] Dhananjay K. [b1] PASCAL Hematologie(Montrouge)2009,** 15(6) :446-457.
- **[56] La drépanocytose.** Encyclopédie Orphanet Grand Public **2011**;26p
- **[57] Kiryluc K,Jadoon A,Gupta M,Radhakrish J.**Sickle cell trait and gross hematuria.Kidney Int 2007 ;71 :706-710.
- **[58] Lionnet F, Stankovic K, Girot R .**Drépanocytose de l'adulte, EMC-Hématologie**2006** ;20p.

- **[59] Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR.** Elderly survivors with homozygous Sickle cell disease. *N Engl J Med* **2007**; 356:642-645.
- **[60] Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiol A, Cucinotta E.** Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease : Early or delayed cholecystectomy. *Ann surg* **2007**; 245:126-135.
- **[61] Aubry P, Gaüzer B.** Hémoglobinopathies actualités 2012. *Médecine tropicale* **2012** ;12p.
- **[62] Rees D, Williams TN, Gladwin MT.** Sickle-cell disease. *Lancet* **2010**;376:2018-2049.
- **[63] Lionnet F, Stankovic K, Girot R .** Drépanocytose de l'adulte, EMC-Hématologie **2009** .
- **[64] Gimoum M, Wexler Z, Rachmil Witz E.** Juvenile leg ulceration in beta-thalassemia major and intermediaire. *Plst reconser surg* **1982**;69:320-323.
- **[65] Ouzzif Z ,Errifi A, El Annaz H, Benkirane M, El kabbaj S.** La drépanocytose homozygote: L'histoire d'une famille. *Ann boil clin* **2007**;65(1):117-128.
- **[66] Nagara M, Albat-suviet C, Simeon D, Fontvielle F, Faucher G.** L'hémoglobinoase C homozygote: A propos d'un cas de découverte fortuite. *EMC-Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2009**;24:210-216 .
- **[67] Agouzal M, Quyou A, Benchekroun K , Khattab M.** Aspect épidémiologique et économique des traitement chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. *Rev Med Brux* **2010** ;9p.
- **[68] Agouti I, Badens C, Aboyoub A, Levey N , Bennani M.** Molecular Basis of β -Thalassemia in Morocco: Possible Origins of the Molecular Heterogeneity. *Genetic Testing* **2008** ;12 :563-568.
- **[69] AGOUZAL M.** Contribution à l'étude du profil épidémiologique de la bêta-thalassémie majeure au nord-ouest du Maroc et du traitement chélateur de fer. Thèse de Doctorat National **2009** ;108 p.
- **[70] La Bêta-thalassémie.** Encyclopédie Orphanet Grand Public **2008**;16p.

- **[71] Al-Allawi NA, Al-Dousky A.** Frequency of haemoglobinopathies at premarital health screening in Dohuk, Iraq: implications for a regional prevention programme. *Eastern Mediterranean Health Journal ,la Revue de Santé de la Méditerranée orientale* **2010** ;16(4).
- **[72] Danilo C.** Mariage : ces marocains consanguins. *La gazette du Maroc* **2009** ; 611.
- **[73] De Montalembert M.** Syndrome thalassémique. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* **2006** ;8p.
- **[74] Couprie N.** Les hémoglobinopathies. *Laboratoire Marcel Merieux-Hématologie Spécialisée* **2000**;28p.
- **[75] El Maataoui A,Ouzzif Z.** L'hémoglobine C/O-Arab:L'histoire d'une famille.*Pathol Biol* **2011**;2p.
- **[76] Sangare A,Sangoro I,Meite M,Ambofo Y,Sopie Va,Segbina A et al.**Hémoglobine O-Arab en Côte d'ivoire et en Afrique de l'Ouest.*Med Trop* **1992**;52(2):163-170.
- **[77] Vella F, Lehmann H.** L'hémoglobine D Punjab (D Los Angeles). *J Med Genet* **1974**; 11(4): 341-348.
- **[78] Desai D.V, Dhanani H, Shah M, Dayal N, Kapoor A, Yeluri S.V.** Homozygous Hemoglobin D Disease: A Case Report . *The Internet Journal of Pathology* **2004**; 3(1).
- **[79] Stéphanie H, David M.** In *Hématologie* **2010**.
- **[80]Pr Christian B.**Maladie de VAQUEZ. *Service d'Hématologie - Hôpital Bretonneau – CHU TOURS* **2008**.
- **[81] Koduri PR, Agbemadzo B, Nathan S.** Hemoglobin SC disease revisited: clinical study of 106 adults. *Am J Hematol* **2001**; 68:298-300.
- **[82] Redelsperger M, Bardakdjian Michau J, Neonato MG, Girot R.** Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. In : *Girot R. Bégué P, Galactéros F, editors. La drépanocytose. Paris : John Libbey* :**2003**:13-29.

- **[83] Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH.**The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood* 2003;17:167-78.

- **[84] Aubry P, Gaüzier B.** Hémoglobinopathies actualités 2010. Médecine tropicale **2010** ;12p.
- **[85] Srinivas U, Pati H.P, Saxena R.** Hemoglobin D-Punjab syndromes in India: a single center experience on cation-exchange high performance liquid chromatography. Hematology **2010**; 15(3): 178-81.
- **[86] Aguilar-Martinez P, Badens C, Nathalie Bonello P, Cadet E, Couque N, Ducrocq R et al.** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Ann Biol Clin **2010** ; 68 (4) : 455-64.
- **[87] Giambona A, Passarello C, Renda D, Maggio A.** The significance of the hemoglobin A2 value in screening for hemoglobinopathies. Clin Biochem **2009**; 42 : 1786-96.
- **[88] Hartwell SK, Srisawang B, Kongtawelert P, Christian GD, Grudpan K.** Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. Talanta **2005** ; 65 : 1149-61.



Résumé

Titre : Les hémoglobinopathies : Contribution du laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV à l'étude épidémiologique, clinique et biologique des cas répertoriés sur une période de 12 années.

Mots clés : Hémoglobinopathies, thalassémies, drépanocytose, étude de l'hémoglobine

Auteur : Nadia OU-KHEDA

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction

Les hémoglobinopathies sont définies par la présence d'anomalies qualitatives générant des variants de l'hémoglobine et/ou quantitatives à l'origine de thalassémie.

L'objectif de ce travail est de mettre la lumière sur les cas d'hémoglobinopathies colligés, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques et discuter leurs tableaux cliniques et biologiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 172 cas d'hémoglobinopathies colligés au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV durant une période de 12 ans. Une fiche d'exploitation est renseignée (données démographiques, renseignements cliniques, résultats des explorations biologiques). L'étude de l'Hb a inclus des examens biochimiques (électrophorèse de l'Hb aux pH acide et alcalin, CLHP, bilan martial) et hématologiques.

Résultats

➤ Sur le plan épidémiologique :

- La population étudiée inclut 86 hommes et 86 femmes, d'âge moyen de 30.23 ± 18.06 ans. Au moment du diagnostic, l'âge varie entre 2 et 65 ans ;
- La région du Gharb-Cherarda-Beni Hssen et celle de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër semblent les plus touchées ;
- La drépanocytose (47%), l'hémoglobinoase C (20%) et la β -thalassémie (23.25%) sont prédominantes,
- La forme hétérozygote est la plus reportée.

➤ Sur le plan clinique, les anomalies biologiques, la splénomégalie et le syndrome anémique sont fréquents (74% des cas).

➤ Sur le plan biologique :

- L'anémie hémolytique est majoritairement objectivée.
- Les examens biochimiques concourent indéniablement au diagnostic et révèlent des profils divers et variés d'un groupe étiologique à un autre.

Discussion/ Conclusion

Les résultats de la présente étude concordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature.

Abstract

Title : Hemoglobinopathies : Contribution of the laboratory of biochemistry and toxicology of the MHIMV to the epidemiological, clinical and biological study of the cases listed over a period of 12 years.

Keywords : Hemoglobinopathies, thalassemia, Sickle Cell Disease, study of hemoglobin

Author: Nadia OU-KHEDA

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction

Hemoglobinopathies are defined by the presence of qualitative abnormalities generating abnormal hemoglobin or hemoglobin variants and / or quantitative origin of thalassemia.

The objective of this study, is to shed light on the cases of hemoglobinopathies collected , to study their epidemiological characteristics and discuss their clinical and biological profiles .

Materials and Methods

This is a retrospective descriptive study on 172 cases of hemoglobinopathies collected in the laboratory of biochemistry and toxicology of the MHIMV Rabat , during a period of 12 years. A form of exploitation is filled (demographics data, clinical informations, results of biological explorations). The study of hemoglobin included biochemical (hemoglobin electrophoresis at acid pH and alkaline) and hematological tests.

Results

- At the epidemiological level
 - The study population includes **86** men and **86** women, mean age **30.23±18.0** years, the age at diagnosis is between **2** and **65** years.
 - The region of Gharb-Cherarda –Beni Hssen and the Rabat-Salé-Zemmour-Zaër seem most affected.
 - Sickle Cell Disease (**47%**), hemoglobin C (**20%**) and β -thalassemia (**23.25%**) are the predominant .
 - The heterozygous form is the most encountered.
- At the clinical level, the biological abnormalities, splenomegaly and the anemic syndrome are frequent (**74%** of cases).
- At the biological level:
 - The hemolytic anemia is largely objectified;
 - The biochemical tests contribute to the diagnosis and reveal a various and varied profiles of an etiological group to another.

Discussion and conclusion

The results of the present study are consistent, in most cases with the literature data.

ملخص

العنوان: أمراض الخضاب الدموي : مساهمة مختبر الكيمياء الإحيائية و علم السموم بالمستشفى العسكري محمد الخامس ,في الدراسة الوبائية ,السريية و البيولوجية لحالات تم تسجيلها على مدى 12 عاما.

الكلمات الأساسية: أمراض الخضاب الدموي , داء الخلية المنجلية ,الثلا سيميا, دراسة الخضاب الدموي

المقرر: الأستاذة زهرة أوزيف

من طرف: نادية اخذا

مقدمة

يتم تعريف أمراض الخضاب الدموي بوجود تشوهات نوعية تنتج عنها متغيرات الخضاب الدموي و/او تشوهات كمية مسببة لثلا سيميا.

الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على حالات أمراض الخضاب الدموي اللتي تم تسجيلها , دراسة ومناقشة خصائصها الوبائية , السريية و البيولوجية .

الآليات و الأساليب

تعتبر هذه الدراسة استعادية وصفية , غطت 172 حالة من أمراض الخضاب الدموي و اللتي تم جمعها بمختبر الكيمياء الإحيائية و علم السموم بالمستشفى العسكري محمد الخامس في مدة 12 عاما, تم في هذه الدراسة استغلال بعض المعطيات (البيانات الديمغرافية ,المعلومات السريية ونتائج الفحوصات البيولوجية) . شملت دراسة الخضاب الدموي اختبارات بيوكيميائية (الهجرة الكهربائية في أوساط حمضية و قاعدية , الكروماتوغرافي و حالة الحديد في الدم) و اخرى دموية.

النتائج

- على المستوى الوبائي

- + تضم سلسلتا 86 رجلا و 86 امرأة ، متوسط أعمارهم 30.23 سنة . تتراوح الأعمار عند التشخيص بين 2 و 65 سنة .
- + تعتبر منطقة الغرب-شرا ردة-بني حسن و منطقة الرباط-سلا-زمور- زعير الاكثر تضررا .
- + يعد داء الخلية المنجلية(47%) , داء الخضاب الدموي نوع C(20%) و البيطا ثلا سيميا(23.25%) الاكثر انتشارا .

+ اكثر الحالات المسجلة هي حالات المتخالف

- على المستوى السريي , فإن الشذوذات البيولوجية ,تضخم الطحال و اعراض فقر الدم تمثل الغالبية (74%) .

- على المستوى البيولوجي :

- + فقر الدم الانحلا لي هو الاكثر تجسيدا ,
- + الفحوصات البيوكيميائية تساهم بشكل كبير في التشخيص و الكشف عن مختلف اشكال المرض من مجموعة الى اخرى .

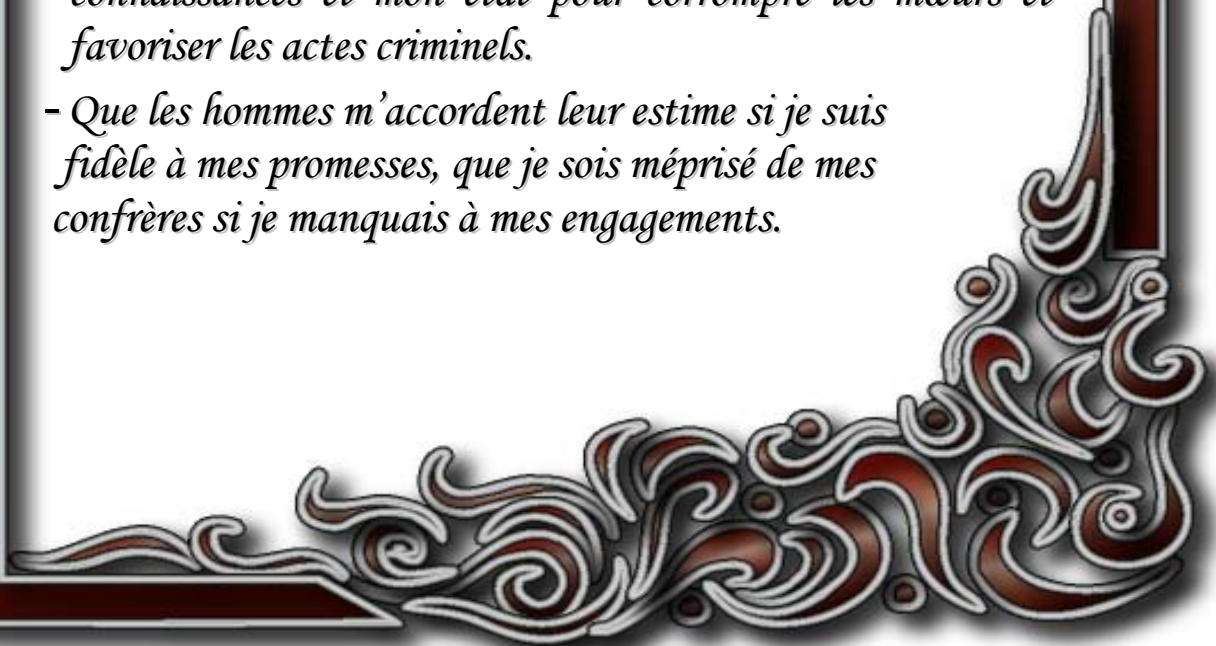
المناقشة و الخاتمة

نتائج هذه الدراسة تتوافق مع المعطيات الأدبية.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"



**أمراض الخضاب الدموي : مساهمة مختبر الكيمياء الاحيائية
و علم السموم بالمستشفى العسكري محمد الخامس ,في الدراسة
الوراثية ,السريرية و البيولوجية لحالات تم تسجيلها على مدى
12 عاما.**

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....

الآنسة : نادية اخذا

**داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي
المزدادة في: 18 غشت 1985 بالريش**

الطلبات الأساسية: أمراض الخضاب الدموي , داء الخلية المنجلية , الثلاسيميا , دراسة
الخضاب الدموي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : لعياشي الشبراوي
أستاذ في الكيمياء الاحيائية
الهيبة: زهرة أوزيف
مشرفة

أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية
الهيبة : عبد القادر بلمكي
أستاذ مبرز في علم الدم
السيدة: سناء بوحسين
أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية
الهيبة : كمال دغمي
أستاذ مبرز في علم الدم السريري
السيد: عبد الله دامي
أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

أعضاء