



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 113

Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital Avicenne

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/05/2018

PAR

Mlle. **Radia LAANAÏT**

Née Le 29 Février 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hémoglobinopathies – Etude de l'hémoglobine – Electrophorèse capillaire

JURY

Mr. **M. CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mme. **S. CHELLAK**

Professeur de Biochimie-chimie

RAPPORTEUR

Mr. **A. BOUKHIRA**

Professeur de Biochimie-chimie

Mr. **M. AIT AMEUR**

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

} JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني تبنت إليك و إني من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

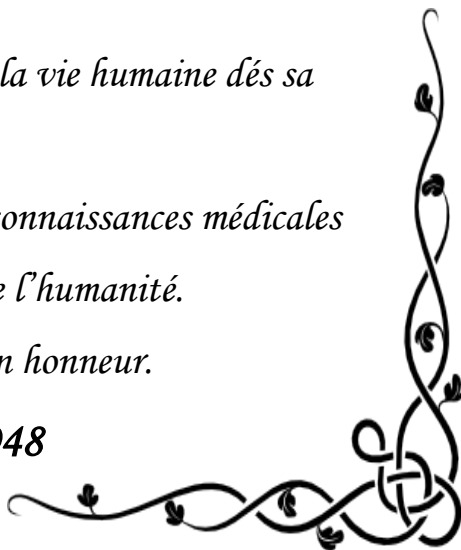
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto– rhino– laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato– orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino– laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio–Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A Allah

*Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu
et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde,
Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie.
Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage
de ma reconnaissance et de ma foi.*

A mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A mes chers frères Reda, Ismaïl et Othmane

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A Mon cher grand père paternel

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour, le respect et la reconnaissance sincères que j'ai pour vous. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mon grand père maternel,

Et mes grands-mères

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A tous mes oncles et tantes

Pour votre soutien inconditionnel et votre affection. Votre amour de tous les instants .En témoignage à mon attachement et ma gratitude. Pour tous les moments partagés, pour le bonheur et la complicité. Je vous dédie ce travail, la prunelle de mes yeux.

A toute la famille LAANAIT

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A toutes mes chères amies

Pour les moments inoubliables qu'on a passé ensemble, à nos éclats de rire, à nos moments de réussite, et d'échec, ensemble on a cheminé dans cette faculté, nous avons bravé ensemble les difficultés et nous nous sommes toujours soutenues, merci pour tous ses merveilleux souvenirs de jeune fille, merci d'être de vrais amies pour moi, merci de m'avoir largement encouragé, merci à Dieu d'avoir croisé nos chemins, vous avez coloré cette ville à mes yeux, je prie le tout puissant de m'aider pour préserver cette fraternité et cet amour aussi longtemps que possible.

A toute ma promotion 2010-2011

Un GRAND merci, recevez par ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

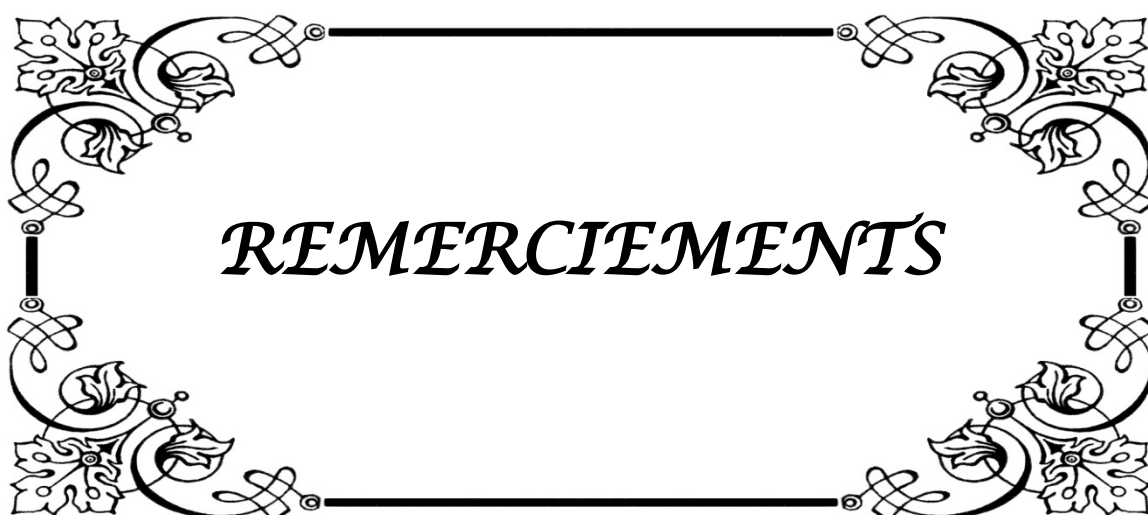
*A la FMPM, et mes professeurs de la FMPM,
Merci d'être aussi dévoués dans notre formation, je vous dois mes
connaissances et mon avenir,
merci à vous.*

*A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle
jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce
travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien être physique,
psychique et social.*

A TOUS LES PATIENTS QUI ME SERONT CONFIES
J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance.
Que Dieu nous aide à surmonter vos peines.
Que Dieu soit avec nous tous.



*À notre maître et président de thèse, Pr. M. CHAKOUR
Professeur d'Hématologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant aimablement la
présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles ainsi que votre
bienveillance et votre simplicité nous servent d'exemple. Veuillez
accepter dans ce travail l'expression du grand respect que nous vous
témoignons.*

*À notre maître et rapporteur de thèse, Pr. S. CHELLAK,
Professeur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

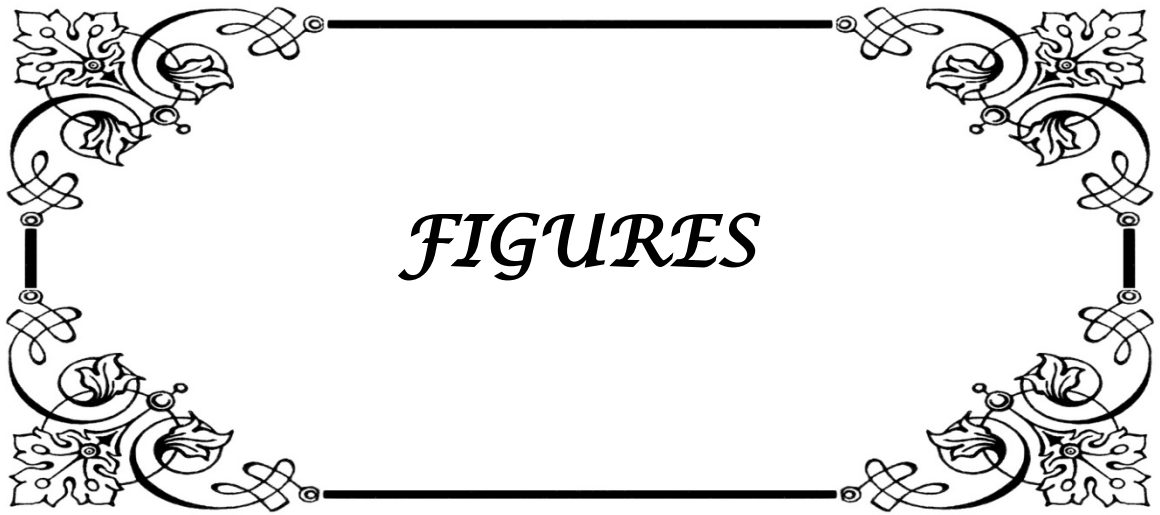
*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce
travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le
réconfort que vous nous avez apporté lors de notre passage au service
ainsi que lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles
et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur,
l'expression de notre profonde gratitude.*

*À notre maître et juge de thèse, Pr. A. BOUKHIRA
Professeur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la
profonde estime que nous portons à votre personne. Veuillez accepter,
Professeur, l'expression de nos remerciements les plus distingués.*

*À notre maître et juge de thèse, Pr. M. AIT AMEUR
Professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

*Vous nous faites un grand honneur de juger cette thèse. L'ampleur de vos
connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité
notre admiration. Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail
l'expression de notre estime et de notre considération.*

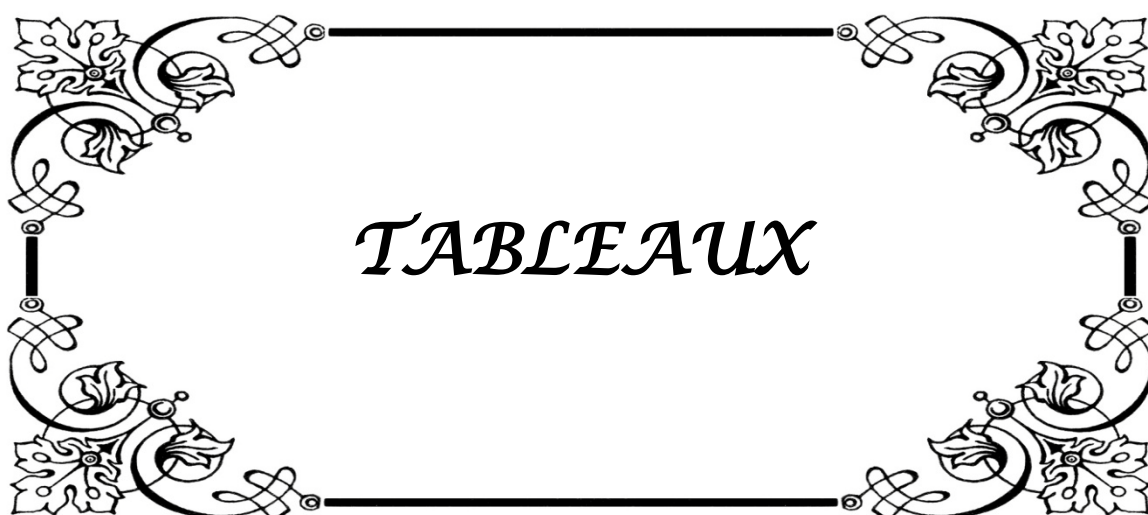


Liste des figures

- Figure 1** : schéma d'un instrument d'électrophorèse capillaire.
- Figure 2** : Système d'électrophorèse capillaire Minicap® (Sebia) et son carrousel à 28 positions.
- Figure 3** : Profil électrophorétique d'un sang normal chez un adulte (A) et chez un bébé de 3mois (B).
- Figure 4** : Profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb C (A) et d'un sang avec variant Hb S (B).
- Figure 5** : Profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb D-Punjab (A) et d'un sang avec variant Hb E (B).
- Figure 6** : Profil électrophorétique d'un sang bêta-thalassémique.
- Figure 7** : Profil électrophorétique d'un sang de bébé avec Hb Bart's (A) et d'un sang avec Hb H (B).
- Figure 8** : Schéma simplifié de la chromatographie.
- Figure 9** : Profil chromatographique d'un sang normal chez un nouveau né (A) et chez un adulte normal (B).
- Figure 10** : Aspects de frottis sanguin montrant des drépanocytes (A) et des cellules en cible (B).
- Figure 11** : Répartition des différents types des hémoglobinopathies dans notre étude.
- Figure 12** : Répartition étiologique génotypique des cas d'hémoglobinopathie.
- Figure 13** : Répartition des patients selon les années.
- Figure 14** : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.
- Figure 15** : Répartition des patients β -thalassémiques selon l'âge du diagnostic.
- Figure 16** : Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge du diagnostic.
- Figure 17** : Répartition des patients atteints d'hémoglobinoase C selon l'âge du diagnostic.
- Figure 18** : Répartition de la population étudiée selon le sexe.
- Figure 19** : Répartition des cas selon l'origine géographique.
- Figure 20** : Répartition des antécédents et des circonstances de découverte.
- Figure 21** : Les différentes manifestations cliniques trouvées chez la population étudiée.

- Figure 22** : Répartitions des manifestations cliniques selon les groupes étiologiques.
- Figure 23** : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.
- Figure 24** : Les différents aspects des frottis sanguins chez les patients colligés.
- Figure 25** : Profil électrophorétique d'une β -thalassémie hétérozygote chez un patient de notre série.
- Figure 26** : Profil électrophorétique d'une HbP S/S chez un patient de notre série.
- Figure 27** : Profil électrophorétique d'une HbP A/S chez un patient de notre série.
- Figure 28** : Profil électrophorétiques d'une HbP S/C chez un patient de notre série.
- Figure 29** : Profil électrophorétique d'une HbP C/C chez un patient de notre série.
- Figure 30** : Profil électrophorétique d'une HbP A/C chez un patient de notre série.
- Figure 31** : Profil électrophorétique d'une HbP O-arabe hétérozygote chez des patients de notre série
- Figure 32** : représentation de la molécule d'hémoglobine.
- Figure 33** : Structure de l'hème de l'hémoglobine (protoporphyrine IX).
- Figure 34** : Forme T et forme R de l'hémoglobine.
- Figure 35** : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.
- Figure 36** : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine.
- Figure 37** : Les gènes embryonnaires du groupe α .
- Figure 38** : Les gènes embryonnaires du groupe β .
- Figure 39** : Expression des gènes de globine au cours du développement ontogénique
- Figure 40** : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies
- Figure 41** : illustration de la transmission autosomique récessive.
- Figure 42** : topographie des mutations sur le tétramère de globine.
- Figure 43** : distribution globale des mutations des α -thalassémies.
- Figure 44** : Principales mutations β -thalassémiques dans le bassin méditerranéen (A) et en Asie de Sud-est (B)
- Figure 45** : *Profils électrophorétiques de l'Hb chez les sujets β -thalassémiques hétérozygotes (A) et homozygotes (B).*
- Figure 46** : Distribution historique et contemporaine de la drépanocytose. (2010).

- Figure 47** : Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage (B) [68] et au microscope optique (A) sur frottis sanguin.
- Figure 48** : Profil de drépanocytose homozygote (C) et hétérozygote (A) en CLHP et en ECAP chez des patients adultes.
- Figure 49** : Physiopathologie de la drépanocytose.
- Figure 50** : Distribution globale des enquêtes sur l'Hb C.
- Figure 51** : Frottis sanguin d'un cas d'Hb C homozygote avec nombreuses hématies cibles et microsphérocytes
- Figure 52** : Profil Hb C hétérozygote (A/C) en CLHP et en ECAP chez un adulte.
- Figure 53** : Profil HbE hétérozygote (A/E) en CLHP et en ECAP chez un adulte.
- Figure 54** : Profil HbD–Punjab hétérozygote (A/D–Punjab) en CLHP et en ECAP chez un adulte.
- Figure 55** : Profil HbO–arab hétérozygote (A/O–arabe) en CLHP et en ECAP chez un adulte.



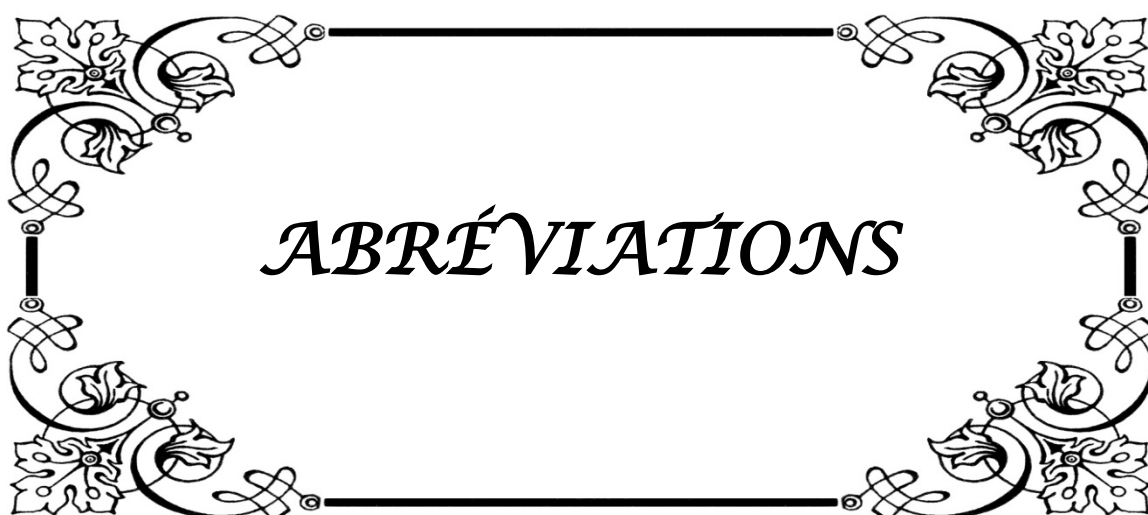
Liste des tableaux

Tableau I	: Valeurs de référence de l'électrophorèse de l'Hb chez l'adulte et le nouveau né.
Tableau II	: Valeurs de référence de la numération globulaire et des paramètres érythrocytaires.
Tableau III	: Répartition génotypique des cas d'hémoglobinopathie de la présente étude.
Tableau IV	: Répartition des patients selon les années.
Tableau V	: Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.
Tableau VI	: Répartition des patients β -thalassémiques selon l'âge du diagnostic.
Tableau VII	: Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge du diagnostic.
Tableau VIII	: Répartition des patients atteints d'hémoglobinoase C selon l'âge du diagnostic.
Tableau IX	: Comparaison des âges de diagnostic selon les différentes étiologies.
Tableau X	: Répartition des cas selon le sexe dans les différents types d'hémoglobinopathie colligés.
Tableau XI	: Répartition des cas selon leurs origines géographiques.
Tableau XII	: Répartition des cas selon l'origine géographique dans les différents types d'hémoglobinopathie colligés.
Tableau XIII	: Répartitions des manifestations cliniques selon les groupes étiologiques.
Tableau XIV	: Les intervalles d'hémoglobine dosée chez nos patients.
Tableau XV	: Les différents aspects de l'héogramme trouvés chez nos patients.
Tableau XVI	: <i>Résultats des paramètres hématologiques chez les β-thalassémiques hétérozygotes.</i>
Tableau XVII	: <i>Résultats des paramètres hématologiques chez les cas de drépanocytose.</i>
Tableau XVIII	: <i>Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinoase C.</i>
Tableau XIX	: <i>Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinoase O-arabe.</i>

Tableau XX	: Moyennes de ferritinémie chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.
Tableau XXI	: Valeurs des LDH chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.
Tableau XXII	: Valeurs de la bilirubine libre chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.
Tableau XXIII	: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.
Tableau XXIV	: Moyennes de ferritinémie chez les patients drépanocytaires.
Tableau XXV	: Moyennes des LDH chez les patients drépanocytaires.
Tableau XXVI	: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients porteurs du variant S.
Tableau XXVII	: Moyennes de ferritinémie chez les patients atteints d'hémoglobinoase C.
Tableau XXVIII	: Moyennes des LDH chez les patients atteints d'hémoglobinoase C.
Tableau XXIX	: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients atteints d'hémoglobinoase C.
Tableau XXX	: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients atteints d'hémoglobinoase O-arabe.
Tableau XXXI	: Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie.
Tableau XXXII	: Caractéristiques clinico-biologiques des α -thalassémies.
Tableau XXXIII	: la classification schématique des trois formes de bêta-thalassémie.
Tableau XXXIV	: Les principaux variants de l'hémoglobine et leurs caractéristiques clinico-biologiques
Tableau XXXV	: Répartition des cas en fonction du type de l'HbP dans les différentes séries étudiées
Tableau XXXVI	: Répartition des hémoglobinopathies dans les différentes séries.
Tableau XXXVII	: Distribution des HbP selon l'âge du diagnostic dans les différentes séries de la littérature :
Tableau XXXVIII	: Distribution des HbP selon le sexe dans les différentes séries de la littérature
Tableau XXXIX	: Distribution géographique des HbP selon la littérature.
Tableau XL	: Les signes cliniques des cas d'HbP dans les différentes séries

Tableau XLI	: Répartition de l'âge moyen au diagnostic des patients β -thalassémiques dans les différentes séries.
Tableau XLII	: Répartition des patients Bêta thalassémiques selon le sexe dans les différentes études.
Tableau XLIII	: Répartition des patients drépanocytaires selon les tranches d'âge dans les différentes séries.
Tableau XLIV	: Répartition des patients drépanocytaires selon le sexe dans les différentes études.
Tableau XLV	: Répartition des cas d'hémoglobinose C selon les tranches d'âge dans les différentes séries.
Tableau XLVI	: Répartition des cas d'hémoglobinose C selon le sexe dans les différentes études.
Tableau XLVII	: les manifestations cliniques chez les homozygotes C/C dans les différentes séries.
Tableau XLVIII	: Comparaison des paramètres hématologiques chez les β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau XLIX	: La concentration plasmatique en ferritine chez les β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau L	: Les profils électrophorétiques des β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau LI	: Comparaison des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau LII	: Les profils électrophorétiques des drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau LIII	: Comparaison des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries.
Tableau LIV	: Les profils électrophorétiques des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries.

Tableau LV	: Les profils électrophorétiques des hétérozygotes composites S/C dans les différentes séries.
Tableau LV	I: Comparaison des paramètres hématologiques chez les patients phénotypes A/C dans les différentes séries.
Tableau LVII	: Les profils électrophorétiques des hétérozygotes A/C dans les différentes séries.
Tableau LVIII	: Comparaison des paramètres hématologiques chez les homozygotes C/C dans les différentes séries.
Tableau LIX	: Les profils électrophorétique des homozygotes C/C dans les différentes séries.
Tableau LX	: Comparaison des paramètres hématologiques des patients O-arabe hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau LXI	: Les profils électrophorétique chez les patients O-arabe hétérozygotes dans les différentes séries.
Tableau LXII	: Les différentes zones de migration des variants de l'hémoglobine.
Tableau LXIII	: Les principaux variants de l'hémoglobine et leurs caractéristiques clinico-biologiques.



ABRÉVIATIONS

Liste des abreviations :

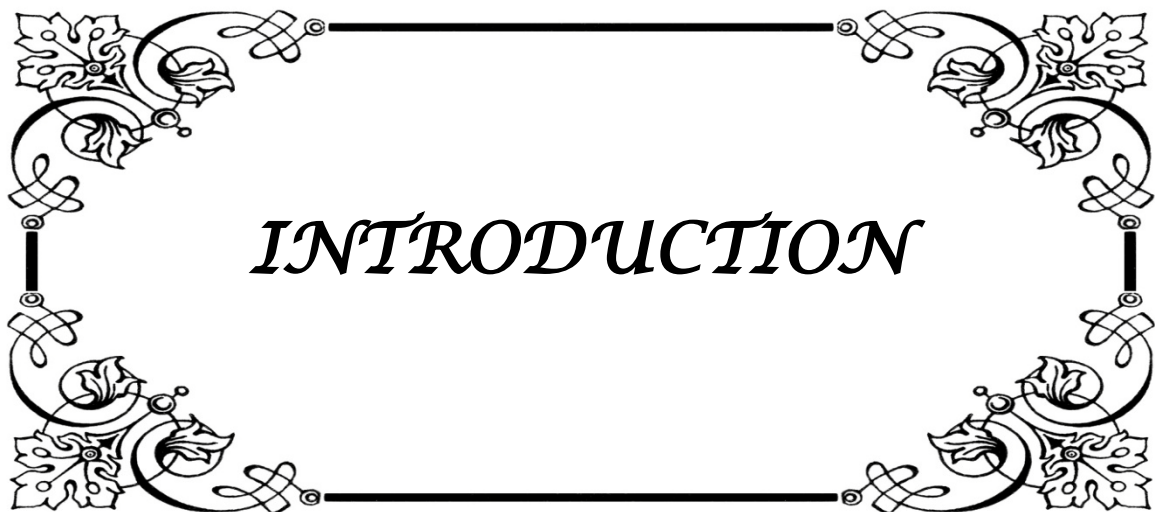
2,3-DPG	: 2,3-diphosphoglycérate
β-thal	: bêta-thalassémie
α-thal	: alpha-thalassémie
A/C	: hémoglobinoase C hétérozygote
ADN	: acide Désoxyribonucléique
Ala	: alanine
ARNm	: acide ribonucléique messenger
A/S	: drépanocytose hétérozygote
A/O	: hétérozygote O-arabe
C/C	: hémoglobinoase C homozygote
CHLP	: la Chromatographie en phase Liquide à Haute performance
CVO	: crise vaso-occlusive
ECAP	: électrophorèse capillaire
EDTA	: acide éthylène diamine tétra-acétique
Fl	: femtolitres
g/dl	: gramme / Décilitre
G/L	: Giga / Litre
Glu	: acide glutamique
GR	: globule rouge
Hb	: hémoglobine
Hb A	: hémoglobine A
Hb A2	: hémoglobine A2
Hb C	: hémoglobine C
Hb D	: hémoglobine D
Hb E	: hémoglobine E
Hb F	: hémoglobine fœtale
Hb O-Arabe	: hémoglobine O-Arabe

HbP	: hémoglobinopathie
Hb S	: hémoglobine S
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
LDH	: Lactate déshydrogénase
O.M.S	: Organisation Mondiale de la Santé
PHHF	: persistance héréditaire de l'Hémoglobine F
pCO2	: la pression partielle en dioxyde de carbone
Pg	: picogrammes
SDM	: syndrome drépanocytaire majeur
TCMH	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TF	: transfusion sanguine
TI	: thalassémie intermédiaire
Val	: valine
VGM	: volume globulaire moyen



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. PATIENTS	5
1. Caractéristiques de l'étude	5
2. Critères d'inclusion et critère d'exclusion	5
3. Recueil des informations	6
II. METHODES	6
1. Circonstances d'étude de l'Hb	6
2. Phase pré analytique	7
3. Phase analytique	8
4. Phase post-analytique	20
RÉSULTATS	21
I. Résultats de l'étude de l'hémoglobine par électrophorèse capillaire	22
II. Aspects épidémiologiques	24
1. Répartition selon la fréquence	24
2. Répartition selon l'âge du diagnostic	25
3. Répartition selon le sexe	28
4. Répartition selon l'origine géographique	29
III. Aspects cliniques	31
1. Antécédents et circonstances de découverte	31
2. Manifestations cliniques	32
IV. Aspects biologiques	33
1. Paramètres du bilan hématologique	33
2. Paramètres du bilan biochimique	39
DISCUSSION	51
I. Rappel bibliographique	52
1. La Molécule de l'Hémoglobine	52
2. Les hémoglobinopathies	60
II. DISCUSSION	80
1. Répartition des hémoglobinopathies	80
2. Aspects épidémiologiques	81
3. Aspects cliniques	85
4. En fonction du diagnostic étiologique	87
5. Aspects biologiques	96
CONCLUSION	114
ANNEXES	117
RÉSUMÉS	122
BIBLIOGRAPHIE	126



INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont reconnues comme des anomalies d'origine héréditaires, transmises selon le mode autosomique récessif et touchent la partie protéique de l'hémoglobine (Hb) [1].

De part leur grande fréquence et leur gravité potentielle, ces affections représentent un important problème de santé publique dans le monde. Selon les données de l'organisation mondiale de la santé 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions du monde jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine [2]. Ces pathologies sont surtout répandues dans les régions tropicales et se sont étendues à la majorité des pays en raison des différents flux migratoires observés ces dernières décennies [3].

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste inconnue. L'OMS estime le taux des porteurs au Maroc à 6,5%. Une étude publiée sur la prévalence de la thalassémie en milieu hospitalier dans la région nord du Maroc semble montrer que le Gharb est la région la plus touchée [4].

A ce jour, plus de 900 variants de l'hémoglobine sont dénombrés, auxquels s'ajoutent les thalassémies [5]. L'identification précise des hémoglobines anormales, maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde, fait appel à un ensemble de techniques, nous permettant à la fois l'identification des différents variants de l'hémoglobine ainsi que la quantification des hémoglobines (normales ou non). Ces 2 étapes sont une base indispensable pour un diagnostic fiable des hémoglobinopathies, qui permettra non seulement une prise en charge thérapeutique la plus optimale possible des patients atteints, mais aussi l'évaluation du risque de transmission de ces pathologies aux descendants de parents porteurs d'une anomalie de l'Hb [6,7].

L'utilisation «en routine» de l'électrophorèse capillaire a révolutionné la façon d'appréhender ce diagnostic. En effet, d'autres techniques comme l'électrophorèse à pH alcalin se sont vues devenir désuètes. Néanmoins la Chromatographie Liquide à Haute Pression ou CLHP, méthode de référence pour la quantification des hémoglobines F et A2 notamment, tient toujours une place de grande importance.

Dans le présent travail, nous rapportons l'expérience du laboratoire de biochimie de l'HMA sur 6 ans d'étude, dans le cadre de sa contribution à la prise en charge des hémoglobinopathies. A cet effet, nous nous proposons d'exploiter l'ensemble des résultats obtenus à travers les données recueillies selon les fiches d'exploitation, afin de mettre la lumière sur les cas d'hémoglobinopathies colligés, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques et discuter leurs tableaux cliniques et biologiques.

➤ **OBJECTIFS :**

Les objectifs recherchés à travers ce travail sont notamment :

- Etablir une analyse des résultats obtenus dans notre étude concernant les hémoglobinopathies.
- Définir les techniques à notre disposition pour le diagnostic de ces maladies.
- Faire un rappel des données de la littérature concernant ces pathologies.
- Confronter nos résultats avec les données de la littérature.

*PATIENTS
&
MÉTHODES*

I. PATIENTS :

1. Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur l'ensemble des cas d'hémoglobinopathies colligés au laboratoire de biochimie de l'HMA de Marrakech sur une période de près de 6 ans, depuis novembre 2011 jusqu'au septembre 2017, et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

2. Critères d'inclusion et critère d'exclusion :

2.1. Patients inclus :

Les résultats retirés de la base de données du SIL (système informatique de laboratoire), ont été utilisés pour identifier les cas d'hémoglobinopathies répertoriés dans les services cliniques de l'HMA. Il s'agit des 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 série étudiée.

2.2. Patients exclus :

Ont été exclus de cette étude les :

- Patients dont le diagnostic par électrophorèse a été fait en dehors du laboratoire de biochimie de l'HMA.
- Patients dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par l'électrophorèse de l'Hb.

3. Recueil des informations :

Une fiche d'exploitation (annexe 1) a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical. Elle renseigne sur les points suivants :

- les caractéristiques épidémiologiques.
- les renseignements cliniques.
- les résultats des analyses biologiques réalisées.

II. METHODES

1. Circonstances d'étude de l'Hb :

Des situations diverses et variées concourent à la recherche d'une anomalie de l'Hb, notamment [1,19]:

- Devant des signes clinico-biologiques :
 - Une pâleur, un ictère, une hépato-splénomégalie, une asthénie, des céphalées ou des vertiges...
 - Une anomalie de l'hémogramme, (anémie, microcytose, pseudopolyglobulie) et/ou du frottis sanguin (hématies cibles, drépanocytes, poïkilocytose, ponctuations basophiles, corps de Jolly).
 - Des signes d'hémolyse (bilirubine libre augmentée, haptoglobine effondrée)
- Découverte fortuite d'une fraction d'Hb anormale au cours d'une exploration électrophorétique chez des patients suivis pour des raisons hématologiques, génétiques ou métaboliques (Ex : lors du dosage de « HbA1c » pour le suivi du diabète).
- Au cours d'une enquête familiale suite à la découverte d'une HbP chez un proche.
- Lors d'un dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient).

2. Phase pré analytique :

Cette étape est nécessaire pour un bon déroulement de la phase analytique, elle consiste en tout premier à recueillir les renseignements cliniques des patients à partir des fiches d'examens établies par le médecin prescripteur. En deuxième lieu, il faut s'assurer du bon déroulement du prélèvement sanguin, en respectant la procédure de réalisation ainsi que les recommandations pour le choix des tubes de prélèvement.

2.1. Choix des tubes de prélèvement :

- L'étude électrophorétique de l'Hb se fait sur un échantillon de sang total recueilli sur EDTA (Bouchon violet). 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 hémoglobiques dénaturées ou à l'augmentation possible de la méthémoglobine dans les prélèvements vieillissants.
- Le bilan hématologique (NFS, plaquettes, réticulocytes), se fait également sur tube EDTA à partir d'un prélèvement de sang veineux (5ml).
- Le bilan biochimique (ferritine, LDH, bilirubine, haptoglobine) peut se faire soit sur tube sec avec gel séparateur (Bouchon jaune) ou bien sur un tube à héparine (Bouchon vert).

2.2. Précautions à respecter :

- Le jeûne n'est pas obligatoire avant la réalisation de ces examens, mais de préférence le prélèvement doit être à distance d'une ingestion de corps gras notamment pour l'hémogramme et le bilan biochimique.

- L'étude du profil électrophorétique de l'Hb doit se faire à distance de toute transfusion sanguine (> 3 mois) qui peut fausser l'interprétation des résultats et doit absolument être connue du biologiste [5].
- Les renseignements cliniques, notamment : l'âge du patient, ses antécédents, son origine géographique ainsi que les données de l'examen clinique sont des éléments importants à prendre en compte pour le diagnostic d'une hémoglobinopathie.
- Le biologiste doit disposer également des données de la numération érythrocytaire (Hb, VGM, TCMH) pour savoir si le patient est atteint d'une anémie et s'il présente une microcytose en vue de l'interprétation des résultats. La connaissance du statut martial (ferritine), permettra une interprétation pertinente, en particulier chez les femmes enceintes pour lesquelles la carence martiale est fréquente [8].

3. Phase analytique :

Pour un bon déroulement de la phase analytique il faut s'assurer des points suivants :

- Tout le matériel et réactifs utilisés dans l'étude doivent être certifiés « CE ».
- Les automates doivent être mis en condition : bien entretenus, calibrés si besoin et contrôlés.
- Toutes les prescriptions du fabricant doivent être respectées.

3.1. Etude de l'Hémoglobine :

Au niveau de l'unité « protéines » l'étude de l'Hb se fait en premier sur le système MINICAP, parfois on a recours à l'automate Variant turbo II qui est dédié surtout à l'étude de l'HbA1c.

a. Electrophorèse capillaire sur MINICAP® de Sebia

a.1. Principe :

Le système MINICAP utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre (figure 1), qui présente la forme la plus courante de l'électrophorèse capillaire. Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH donné, et selon le pH d'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important.

Sur ce système, l'injection dans les capillaires de l'échantillon dilué dans la solution hémolysante est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. La détection directe des Hb est effectuée à 415 nm côté cathode. Avec le tampon utilisé à pH basique, l'ordre de migration des principales Hb normales et anormales est le suivant, de la cathode vers l'anode : δ A2 (variant d'A2), C, A2/O-Arab, E, S, G-Philadelphia, F, A, Hope, Bart, J, N-Baltimore et H [21].

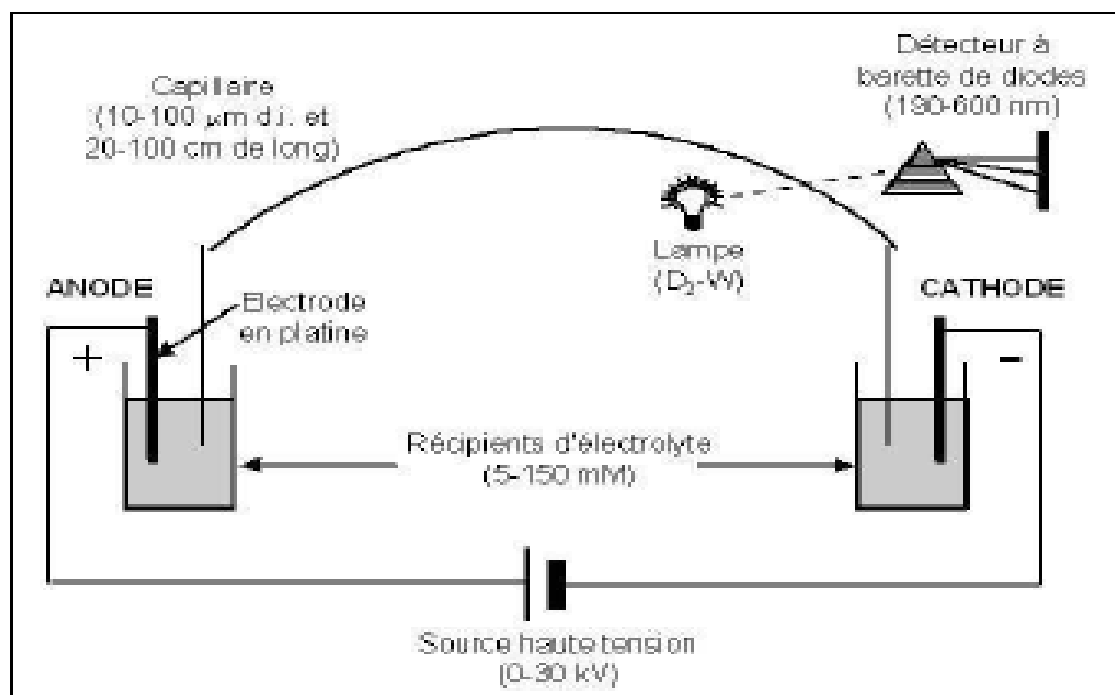


Figure 1 : schéma d'un instrument d'électrophorèse capillaire [15].

a.2. Matériel et réactifs :

L'automate Minicap® (Figure 2) assure l'analyse des hémoglobines sur 2 capillaires en parallèle, permettant 2 migrations simultanées. Il s'agit de capillaires en silice fondue de diamètre interne inférieur à 100 µm. Les échantillons à analyser sont placés sur un carrousel (Figure 2), ce dernier comportant 28 positions.

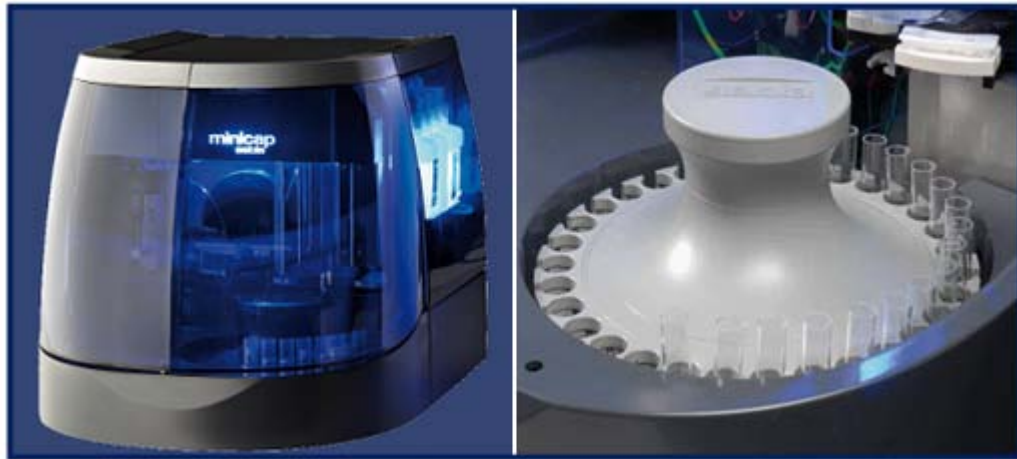


Figure 2: Système d'électrophorèse capillaire Minicap® (Sebia) et son carrousel à 28 positions.

Les kits MINICAP HEMOGLOBIN(E) fournissent différents réactifs nécessaires à l'analyse [21] :

- tampon basique (pH 9,4)
- solution hémolysante, pour dilution et hémolyse des hématies
- solution de lavage
- cupules réactif
- filtres, pour filtration du tampon, de la solution de lavage et de l'eau distillée ou déminéralisée
- boîtes pour cupules usagées, permettant la récupération automatique des cupules réactives usagées.
- étiquettes code-barres pour identification de la solution hémolysante.

Bien que non fourni dans le kit MINICAP HEMOGLOBIN(E), un contrôle Hb A2 Normal est également nécessaire. Il est obtenu à partir d'un pool de sangs humains normaux et conservé

sous forme lyophilisée. Ce réactif est utilisé comme contrôle de migration avant toute nouvelle série d'analyses. Le contrôle Hb A2 Normal sert aussi de contrôle de qualité de la méthode de dosage de l'hémoglobine humaine A2. Il est pour cela recommandé d'inclure ce contrôle dans chaque série d'analyses [21].

D'autres contrôles internes de la qualité sont également utilisés sur Minicap® : le contrôle Hb AFSC contient des hémoglobines A, F, S et C ainsi que le contrôle Hb A2 Pathologique, contenant de l'hémoglobine A2 à un taux supérieur aux valeurs de référence. Il est recommandé d'inclure, pour chaque série d'analyses, un contrôle interne de la qualité, que ce soit le contrôle Hb AFSC, le contrôle Hb A2 Normal ou le contrôle Hb A2 Pathologique.

a.3. Préparation des échantillons :

L'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine par Minicap® se fait sur culot globulaire obtenu à partir de sang frais prélevé sur anticoagulant EDTA. La préparation du culot globulaire est réalisée par centrifugation du tube de sang total pendant 5 minutes à 5000 tr/min, puis élimination du maximum de plasma, lavage des globules rouges par de l'eau physiologique à deux reprises et élimination de l'excès d'eau physiologique à la surface du culot globulaire lavé [16]

a.4. Technique :

La méthode d'électrophorèse capillaire Sebia fait intervenir plusieurs étapes :

Tout d'abord, les tubes primaires contenant les culots globulaires préparés précédemment sont placés sur le carrousel en positions 1 à 26. Les tubes doivent être débouchés et les codes-barres placés face à la fenêtre de lecture. Si le nombre d'échantillons à analyser est impair, un tube contenant de l'eau distillée ou déminéralisée doit suivre le dernier tube échantillon, du fait de la présence des deux capillaires. Un tube à hémolyse contenant de la solution hémolysante est placé en position 27. La position 28 est destinée à recevoir le tube contenant le contrôle Hb A2 Normal, utilisé comme contrôle de migration. Les contrôles internes de la qualité (contrôle Hb AFSC, contrôle Hb A2 Normal et contrôle Hb A2 Pathologique) peuvent être placés en position 1 à 26 et sont traités comme des échantillons de patients [16,21].

Après la mise en place du carrousel dans le système Minicap®, l'automate procède à la lecture des codes-barres des tubes primaires échantillons et du carrousel. Les échantillons sont ensuite hémolysés et dilués par la solution hémolysante dans les cupules réactif, avec rinçage de l'aiguille de prélèvement entre chaque dilution. Un lavage des capillaires a lieu avant injection des échantillons hémolysés dans ces capillaires, l'injection s'effectuant à l'anode par aspiration [16,21].

Les différentes fractions d'hémoglobine migrent alors dans les capillaires en milieu basique (pH 9,4), permettant leur séparation et leur détection directe à la cathode. La migration, qui dure environ 8 minutes, se fait à voltage constant élevé (plusieurs milliers de volts) et à température régulée par effet Peltier. La lecture des différents pics d'hémoglobine est réalisée à 415 nm, correspondant à la longueur d'onde d'absorption maximale de l'hémoglobine [21]. Toutes ces étapes aboutissent à l'obtention de tracés ou profils électrophorétiques qui seront ensuite interprétés par le biologiste.

a.5. Interprétation des profils électrophorétiques :

A la fin de l'analyse, les profils électrophorétiques s'affichent sur le logiciel Phoresis® fourni par la société Sebia, où ils font l'objet d'une interprétation visuelle à la recherche d'éventuelles anomalies. Une quantification relative des différentes fractions de l'hémoglobine est automatiquement réalisée.

Afin de faciliter l'interprétation des profils électrophorétiques, le pic d'hémoglobine A est positionné au centre de la fenêtre de reprise. Les pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C sont identifiés de façon automatique. Les positions des autres variants de l'hémoglobine sont repérées à l'écran au sein de zones allant de Z1 à Z15. Une liste des variants connus potentiellement présents dans chaque zone (Annexe 2) apparaît lorsque l'on place le curseur sur cette zone en haut de l'écran.

Les profils électrophorétiques de sangs normaux, à l'âge adulte (figure 3 A) montrent la présence d'une majorité d'Hb A et d'une faible proportion d'Hb A2. Une faible fraction d'Hb F est parfois retrouvée, dans ce cas en pourcentage inférieur à 1 %.

En revanche, chez les nouveau-nés (figure 3 B), les profils électrophorétiques normaux présentent une majorité d'Hb F. La proportion d'Hb F ne cesse de diminuer durant les premiers mois de vie, au profit de l'Hb A dont la proportion augmente parallèlement, jusqu'à atteindre vers l'âge de 2 ans un profil électrophorétique de type adulte [21].

Le tableau suivant présente les valeurs de référence du profil électrophorétique chez le sujet adulte et le nouveau né.

Tableau 1: Valeurs de référence de l'électrophorèse de l'Hb chez l'adulte et le nouveau né [7].

	Adulte	Nouveau né
Hb A	96,8 – 97,8 %	15 – 30%,
Hb A2	2,2 – 3,4 %	<0,5 %
Hb F	< 0,5 %	60 – 80%

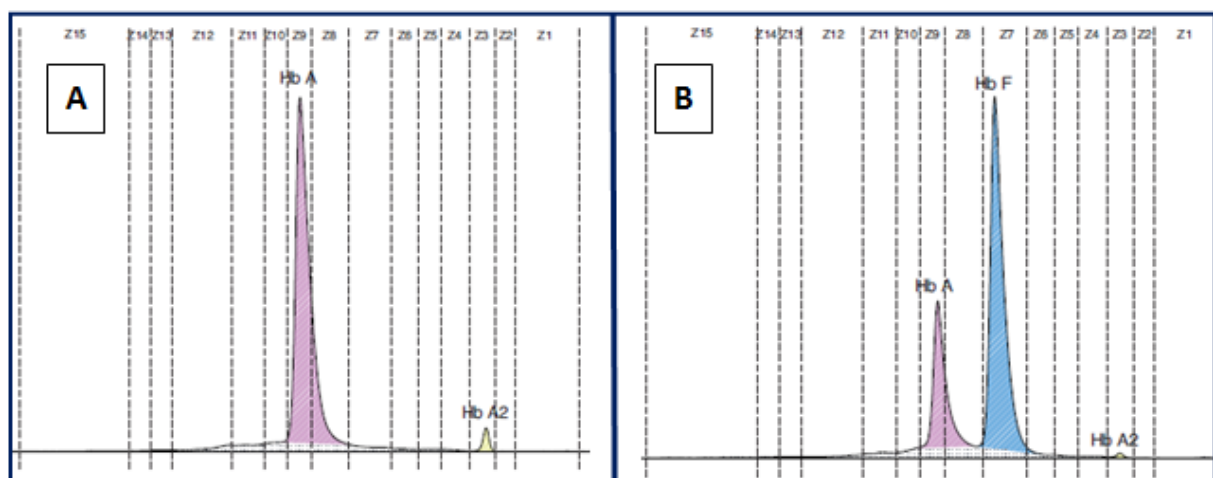


Figure 3: Profil électrophorétique d'un sang normal chez un adulte (A) et chez un bébé de 3mois (B) [21].

L'Hb S, résultant d'une mutation $\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$, présente un point isoélectrique plus élevé que celui de l'Hb A et, par conséquent, une charge négative globale plus faible au pH de l'analyse. Elle migre donc en position cathodique par rapport à l'Hb A. Par la technique d'électrophorèse capillaire Minicap®, en tampon alcalin, elle migre entre les fractions d'Hb A et d'Hb A2, à environ un tiers de la distance A2 – A, dans la zone Z5 (figure 4 B) [21].

Concernant l'Hb C, due à la mutation $\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$, son point isoélectrique est encore plus augmenté que celui de l'Hb S. L'Hb C migre alors plus rapidement que l'Hb A et que l'Hb A2,

dont elle est parfois partiellement séparée (notamment dans les hémoglobinoses C homozygotes) (Figure 4 A) [21].

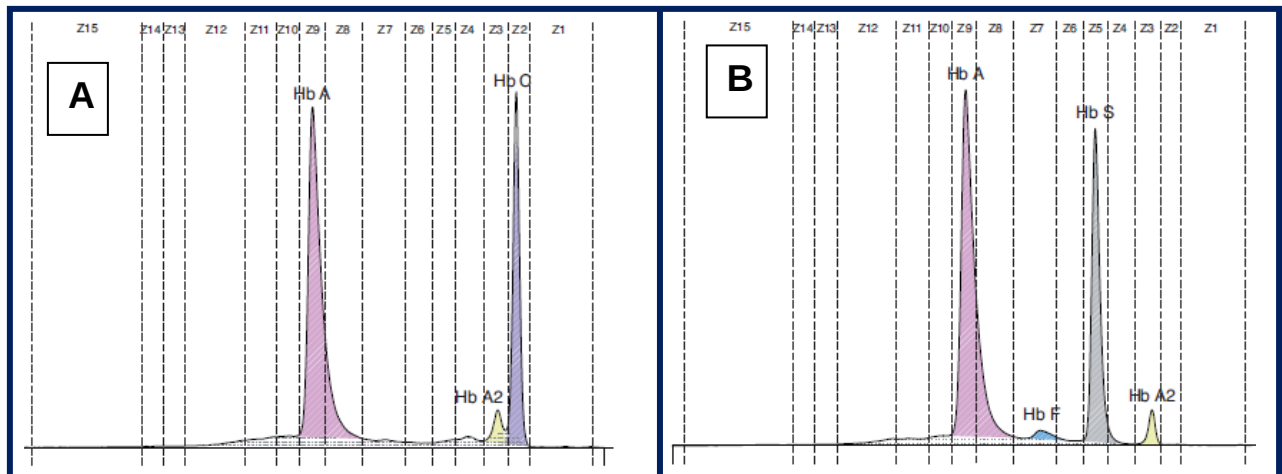


Figure 4 : Profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb C (A) et d'un sang avec variant Hb S (B) [21].

L'Hb D (appelée D-Punjab, D-Los Angeles, D-Chicago ou encore D-Portugal) est la conséquence du remplacement d'un acide glutamique en position 121 de la chaîne β -globine par une glutamine. En raison de la modification de charge électrique globale qui en résulte, elle migre au niveau de la zone Z6 en position anodique par rapport à l'Hb S (figure 5 A) [21].

L'Hb E, dans laquelle un acide glutamique en position 26 de la chaîne β est remplacé par une lysine, migre quant à elle juste après l'Hb A2, dont elle est totalement séparée (figure 5 B) [21].

L'Hb O-Arab fait suite au remplacement d'un acide glutamique en position 26 de la chaîne β par une lysine. L'Hb O-Arab et l'Hb A2 migrent dans la même zone et ne peuvent donc pas être quantifiées. Cependant, lorsque cette fraction est supérieure à 9 %, la présence d'Hb O-Arab peut être suspectée [21].

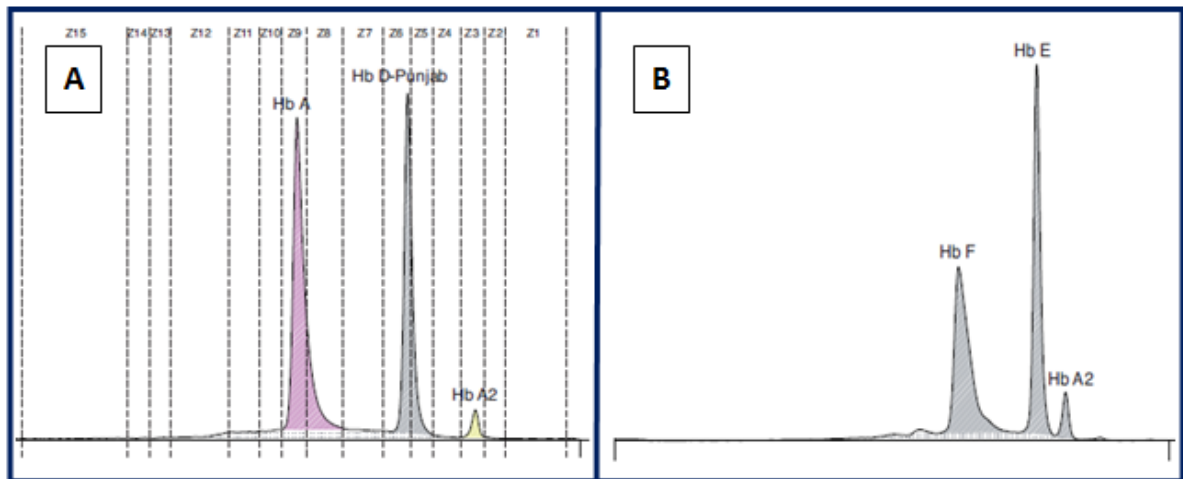


Figure 5: Profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb D-Punjab (A) et d'un sang avec variant Hb E (B) [21].

Outre les anomalies qualitatives de l'hémoglobine caractérisées par la présence anormale d'un variant, la technique d'électrophorèse capillaire Minicap® permet également de mettre en évidence les thalassémies, anomalies quantitatives de l'hémoglobine.

Ainsi, en présence d'un trait β -thalassémique, le profil électrophorétique montre une augmentation du pourcentage d'Hb A2 (figure 6). La proportion d'Hb F est normale ou légèrement augmentée. Les β -thalassémies homozygotes montrent quant à elles un profil électrophorétique avec augmentation de la proportion d'Hb F, la proportion d'Hb A2 étant variable [21].

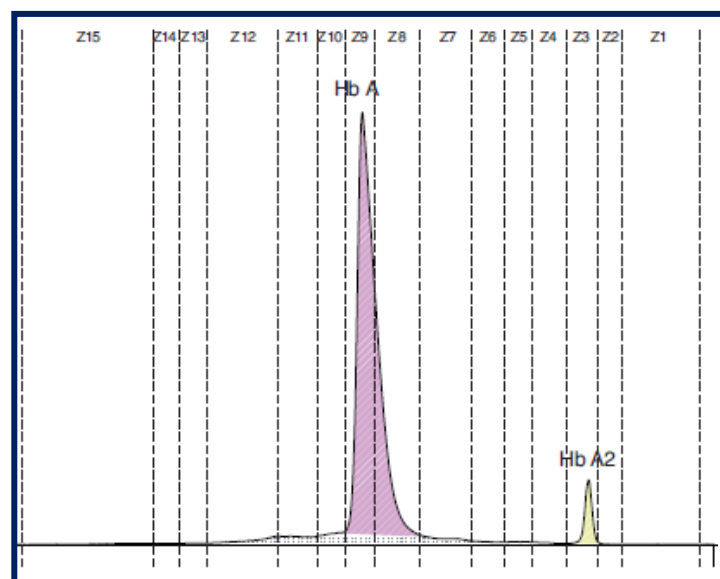


Figure 6: Profil électrophorétique d'un sang bêta-thalassémique [21].

Dans les α -thalassémies, caractérisées par la diminution de synthèse des chaînes α , l'Hb Bart's, correspondant à un tétramère γ_4 , peut être mise en évidence à la naissance sur le tracé électrophorétique (figure 7 A). Elle est ensuite remplacée par l'Hb H, correspondant à un tétramère β_4 . Du fait de son point isoélectrique relativement bas, celle-ci migre en position beaucoup plus anodique que l'Hb A, au niveau de la zone Z15 (figure 7 B) [21].

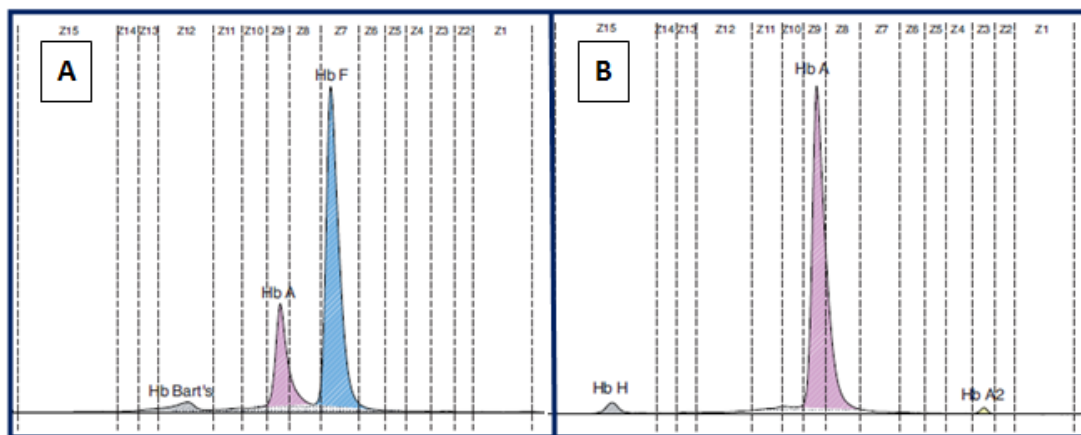


Figure 7 : Profil électrophorétique d'un sang de bébé avec Hb Bart's (A) et d'un sang avec Hb H (B) [21].

b. Chromatographie liquide à haute pression (CLHP) : (Sur Variant II turbo® de Bio-Rad)

b.1. Principe de la CLHP :

La chromatographie est une technique de séparation analytique au cours de laquelle un échantillon est entraîné par un liquide, constituant la phase mobile, à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. La différence de solubilité des hémoglobines entre ces 2 phases va permettre leur séparation, chacune étant plus ou moins retenue par la phase stationnaire et ayant donc un temps de rétention (t_R) caractéristique qui lui est propre (Figure 8).

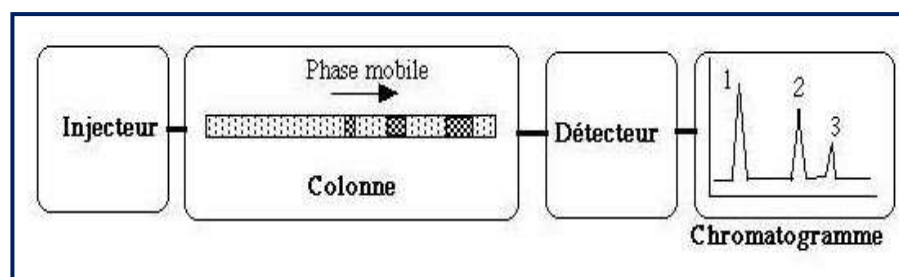


Figure 8 : Schéma simplifié de la chromatographie [29]

La phase mobile est injectée dans la colonne par un injecteur, et un détecteur placé en sortie de colonne va pointer l'élution de chaque composé et ainsi permettre le tracé d'un chromatographe, chaque pic correspondant à un composé différent, élué à un temps de rétention spécifique. Dans le cas de la chromatographie liquide à haute pression, le débit d'écoulement de la phase mobile sera élevé grâce à une pompe à haute pression, ce qui va diminuer le temps nécessaire à la séparation des différents composés.

Cette technique permet la séparation d'un très grand nombre d'hémoglobines, par échange sur des résines cationiques. De plus, les différentes fractions HbA, HbA₂, HbF et HbS, présentes même à de faibles taux, peuvent être quantifiées.

b.2. Avantages de la CLHP

L'intérêt, quel que soit le système choisi, est actuellement :

- d'être très performante avec une bonne séparation des différentes fractions d'hémoglobine dans le mélange analysé.
- de doser spécifiquement les fractions Hb A | c, Hb F et Hb A₂. Le dosage de l'Hb F est linéaire de 0,5 à 100 % ; ce qui constitue un avantage certain par rapport aux techniques classiques.
- de nécessiter un volume faible d'échantillon. Cette propriété permet en particulier son utilisation dans le dépistage néonatal de la drépanocytose.
- de fournir des résultats dans un délai rapide (moins de 15 minutes).

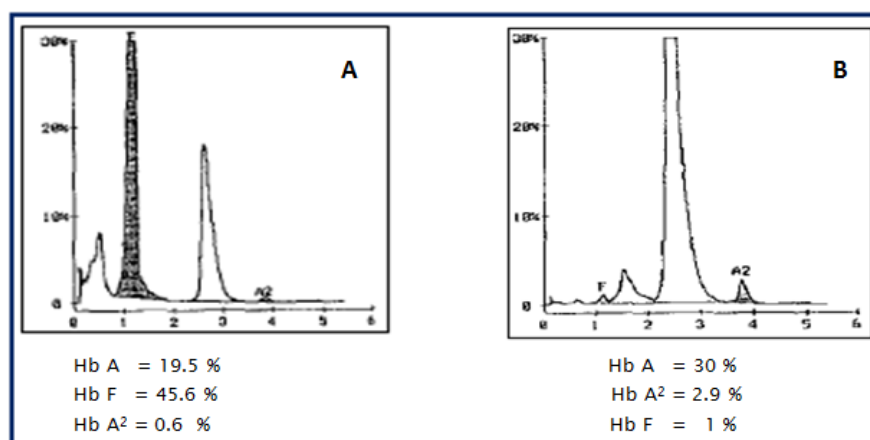


Figure 9: Profil chromatographique d'un sang normal chez un nouveau né (A) et chez un adulte normal (B) [22]

3.2. Bilan biologique complémentaire :

a. Examens hématologiques :

a.1. *Numération formule sanguine :*

Réalisée avec un compteur automatique d'hématologie de type « Sysmex XS 1000i », consiste en une étude quantitative (numération) et qualitative (formule) des cellules sanguines. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique [23].

Elle reprend les paramètres de base qui sont :

- la numération des globules rouges en T/L
- l'hémoglobine en g/dl
- le VGM ou volume globulaire moyen en fL
- la CCMH ou concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine en g/dl
- la TCMH ou teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine en pg

Tableau II : Valeurs de référence de la numération globulaire et des paramètres érythrocytaires. [16]

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

Les numérations leucocytaire et plaquettaire seront comprises dans cet examen. La numération des réticulocytes pourra également être demandée, nous permettant de connaître la nature régénérative ou non de cette éventuelle anémie. On considère ainsi une anémie comme régénérative si les réticulocytes dépassent le seuil de 120 G/L.

a.2. Frottis Sanguin :

La réalisation du frottis sanguin permet d'étudier la morphologie des éléments figurés du sang et de déterminer s'il y a des anomalies qualitatives (d'aspect des cellules) ou quantitative (de nombre des cellules) [23].

Cet examen relève d'une grande importance, la lecture attentive du frottis avec mise en évidence des anomalies morphologiques, en association aux données de l'hémogramme et l'histoire clinique, permet d'orienter le diagnostic dont la confirmation sera apportée ultérieurement par l'étude électrophorétique de l'Hb.

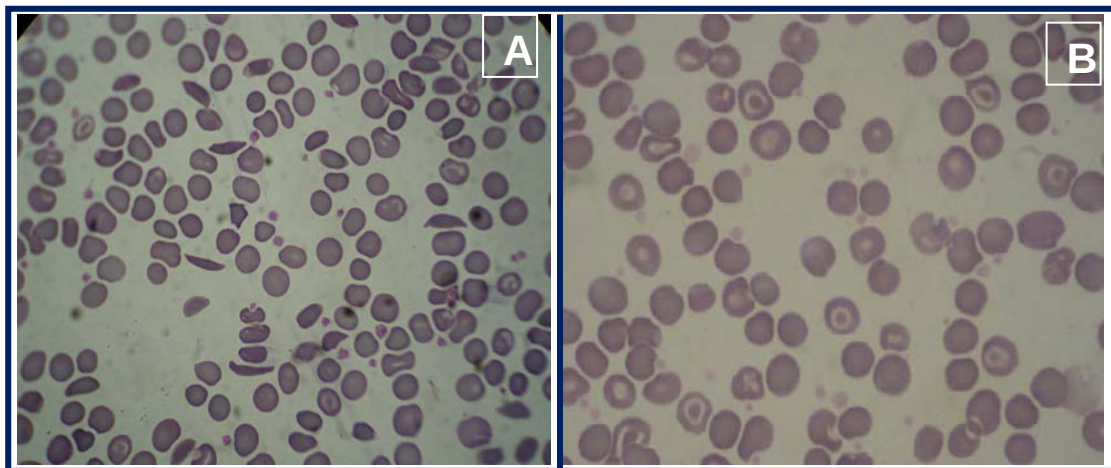


Figure 10: Aspects de frottis sanguin montrant des drépanocytes (A) et des cellules en cible (B).

b. Autres examens biochimiques :

b.1. Bilan martial :

Avant de rechercher une éventuelle hémoglobinopathie, il est impératif d'éliminer une anémie ferriprive, c'est pourquoi le dosage du fer sérique, de la transferrine (avec calcul du coefficient de saturation de la transferrine), et de la ferritine est un préalable indispensable à toute exploration plus poussée.

b.2. Bilan d'hémolyse :

Enfin, le bilan d'anémie est à compléter par un bilan d'hémolyse qui comprend notamment le dosage de la bilirubine libre et conjuguée, le dosage de l'haptoglobine et celui de la LDH.

4. Phase post-analytique

4.1. Bases adoptées pour l'interprétation des résultats :

La validation biologique des résultats de l'étude de l'Hb des cas colligés au laboratoire de Biochimie s'est toujours basée sur un faisceau d'arguments cliniques (âge, origine ethnique, 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 le recours à l'étude moléculaire, lorsqu'elle est possible, permet de typer l'HbP.

4.2. Analyse et traitement des données :

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et « Sphinx Plus^{2-V5} » pour Windows. Les résultats ont été exprimés par la moyenne $\pm$ écart-type pour les variables quantitatives et par pourcentage pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous forme d'histogrammes, de secteurs ou de barres.



RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous exposerons les différents résultats épidémiologiques, cliniques et biologiques relevant de notre travail de thèse qui a porté sur 84 cas d'hémoglobinopathies diagnostiqués au sein du laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire Avicenne.

Nous avons choisi d'aborder les différents paramètres étudiés dans un premier temps d'une manière générale, portant sur l'ensemble des cas et puis en fonction de chaque étiologie diagnostiquée, afin de garder une homogénéité du traitement des résultats et faciliter le travail de corrélation à d'autres études dans la partie discussion.

I. Résultats de l'étude de l'hémoglobine par électrophorèse capillaire

Durant la période de notre étude (6 ans), 84 anomalies de l'Hb ont été enregistrées par système capillaire. Ces hémoglobinopathies ont été réparties entre anomalies quantitatives (Thalassémies) et anomalies de structure (Hémoglobinoses) :

➤ Les thalassémies :

Parmi les 84 cas d'anomalies de l'hémoglobine diagnostiqués, 63 cas ont été des Bêta-thalassémies, représentant ainsi 75% de l'ensemble des hémoglobinopathies.

Nous signalons que l'Alpha-thalassémie est probablement très présente mais non détectée à l'état hétérozygote au niveau de l'électrophorèse de l'Hb.

➤ Les hémoglobinoses :

La série étudiée comporte 21 cas (25%) de variant d'Hb (anomalies qualitatives ou de structure), répartis comme suit :

- 9 cas de variant S soit 10,7% de l'ensemble des hémoglobinopathies colligées.
- 10 cas de variant C soit 11,9% de l'ensemble des hémoglobinopathies colligées.
- 2 cas de variant O-arabe soit 2,4% de l'ensemble des hémoglobinopathies colligées.

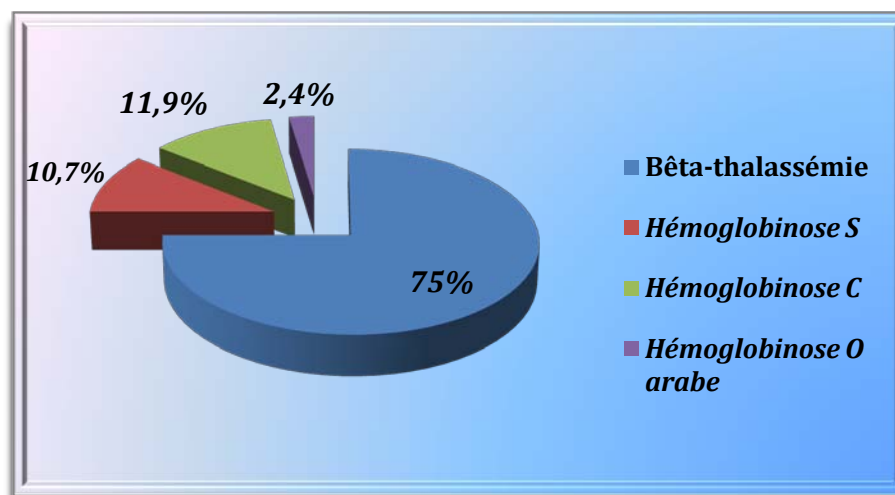


Figure 11: Répartition des différents types des hémoglobinopathies dans notre étude.

Par ailleurs, la répartition génotypique des cas colligés objective une prédominance de la forme hétérozygote comme le montre le tableau III et la figure 12.

Tableau III : Répartition phénotypique des cas d'hémoglobinopathie dans la présente étude.

	Variants de l'Hb			β-thalassémie
	Hb S n (%)	Hb C n (%)	Hb O-Arabe n (%)	N (%)
Homozygote	3 (3,5%)	2 (2,4%)	---	---
Hétérozygote	5 (6%)	8 (9,5%)	2 (2,4%)	63 (75%)
Hétérozygote Composite	S/C : 1 (1,2%)	---	---	---
TOTAL	9 (10,7%)	10 (11,9%)	2 (2,4%)	63 (75%)
100 %				

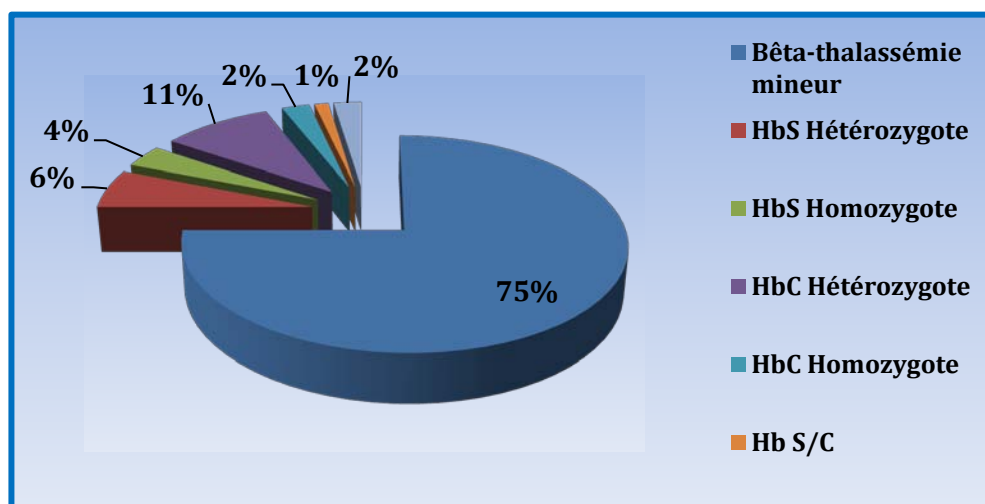


Figure 12: Répartition étiologique phénotypique des cas d'hémoglobinopathie.

II. Aspects épidémiologiques

1. Répartition selon la fréquence :

Durant la période allant de novembre 2011 à septembre 2017, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, le laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire de Marrakech a colligé 84 cas d'hémoglobinopathies parmi 480 électrophorèses de l'hémoglobine réalisées soit 17,5 % des cas.

Notre étude retrouve une répartition inégale du nombre des patients diagnostiqués dans notre formation par année :

Tableau IV: Répartition des patients selon les années.

Année	Nombre de cas	%
2011	2	2,38 %
2012	13	15,47 %
2013	15	17,85 %
2014	8	9,52 %
2015	17	20,23 %
2016	13	15,45 %
2017	16	19,04 %
Total	84	100%

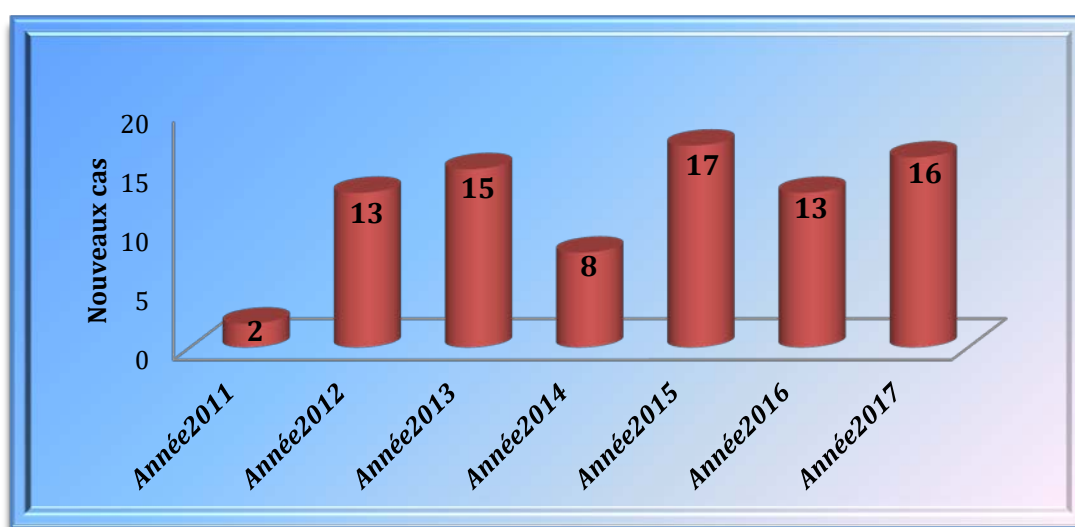


Figure 13: Répartition des patients selon les années

2. Répartition selon l'âge du diagnostic

L'âge des patients de notre échantillon (tout diagnostic confondu) au moment du diagnostic a varié entre 2 ans et 79 ans, avec une moyenne de 37 ans et 9 mois et un écart type est de 18,65 ans.

Tableau V: Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.

Tranches d'âge	Nombre de cas	%
<10 ans	6	7,1 %
[10-30]	26	31,0 %
[31-50]	25	29,8 %
>50	27	32,2 %
Total	84	100%

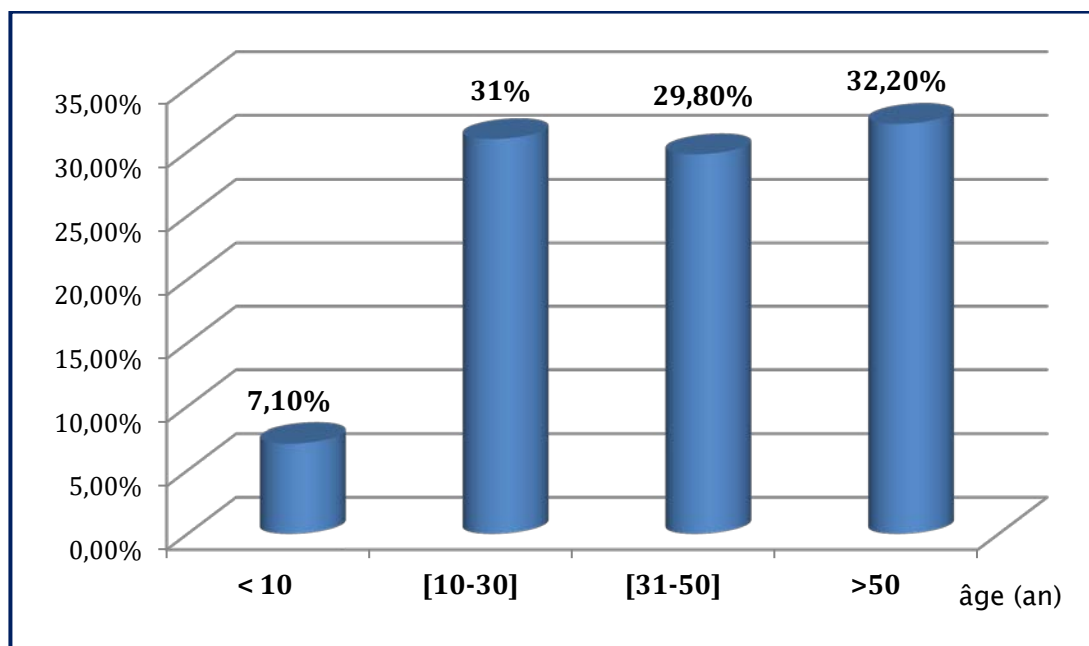


Figure 14: Répartition des patients selon l'âge du diagnostic

2.1. Cas de β -thalassémie hétérozygote :

L'âge des patients atteints de β -thalassémie mineure au moment du diagnostic a varié entre 2 ans et 79 ans, avec une moyenne de 37 ans et 10 mois et un écart type de 18 ans.

Tableau VI: Répartition des patients β -thalassémiques selon l'âge du diagnostic.

Tranches d'âge	Nombre de cas	%
<10	3	4,7 %
[10-25]	14	22,2 %
[26-40]	20	31,7 %
[41-55]	13	20,6 %
[56-79]	13	20,6 %
Total	63	100%

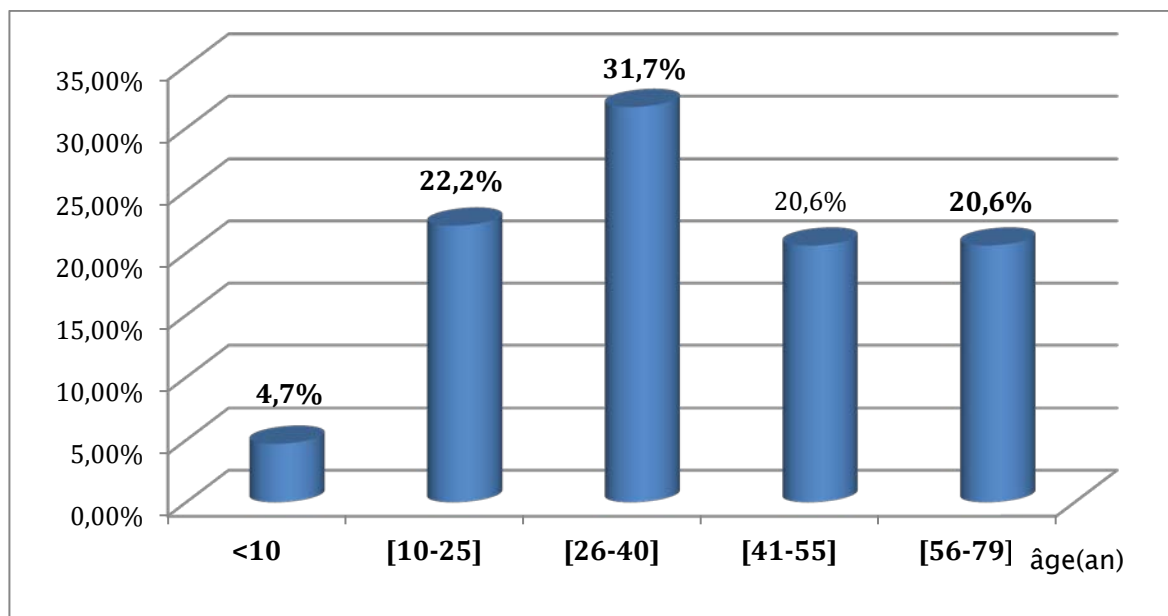


Figure 15: Répartition des patients β -thalassémiques selon l'âge du diagnostic

2.2. Cas de drépanocytose :

L'âge des patients atteints de drépanocytose au moment du diagnostic a varié entre 9 ans et 67 ans, avec une moyenne de 32 ans et 9 mois et un écart type de 22 ans.

Tableau VII : Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge du diagnostic.

Tranches d'âge	Nombre de cas	%
<20	2	22,2 %
[20-40]	4	44,4 %
>60	3	33,3 %
Total	9	100%

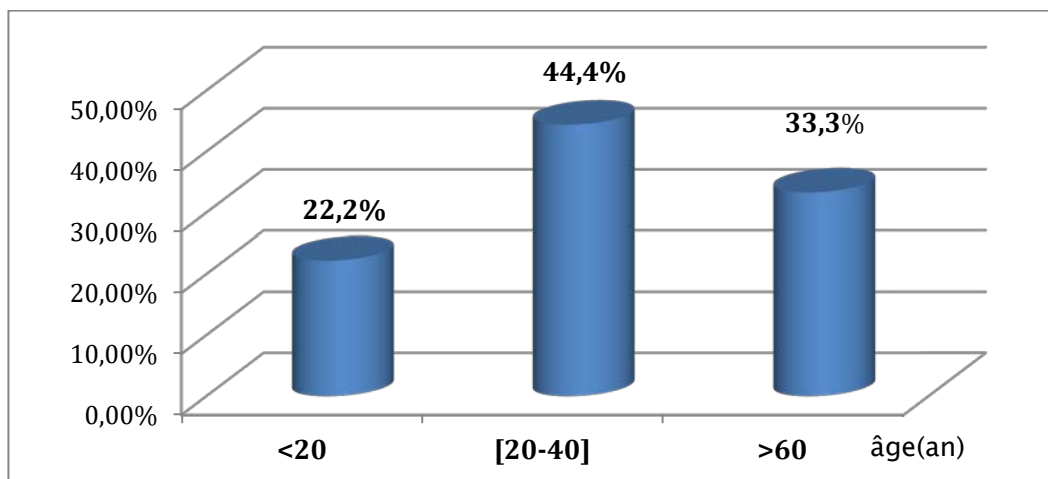


Figure 16: Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge du diagnostic

2.3. Cas d'hémoglobinoase C :

L'âge des patients atteints d'hémoglobinoase C au moment du diagnostic a varié entre 6 ans et 69 ans, avec une moyenne de 40 ans et 3 mois et un écart type de 19,9 ans.

Tableau VIII : Répartition des patients atteints d'hémoglobinoase C selon l'âge du diagnostic.

Tranches d'âge	Nombre de cas	%
<20	1	10 %
[20-40]	4	40 %
[41-60]	3	30 %
>60	2	20 %
Total	10	100%

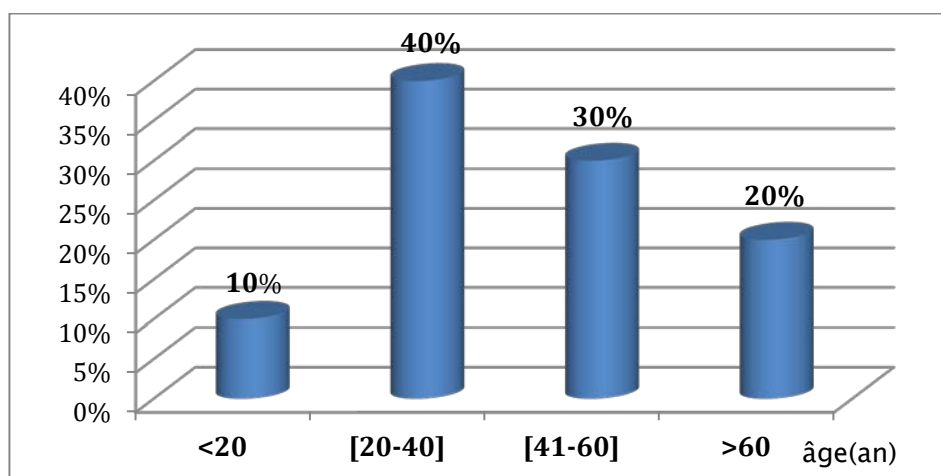


Figure 17: Répartition des patients atteints d'hémoglobinoase C selon l'âge du diagnostic

2.4. Cas d'hémoglobinose O-arabe :

Pour les deux cas colligés d'hémoglobinose O arabe l'âge des patients au moment du diagnostic a été de 24 et 30 ans, avec une moyenne de 27 ans et un écart-type de 1,7.

Le Tableau IX suivant compare les moyennes d'âge et les tranches d'âge des patients de la série selon les différentes étiologies :

Tableau IX : Comparaison des âges de diagnostic selon les différentes étiologies.

Etiologie	Moyenne d'âge(ans)	Tranche d'âge prédominante
β-thalassémie mineur	37,8 ± 18	[26-40]
Drépanocytose	32,7 ± 22	[20-40]
Hémoglobinose C	40,2 ± 19,9	[20-40] [41-60]
Hémoglobinose O-arabe	24 ± 1,7	-

3. Répartition selon le sexe :

La série étudiée comprend 56 sujets de sexe masculin et 28 de sexe féminin, soit respectivement 66,7 % et 33,3 % de l'ensemble des cas. On note donc une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 2.

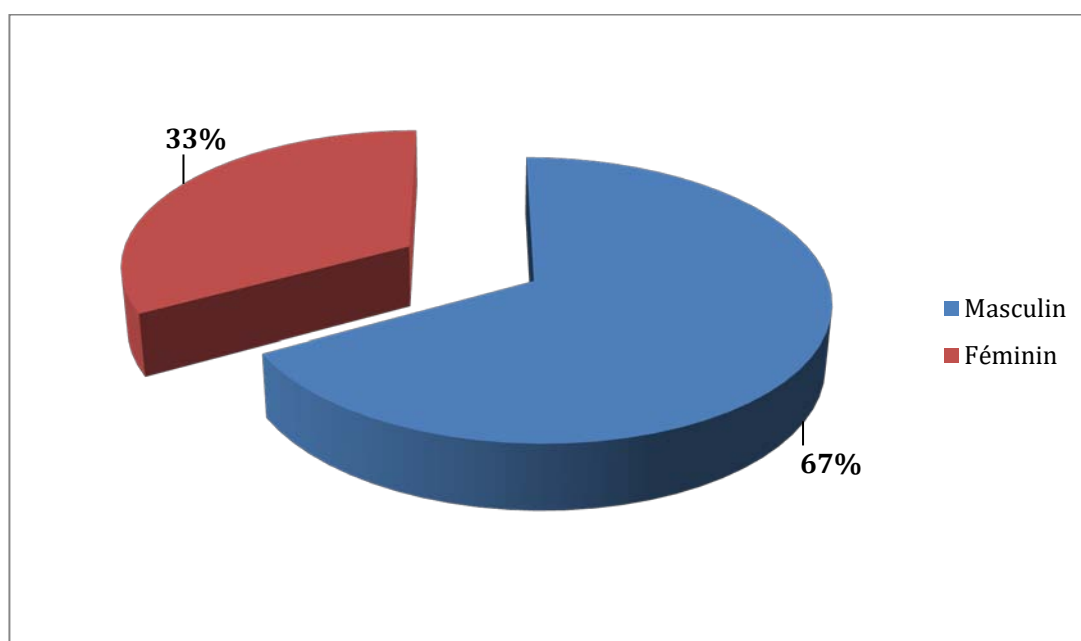


Figure 18: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

Le tableau X suivant compare la répartition des patients selon le sexe dans les différentes catégories d'hémoglobinopathie diagnostiquées.

Tableau X: Répartition des cas selon le sexe dans les différents types d'hémoglobinopathie colligés.

Etiologie	% de sexe masculin	% de sexe féminin	Sex-ratio
β-thalassémie hétérozygote	68 %	32 %	2,1
Drépanocytose	66,6 %	33,3 %	2
Hémoglobinoase C	50 %	50 %	1
Hémoglobinoase O-arabe	50 %	50 %	1

4. Répartition selon l'origine géographique :

Dans 17,9 % des cas, l'origine géographique des patients inclus était inconnue ou non renseignée. Nous avons enregistré, néanmoins, une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi (Marrakech, Ben guérir), soit près de 34,5 % suivi de la région de Darâa-Tafilalt (Ouarzazate) soit environ 14 %.

Tableau XI : Répartition des cas d'hémoglobinopathie selon l'origine géographique.

Origine géographique	Nombre de cas	%
Marrakech-Safi	29	34,5 %
Darâa-Tafilalt	12	14 %
Béni Mellal-Khénifra	9	10,8 %
Sous-Massa	8	9,8 %
Casa-Settat	6	7 %
Fès-Meknès	4	4,8 %
Afrique sub-saharienne	1	1,2 %
Inconnue	15	17,9 %
Total	84	100 %

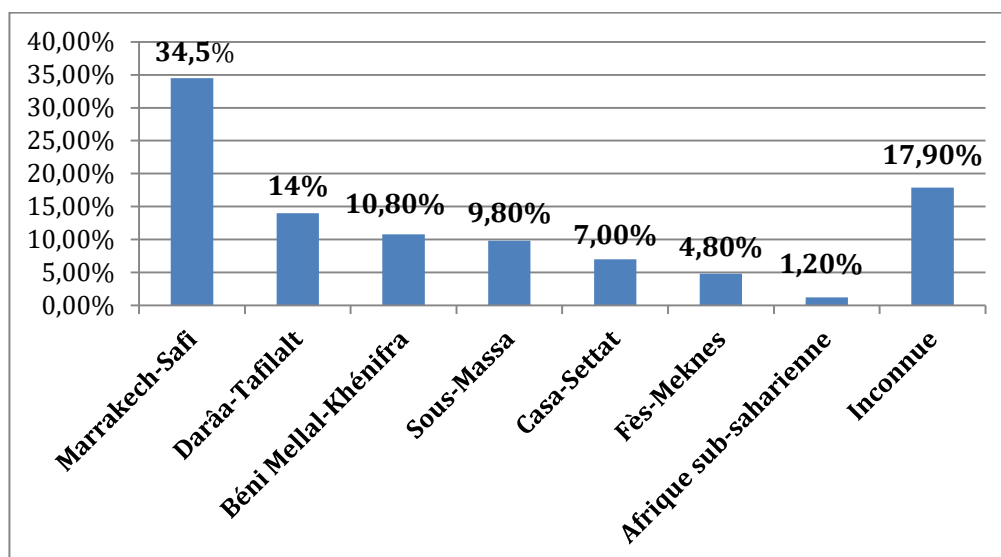


Figure 19: Répartition des cas selon l'origine géographique.

Par ailleurs, La distribution géographique des différentes hémoglobinopathies enregistrées est représentée par le tableau ci-dessous.

Tableau XII: Répartition des cas selon l'origine géographique dans les différents types d'hémoglobinopathie colligés.

Origine géographique	Etiologie			
	β -thalassémie hétérozygote	Drépanocytose	Hémoglobinoase C	Hémoglobinoase O-arabe
Marrakech-Safi	33,3 %	44,4 %	40 %	50 %
Darâa-Tafilalt	12,7 %	33,3 %	20 %	–
Béni Mellal-Khénifra	11,1 %	–	10 %	50 %
Sous-Massa	9,5 %	9,5 %	10 %	–
Casa-Settat	7,9 %	–	–	–
Fès-Meknès	4,7 %	11,1%	–	–
Afrique sub-saharienne	–	–	10 %	–
Inconnue	15,4 %	–	10 %	–

III. Aspects cliniques :

1. Antécédents et circonstances de découverte :

Ces paramètres n'ont pu être étudiés que chez 54 patients parmi les 84 cas colligés, les résultats sont comme suit:

12 patients n'avaient aucun antécédent soit 22,2% des cas, alors que 42 patients, soit 77,7%, présentaient des antécédents pathologiques en rapport avec les hémoglobinopathies, qui sont repartis comme suit:

- Pâleur chez 25 patients (soit 46,2%).
- Notion d'hémolyse chez 3 patients (soit 5,5%).
- Notion de transfusion chez 4 patients (soit 7,4%).
- Notion de consanguinité chez 3 patients (soit 5,5%).
- Présence de cas similaires dans la famille chez 9 patients (soit 16,6%).
- On note que 8 patients, soit 14,8% des cas, ont été diagnostiqués lors d'un dépistage (Enquête familiale).

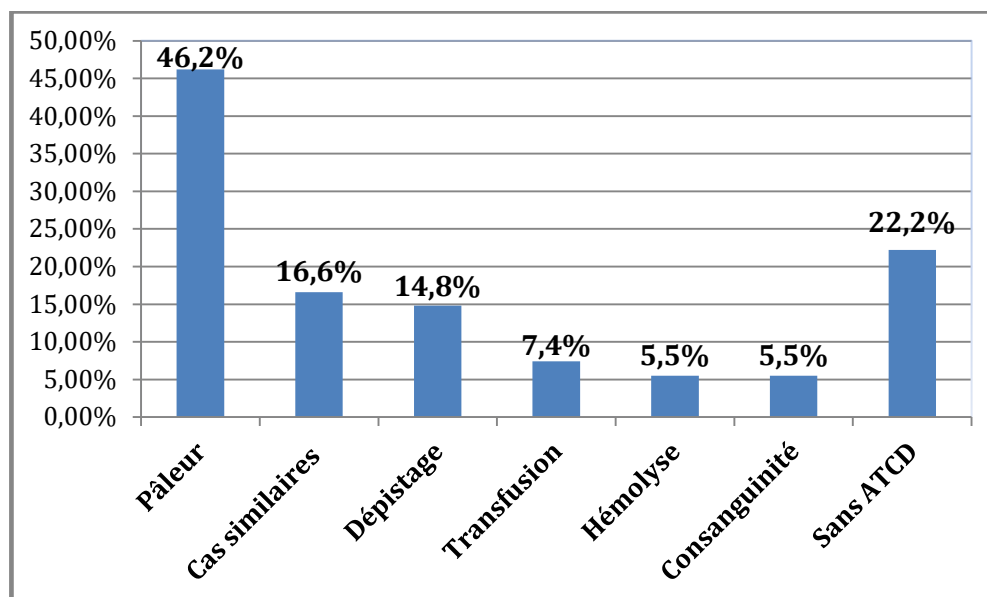


Figure 20: Répartition des antécédents et des circonstances de découverte.

2. Manifestations cliniques :

Chez seulement 54 patients parmi les 84 colligés, ces données cliniques ont pu être recensées. Les signes cliniques révélateurs étaient dominés par le syndrome anémique présent chez 45 patients, soit 83,3%. Les autres manifestations cliniques ont été réparties comme suit:

- 7 patients présentaient un ictère, soit 12,9%
- 4 patients présentaient une splénomégalie, soit 7,4 %
- 8 patients ne présentaient aucune anomalie à l'examen clinique, soit 14,8%

Alors que pour 30 dossiers étudiés les données cliniques étaient incomplètes.

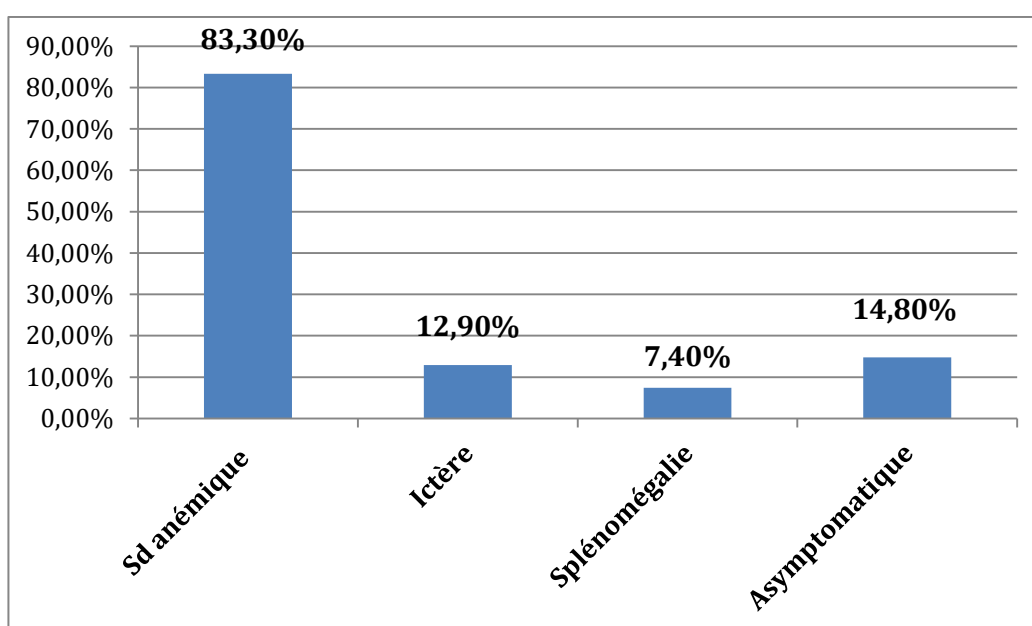
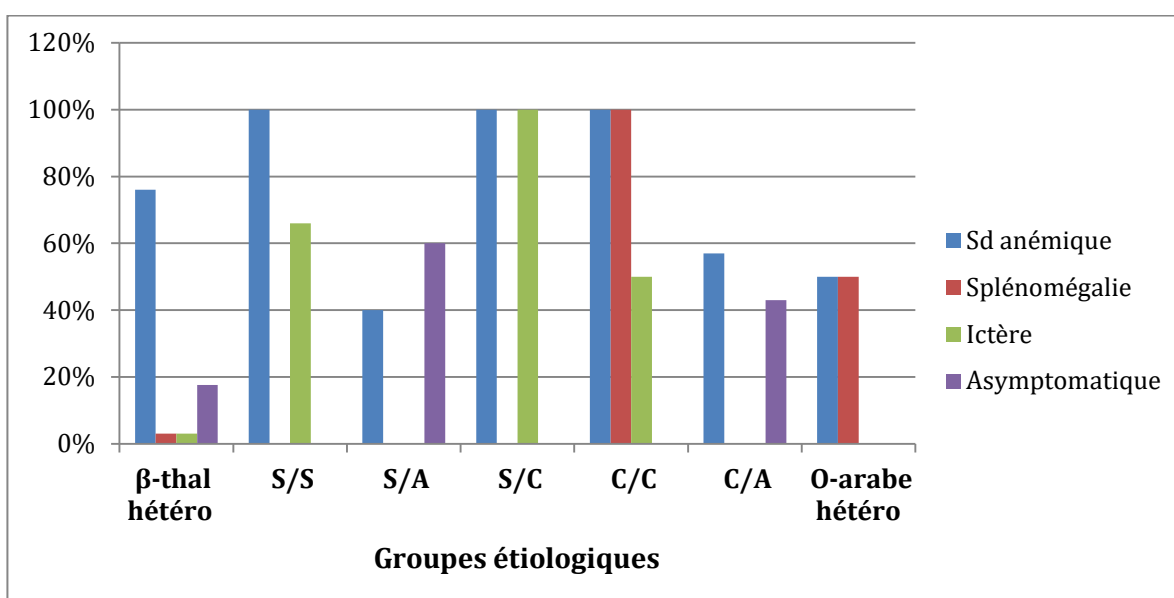


Figure 21: Les différentes manifestations cliniques trouvées chez la population étudiée.

Le tableau XIII suivant présente la répartition des manifestations cliniques trouvées dans chaque groupe étiologique.

Tableau XIII: Répartitions des manifestations cliniques selon les groupes étiologiques.

Etiologie		Manifestations cliniques			
		Syndrome anémique	Splénomégalie	Ictère	asymptomatique
β-thalassémie hétérozygote		76 %	3 %	3%	17,6%
Drépanocytose	S/S	100 %	–	66%	–
	A/S	40%	–	–	60%
	S/C	100%	–	100%	–
Hémoglobinoase C	C/C	100 %	100 %	50%	–
	A/C	57%	–	–	43%
Hémoglobinoase O-arabe		50 %	50 %	–	–


Figure 22: Répartitions des manifestations cliniques selon les groupes étiologiques.

IV. Aspects biologiques :

1. Données de l'hémogramme :

1.1. Hémoglobine :

Les taux d'Hb au diagnostic ont varié entre 7 et 15,4 g/dl, la moyenne a été de 11,5 g/dl avec un écart-type de 1,5.

Tableau XIV: Les intervalles d'hémoglobine dosée chez nos patients.

Valeur d'Hb (g/dl)	Nombre de cas	%
<9	3	4 %
$9 \leq \text{Hb} < 11$	20	27 %
$11 \leq \text{Hb} < 12$	19	25,6 %
≥ 12	32	43,2 %

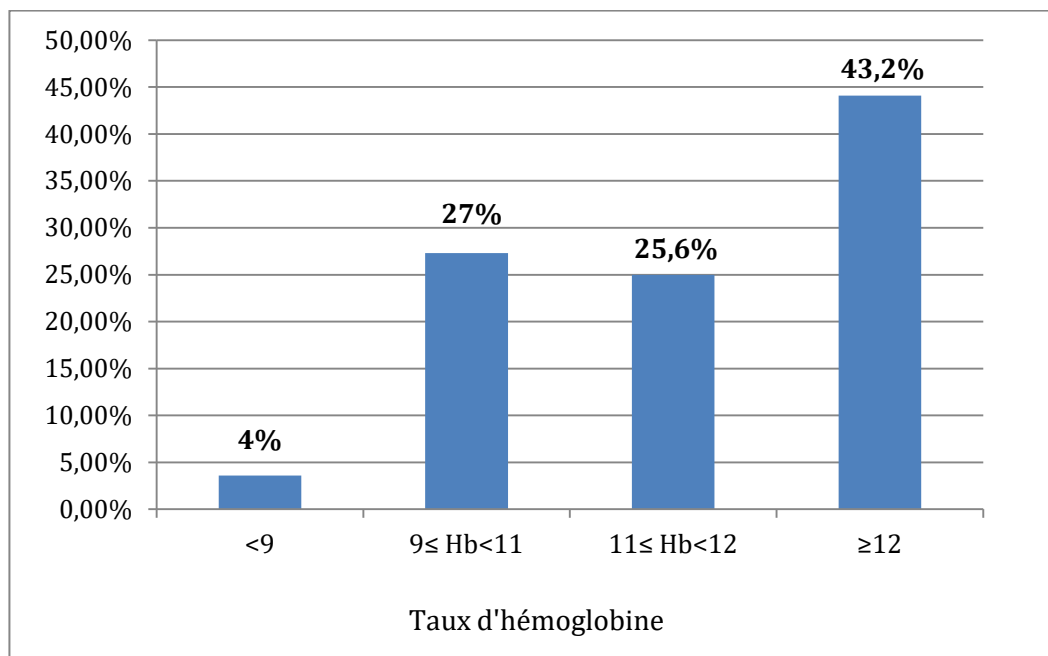


Figure 23: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

1.2. Volume globulaire moyen (VGM) et Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :

Les valeurs du VGM ont varié entre 53,0 et 94,3, avec une moyenne de 70,9 fl et un Ecart-type de 11,4 fl.

Les valeurs du TCMH ont varié entre 15,9 et 34,8 pg avec une moyenne de 23,7pg et un Ecart-type de 4,2 pg.

1.3. Les différents aspects trouvés à l'hémogramme:

L'hémogramme a été normal chez 17 patients soit 20,2% des cas, alors que 67 patients (soit 79,7%) présentaient au moins une anomalie à l'hémogramme.

Tableau XV : Les différents aspects de l'hémogramme trouvés chez nos patients.

Aspects trouvés à l'hémogramme	Nombre de cas	%
Anémie hypochrome microcytaire	33	44,5 %
Anémie normochrome normocytaire	8	10,8 %
Microcytose isolée	16	21,6%
Pseudopolyglobulie	43	58,1%
Hémogramme normal	17	22,9 %

1.4. Le Frottis Sanguin :

Dans notre étude 46 patients ont bénéficié d'un frottis sanguin, dont l'aspect prédominant était « les hématies en cible » chez 29 patients (soit 52,7%) avec « microcytose » chez 11 patients (soit 20%). Les autres aspects rencontrés sont comme suit:

- L'Aniso poïkilocytose chez 9 patients (soit 16,3%)
- Les Drépanocytes chez 2 patients (soit 3,6%)
- Les Schizocytes chez 2 patients (soit 3,6%)
- Les cristaux d'hémoglobine C chez 2 patients (soit 3,6%)

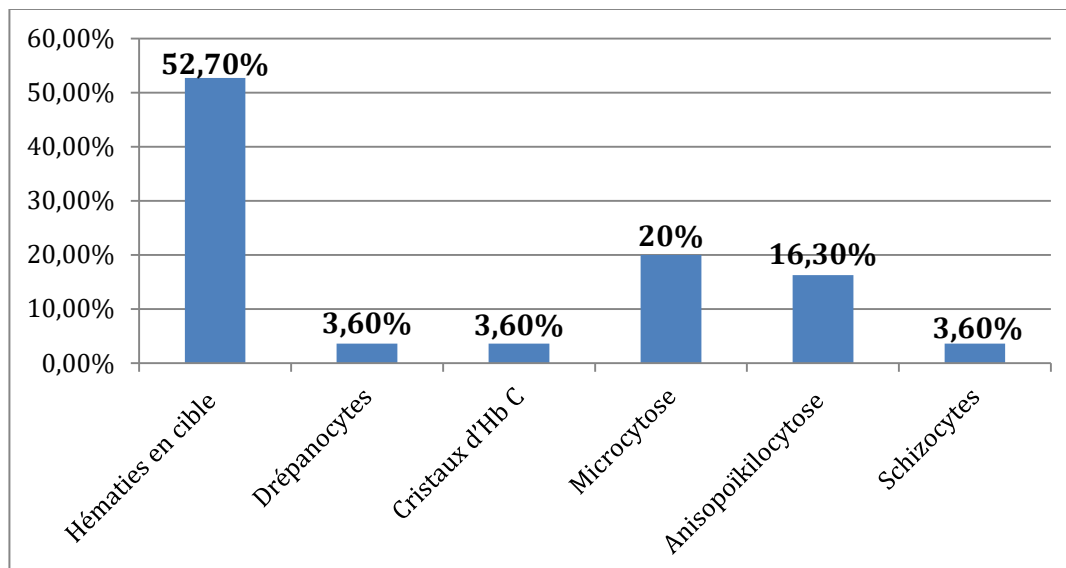


Figure 24: Les différents aspects des frottis sanguins chez les patients colligés.

Dans cette partie du travail, seront rapportés, sous forme de tableaux les résultats des investigations hématologiques dans les différents groupes étiologiques.

1.5. Cas de β -thalassémie hétérozygote :

**Tableau XVI : Résultats des paramètres hématologiques
chez les β -thalassémiques hétérozygotes.**

Taux moyen des différents paramètres hématologiques	Groupe Etiologique		
	β -thalassémie hétérozygote (n=63)		Valeurs de référence
	GR ($\times 10^6$ / μ l)	6,1 $\pm$ 0,9	3,6 – 5,9
	Hb (g/dl)	11,5 $\pm$ 1,2	12–16
	VGM (fl)	67,9 $\pm$ 9,4	82–98
	TCHM (pg)	22,6 $\pm$ 3,7	27–33
	FROTTIS SANGUIN	Anisopoïkilocytose Hématies en cibles Hypochromie Microcytose	----

L'exploration hématologique des patients atteints de β -thalassémie hétérozygote dans la présente étude souligne les points suivants :

- L'existence d'un profil hypochrome microcytaire associé à un taux d'Hb légèrement diminué.
- Le taux moyen des globules rouges a été de $6,1.10^6/\mu$ l témoignant de la pseudopolyglobulie, présente chez 81,1% des cas.
- La mise en évidence des anomalies morphologiques (hématies en cible, anisopoïkilocytose, hypochromie souvent associée à une microcytose) à l'étude du frottis sanguin.

1.6. Cas de drépanocytose :

Tableau XVII : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas de drépanocytose.

Taux moyen des différents paramètres hématologiques	Groupe Etiologique				Valeurs de référence
		S/S (n=3)	A/S (n=5)	S/C (n=1)	
	Hb (g/dl)	9,3 ± 0,9	12,08 ± 2,2	9,0	12-16
	VGM (fl)	92,9 ± 0,9	87,9 ± 6,9	81,7	82-98
	TCHM (pg)	31,6 ± 2,2	27,6 ± 1,1	28,0	27-33
	RET (G/L)	246,576 ± 52,930	146,350 ± 13,647	235	120
	FROTTIS SANGUIN	Nombreuses cellules en cibles Drépanocytes	Aniso- poïkilocytose	----	----

Les résultats du bilan hématologique soulignent les points suivants :

- Taux d'Hb normal chez les sujets A/S, très diminué chez les sujets S/C et les sujets S/S.
- Taux de réticulocytes > 120 G/L, attestant du caractère régénératif de l'anémie dans tous les cas où cet examen a été réalisé.
- Fréquence des anomalies morphologiques à l'étude du frottis sanguin chez le groupe S/S (Nombreuses cellules en cibles et drépanocytes), par comparaison au groupe A/S où le frottis sanguin révèle une aniso-poïkilocytose chez un seul patient.

1.7. Cas d'hémoglobinoses C :

Tableau XVIII : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinoses C.

Taux moyen des différents Paramètres hématologiques	Groupe Etiologique			Valeurs de référence
		C/C (n=2)	A/C (n=8)	
	Hb (g/dl)	10,4 ± 1,3	11,3 ± 2,5	12-16
	VGM (fl)	63,3 ± 6,3	77,3 ± 6,1	82-98
	TCHM (pg)	21,6 ± 2,6	26,0 ± 4,1	27-33
	RET (G/L)	236,85 ± 39,81	125,42 ± 2,71	120
	FROTTIS SANGUIN	Nombreuses cellules cibles Microcytose Cristaux d'Hb C	Cellules cibles Microcytose Schizocytes en coquille d'œuf	----

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

- Un taux d'Hb plus diminué chez les sujets C/C (moyenne de 10,4 g/dl), par rapport au sujets A/C (moyenne d'Hb de 11,3g/dl).
- 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 2 groupes étiologiques.

1.8. Cas d'hémoglobinose O-arabe :

Tableau XIX: Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinose O-arabe.

Taux moyen des différents Paramètres hématologiques	Groupe Etiologique		
		A/O-Arab (n=02)	Valeurs de référence
	Hb (g/dl)	12 ,2 ± 2,1	12-16
	VGM (fl)	71 ± 5,7	82-98
	TCHM (pg)	23,6 ± 2,6	27-33
	RET (G/L)	180,400 ± 40,022	120
	FROTTIS SANGUIN	----	----

Le bilan hématologique a révélé une discrète anémie hypochrome microcytaire chez un patient (Hb=11,4g/dl, VGM= 58,8 fl et TCMH=19,7pg), tandis que chez l'autre patient, le bilan est revenu normal (Hb=13g/dl, VGM= 83,1 fl et TCMH=27 ,6 pg), ce qui explique les moyennes calculées représentées dans le tableau ci-dessus.

Toutefois, aucun des deux patients n'a bénéficié d'un frottis sanguin.

2. Paramètres du bilan biochimique:

2.1. Cas de β -thalassémie hétérozygote :

a. Bilan martial :

- *Ferritinémie*

Parmi les 63 β -thalassémiques hétérozygotes, 21 patients (5 femmes et 16 hommes) ont bénéficié d'un dosage de la ferritinémie soit 33,3% des cas.

–Chez les patientes femmes (23,8 %), les valeurs ont varié entre 44 et 104 ng/ml, avec une moyenne de 81,2 ng/ml et un écart-type de 28,9 ng/ml.

–Chez les patients hommes (76,2 %), les valeurs ont varié entre 60 et 280 ng/ml, avec une moyenne de 125,9 ng/ml et un écart-type de 56,7 ng/ml.

Tableau XX : Moyennes de ferritinémie chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.

Cas de β -thalassémie hétérozygote	Moyenne de ferritinémie (ng/ml)	Valeurs de référence (ng/ml)
Femmes (n=5)	81,2 $\pm$ 28,9	13-150
Hommes (n=16)	125,9 $\pm$ 56,7	20-270

b. Bilan d'hémolyse :

- *LDH :*

Parmi nos patients β -thalassémiques, 14 patients ont bénéficié d'un dosage des LDH, soit 22,2% des cas. Les valeurs ont varié entre 197 et 384 UI/l, la moyenne a été de 249 UI/l avec un écart-type de 63,3 UI/l.

Tableau XXI: Valeurs des LDH chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.

Valeurs des LDH	Nombre de cas	%	Valeurs de référence (UI/l)
160 – 320 UI/l	12	85,7 %	160-320
> 320 UI/l	2	14,3 %	

- **Bilirubine libre :**

Parmi nos cas de β -thalassémie hétérozygote (n=63), 13 patients ont bénéficié d'un dosage de la bilirubine libre (soit 20,6%). Les valeurs ont varié entre 2,3 et 17,9 mg/l, avec une moyenne de 6,9 mg/l et écart-type de 4,9 mg/l.

Tableau XXII: Valeurs de la bilirubine libre chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.

Valeurs de bilirubine libre	Nombre de cas	%	Valeurs de référence (mg/l)
< 10 mg/l	11	84,6 %	3 - 10
> 10 mg/l	2	15,4 %	

- **Haptoglobine :**

Ce paramètre n'a pu être étudié que chez 3 patients, soit seulement 4,7 % des cas, qui ont tous présenté des valeurs normales entre 0,7 et 2,5 g/l, la moyenne calculée a été de 1,26 g/l avec un écart-type de 0,8 g/l.

c. Electrophorèse de l'hémoglobine :

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez les patients atteints de Bêta-thalassémie dans la présente étude souligne les points suivants :

- **Hb A :**

Les taux de l'Hb A ont varié entre 63,6 et 96,3 %, avec une moyenne de 93,1% et un écart-type de 5,2 %.

– 96 % des patients ont présenté des taux d'HbA supérieure à 90 %.

– 3,2 % des patients ont présenté des taux d'HbA moins de 70 %.

- **Hb A2:**

Les taux de l'Hb A2 ont varié entre 3,4% et 7,8 % avec une moyenne de 5,2 % et un écart-type de 0,7 %.

– 32,7% des patients ont présenté des taux d'HbA2 moins de 5%.

– 65,6% des patients ont présenté des taux d'HbA2 supérieure à 5 %.

- **Hb F:**

Les taux de l'Hb F ont varié entre 0% et 4,5%. La moyenne a été de 0,9% avec un écart-type de 0,3%.

– 47,5% des patients ont présenté des taux d'HbF moins de 0,5%.

– 52,5% des patients ont présenté des taux d'HbF supérieure à 0,5%.

Tableau XXIII : Moyennes des fractions d'Hb chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes.

Fraction d'Hb	Moyenne	Valeurs de référence (%)
Hb A (%)	94 $\pm$ 1,2	96,8 – 97,8
Hb A2 (%)	5,2 $\pm$ 0,7	2,2 – 3,2
Hb F (%)	0,9 $\pm$ 0,3	$\leq$ 0.5

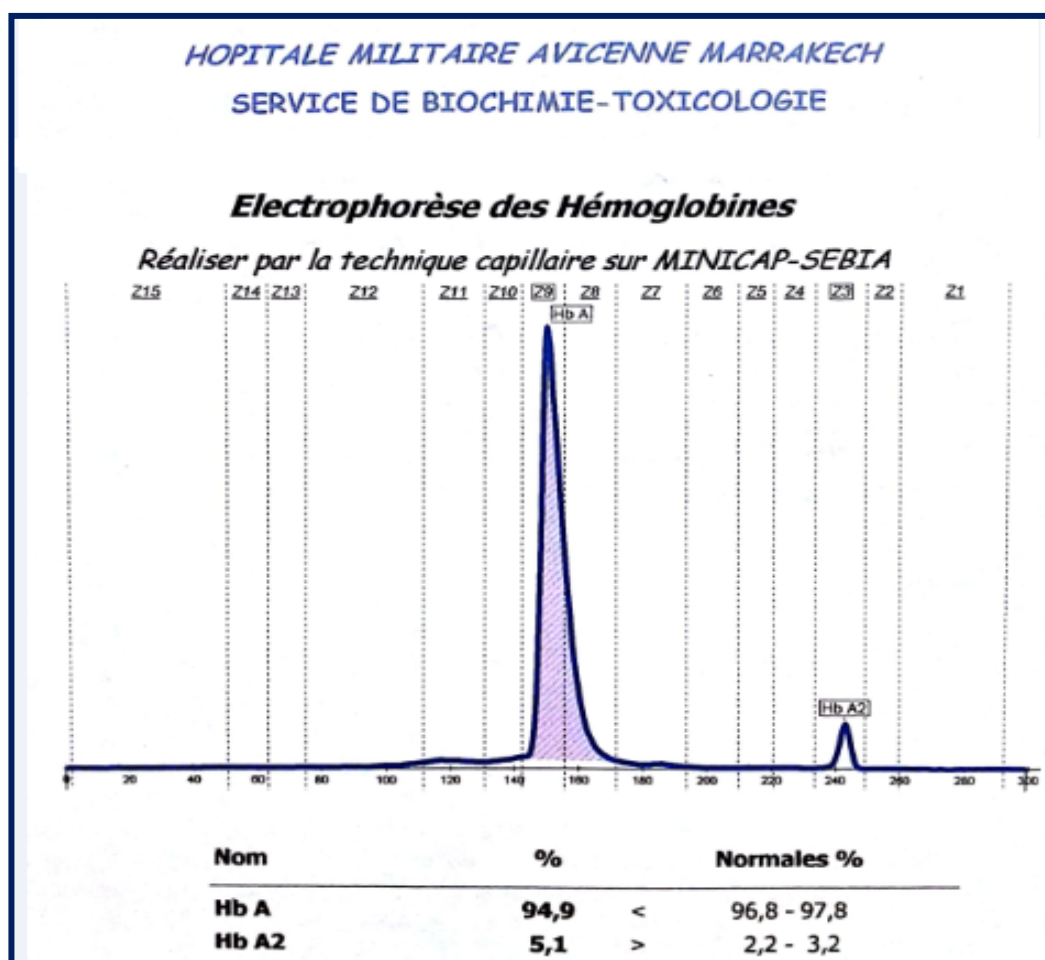


Figure 25 : Profil électrophorétique d'une β -thalassémie hétérozygote chez un patient de notre série.

2.2. Cas de drépanocytose :

a. Bilan martial :

- *Ferritinémie*

Ce paramètre a été étudié chez 6 patients parmi 9 colligés (4 hommes et 2 femmes)

Les moyennes de concentration en ferritine dans le sang chez nos patients porteurs de variant S, sont détaillées dans le tableau suivant, en fonction du groupe génotypique et du sexe des patients.

Tableau XXIV: Moyennes de ferritinémie chez les patients drépanocytaires.

Moyenne de ferritinémie	Groupe Etiologique			
	S/S (n=3)	A/S (n=3)	S/C	Valeurs de référence (ng/ml)
Femmes	68,7	113,4	-	13-150
Hommes	294 ± 110,3	177,5 ± 21,9	-	20-270

b. Bilan d'hémolyse :

- *LDH :*

Parmi les 9 patients porteurs d'Hb S, 7 patients ont bénéficié d'un dosage des LDH, soit 77,7% des cas.

- Chez les patients homozygotes (n=3) les valeurs ont varié entre 516 et 694 UI/l.
- Chez les patients hétérozygotes (n=3) les valeurs ont varié entre 196 et 256 UI/l.
- Chez le patient double hétérozygote S/C la valeur des LDH a été de 566 UI/l.

Les moyennes des LDH sont détaillées dans le tableau suivant en fonction du groupe génotypique.

Tableau XXV : Moyennes des LDH chez les patients drépanocytaires.

	Groupe Etiologique			
	S/S (n=3)	A/S (n=3)	S/C (n=1)	Valeurs de référence (UI/l)
Moyenne de LDH (UI/l)	633 ± 101,3	225 ± 30,9	566	160 -320

- **Bilirubine libre :**

Ce paramètre n'a été exploité que chez 2 patients (1 patient S/S et 1 patient S/A).
La valeur de la bilirubine libre a été de :

- 36,9 mg/l chez le patient homozygote.
- 4,2 mg/l chez le patient hétérozygote.

L'haptoglobine n'a pu être étudiée chez aucun des patients drépanocytaires

- c. **Electrophorèse de l'hémoglobine :**

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez les patients porteurs du variant S dans la présente étude souligne les points suivants :

- **Hb A :**

- Absence de l'HbA chez les patients homozygotes (S/S) et les doubles hétérozygotes S/C.
- Pour les hétérozygotes (S/A), les taux d'HbA ont varié entre 61% et 66%, avec une moyenne de 63,2% et un écart-type de 2,3%.

- **Hb A2:**

- Chez les patients S/S, les taux d'HbA2 ont varié entre 1,5% et 2,9 %, avec une moyenne de 2,3% avec un écart-type de 0,7%.
- Chez les hétérozygotes, les taux d'HbA2 ont varié entre 2,1% et 3,1 %, avec une moyenne de 2,9% et un écart-type de 0,4%.
- Absence de l'HbA2 chez le cas de double hétérozygotie S/C

- **Hb F:**

- Absence de l'HbF chez les hétérozygotes (S/A) et le double hétérozygote S/C.
- Pour les cas homozygotes, la moyenne a été de 26,4% avec un écart-type de 14,6%.

- **Hb S:**

- Chez les homozygotes (S/S) le taux d'HbS a varié entre 53% et 80%, avec une moyenne de 70,9% et un écart-type de 9,5%.
- Chez les hétérozygotes (S/A) le taux a varié entre 30% et 35%, la moyenne a été de 33,8% avec un écart-type de 1,9%.
- Chez le double hétérozygote S/C le taux a été de 60,3%.

Tableau XXVI: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients porteurs du variant S.

Fraction d'Hb	Groupe Etiologique			Valeurs de référence (%)
	S/S (n=3)	A/S (n=5)	S/C (n=1)	
Hb A (%)	–	63,2 ± 2,3	–	96,8–97,8
Hb A2 (%)	2,3 ± 0,7	2,9 ± 0,4	–	2,2–3,2
Hb F (%)	26,4 ± 14,6	–	–	≤0,5
Hb S (%)	70,9 ± 9,5	33,8 ± 1,9	60,3	
Hb C (%)	–	–	39,7	

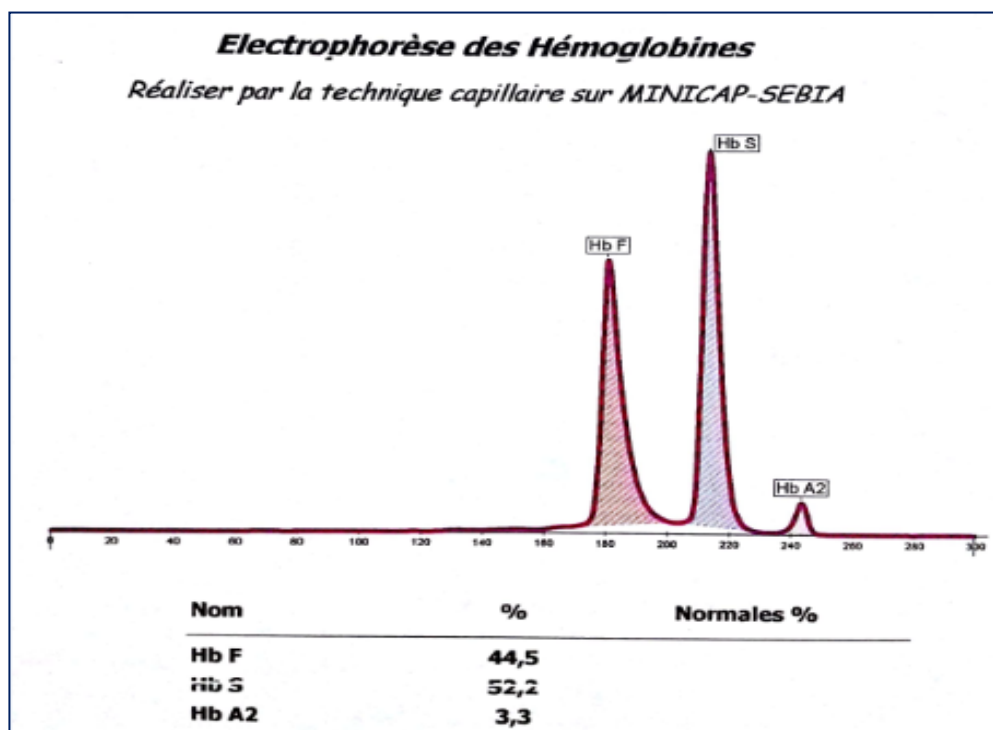


Figure 26: Profil électrophorétique d'une HbP S/S chez un patient de notre série.

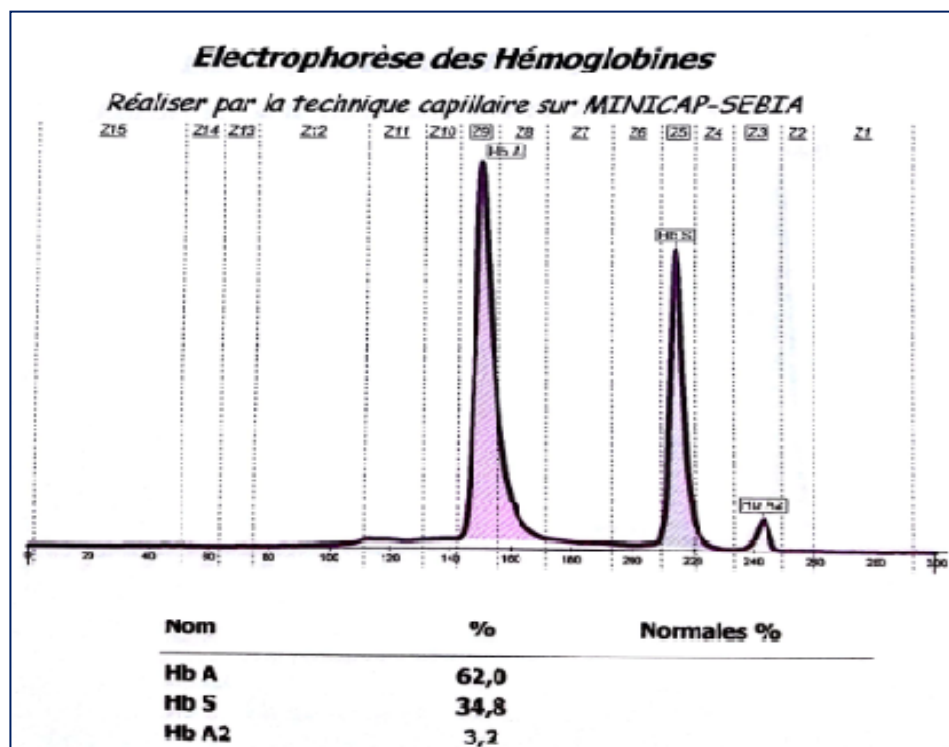


Figure 27: Profil électrophorétique d'une HbP A/S chez un patient de notre série.

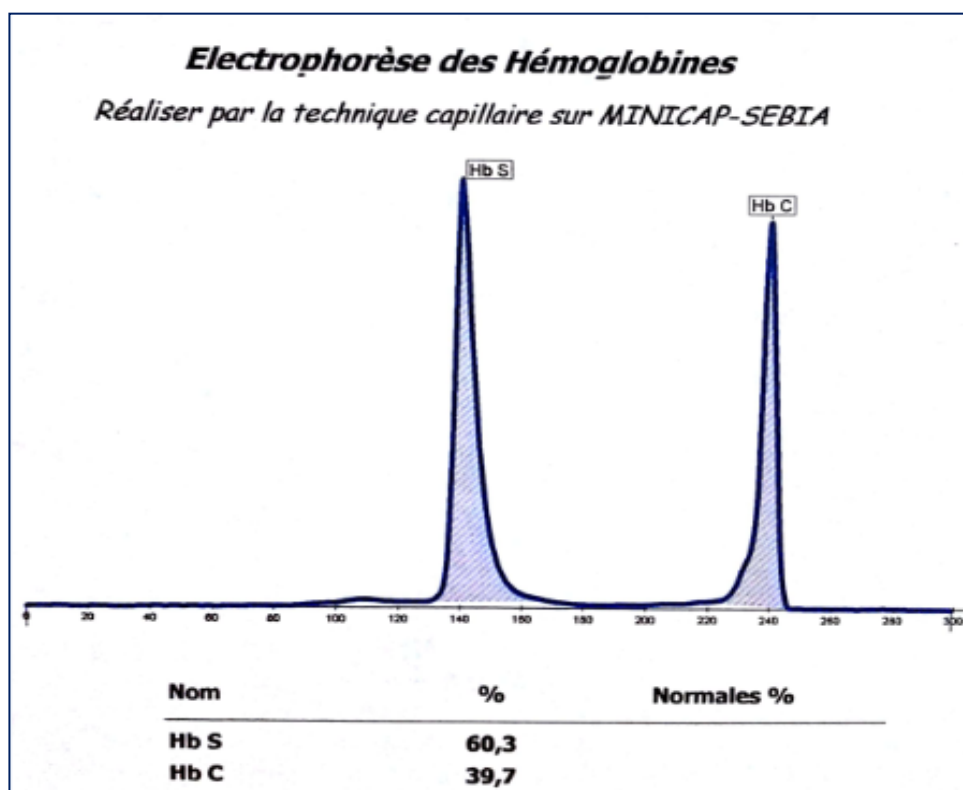


Figure 28 : Profil électrophorétique d'une HbP S/C chez un patient de notre série.

2.3. Cas d'hémoglobinose C :

a. Bilan martial :

- *Ferritinémie*

Ce paramètre a été étudié chez 7 patients parmi 10 colligés (2 hommes et 5 femmes).

Les moyennes de concentration en ferritine dans le sang chez nos patients porteurs de variant C, sont détaillées dans le tableau XXVII suivant, en fonction du groupe phénotypique et du sexe des patients.

Tableau XXVII : Moyennes de ferritinémie chez les patients atteints d'hémoglobinose C

Moyenne de ferritinémie	Groupe Etiologique		
	C/C (n=2)	A/C (n=5) ⁷⁴	Valeurs de référence (ng/ml)
Femmes	82 ± 8,5	96,5 ± 23,5	13-150
Hommes	–	179,8 ± 107,7	20-270

b. Bilan d'hémo lyse :

- *LDH :*

Parmi les 10 patients porteurs d'Hémoglobinose C, 7 patients ont bénéficié d'un dosage des LDH, soit 70% des cas.

- Chez les patients homozygotes (n=2) les valeurs ont été de 211 et 596 UI/l.
- Chez les patients hétérozygotes (n=5) les valeurs ont varié entre 208 et 232 UI/l.

Les moyennes des LDH sont détaillées dans le tableau suivant en fonction du groupe phénotypique.

Tableau XXVIII: Moyennes des LDH chez les patients atteints d'hémoglobinose C.

	Groupe Etiologique		Valeurs de référence (UI/l)
	C/C (n=2)	A/C (n=5)	
Moyenne de LDH (UI/l)	403,5 ± 272,2	215,3 ± 9,4	160 -320

- **Bilirubine libre et haptoglobine:**

Elles ont été étudiées chez un seul patient homozygote (C/C).

- La valeur de la bilirubine libre a été de 22,9 mg/l (valeur de référence : 3–10 mg/l).
- La valeur de l'haptoglobine a été de 0,23 g/l (valeur de référence : 0,7–2,5 g/l).

c. Electrophorèse de l'hémoglobine :

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez les patients porteurs d'hémoglobinoase C dans la présente étude souligne les points suivants :

c.1. Hb A :

- Absence de l'HbA chez les patients homozygotes (C/C).
- Pour les hétérozygotes (C/A), les taux d'HbA ont varié entre 58% et 68,5%, avec une moyenne de 62,4% et un écart-type de 3,5%.

c.2. Hb A2 :

- Absence de l'HbA2 chez les patients homozygotes (C/C).
- Pour les hétérozygotes (C/A), les taux d'HbA2 ont varié entre 0% et 5,3%, avec une moyenne de 1,5% et un écart-type de 2,3%.

c.3. Hb F :

- Les taux d'HbF ont varié entre 1,8% et 5,3% chez les patients homozygotes, avec une moyenne de 3,5% et un écart-type de 2,4%.
- Les taux ont varié entre 0% et 3,5% chez les patients hétérozygotes (C/A), avec une moyenne de 0,9% et un écart-type de 1,7%.

c.4. Hb C :

- Chez les homozygotes (C/C) le taux d'HbC a varié entre 94,7% et 98,2%, avec une moyenne de 96,4% et un écart-type de 2,4%.

– Chez les hétérozygotes (C/A) le taux a varié entre 28% et 41%, la moyenne a été de 35,4% et l'écart-type de 4,3%.

Tableau XXIX: Moyennes des fractions d'Hb chez les patients atteints d'hémoglobinoase C.

Fraction d'Hb	Groupe Etiologique		
	C/C (n=2)	A/C (n=8)	Valeurs de référence (%)
Hb A (%)	–	62,4 ± 3,5	96,8–97,8
Hb A2 (%)	–	1,5 ± 2,3	2,2–3,2
Hb F (%)	3,5 ± 2,4	0,9 ± 1,7	≤0.5
Hb C (%)	96,4 ± 2,4	35,4 ± 4,3	

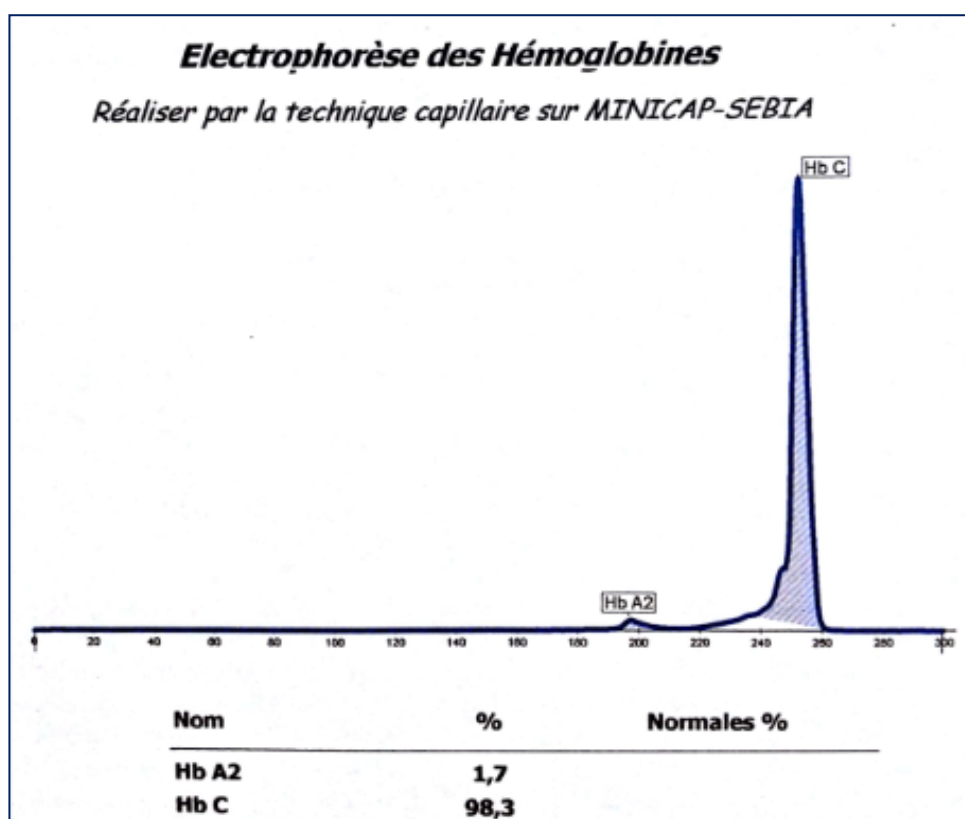


Figure 29: Profil électrophorétique d'une HbP (C/C) chez un patient de notre série

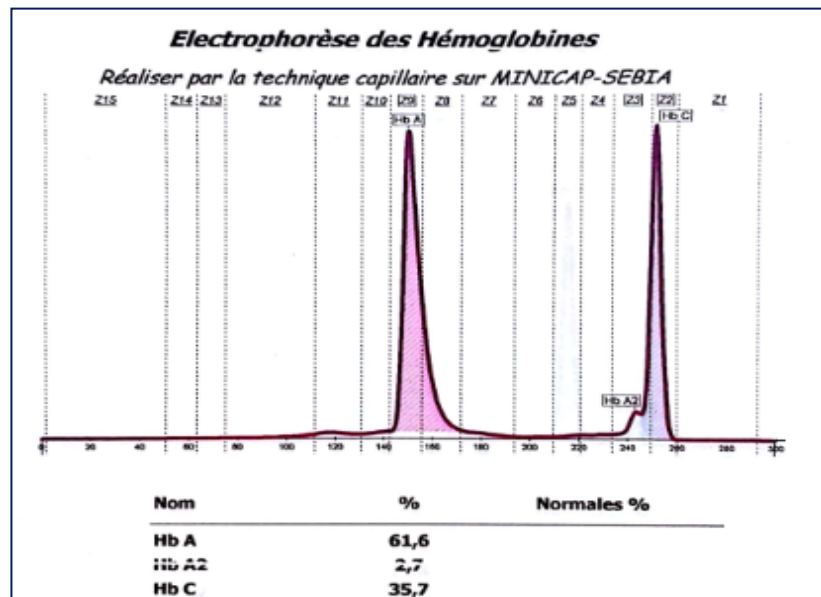


Figure 30: Profil électrophorétique d'une HbP (A/C) chez un patient de notre série.

2.4. Cas d'hémoglobinose O-arabe :

a. Bilan martial :

• *Ferritinémie*

Etudiée chez un seul cas (1 femme), la valeur de la concentration plasmatique en ferritine a été de 76 ng/ml (valeur de référence: 13–150ng/ml).

b. Bilan d'hémolyse :

- Les LDH ont été dosées chez un seul cas d'hémoglobinose O-arabe, la valeur a été de 211 UI/l (valeur de référence : 160–320UI/l).
- Le reste du bilan d'hémolyse n'a pas pu être étudié chez les deux patients.

c. Electrophorèse de l'hémoglobine :

Dans notre série, le profil électrophorétique des patients O-arabe hétérozygotes, s'est caractérisé par :

- Un taux moyen d'Hb O-arabe de $66,2\% \pm 40$.

- Une moyenne de l'Hb A de $31\% \pm 4,3$.
- L'expression de l'Hb F a été augmentée avec un taux de $2,7\% \pm 3,8$.
- Alors que pour la fraction A2 elle a été présente chez un seul patient, sans pouvoir la quantifier vu son intégration dans la zone de migration du variant O-arabe (HbO + HbA2 = 37,9%).

Tableau XXX : Moyennes des fractions d'Hb chez les patients atteints d'hémoglobinose O-arabe.

Fraction d'Hb	Moyenne	Valeurs de référence (%)
Hb A (%)	$31 \pm 43,9$	96,8 – 97,8
Hb A2 (%)	–	2,2 – 3,2
Hb F (%)	$2,7 \pm 3,8$	≤ 0.5
Hb O-arabe (%)	$66,2 \pm 40$	

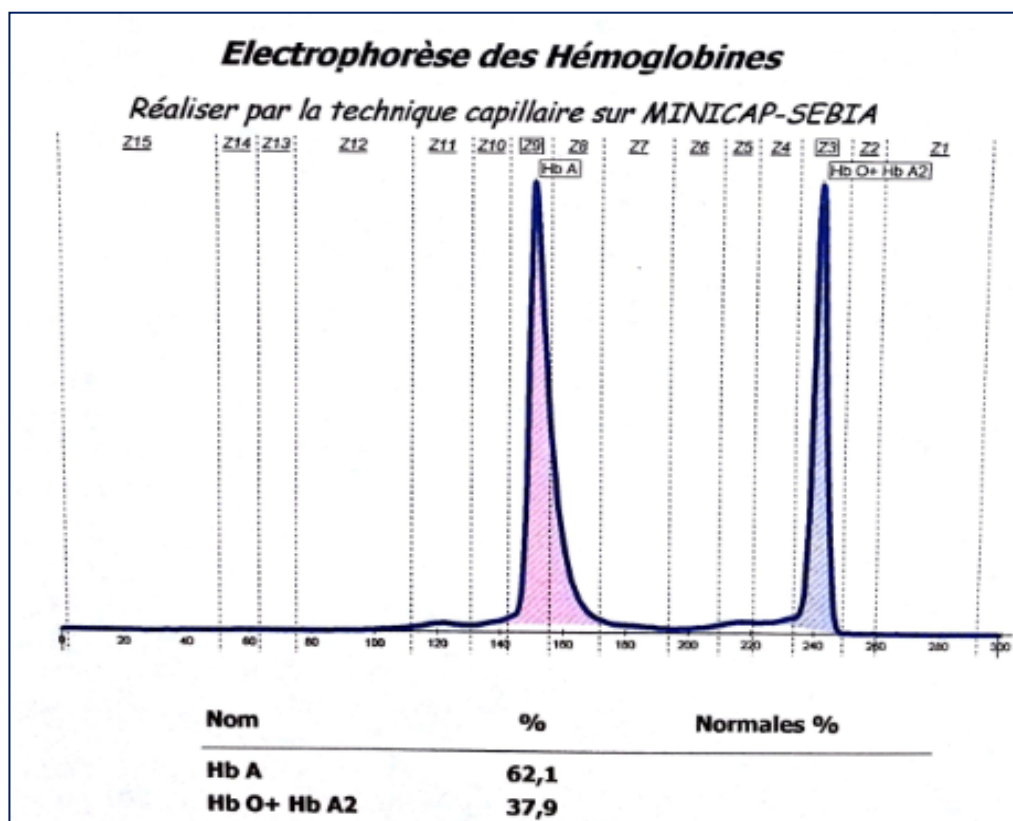


Figure 31: Profil électrophorétique d'une HbP O-arabe hétérozygote chez un patient de notre série.



DISCUSSION

I. Rappel bibliographique

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.

1. La Molécule de l'Hémoglobine

1.1. Structure [25, 26, 28,30]

L'hémoglobine est le constituant majoritaire du globule rouge. La molécule d'hémoglobine pèse 65 KDa, c'est un tétramère constitué de 4 sous-unités identiques deux à deux. Chaque sous-unité est constituée d'une chaîne de support polypeptidique (globine) portant dans une poche protéique appropriée, une molécule d'hème contenant un atome de fer. Grâce à ses 4 sous unités, une molécule d'Hb peut fixer 4 molécules d'oxygène (Figure32).

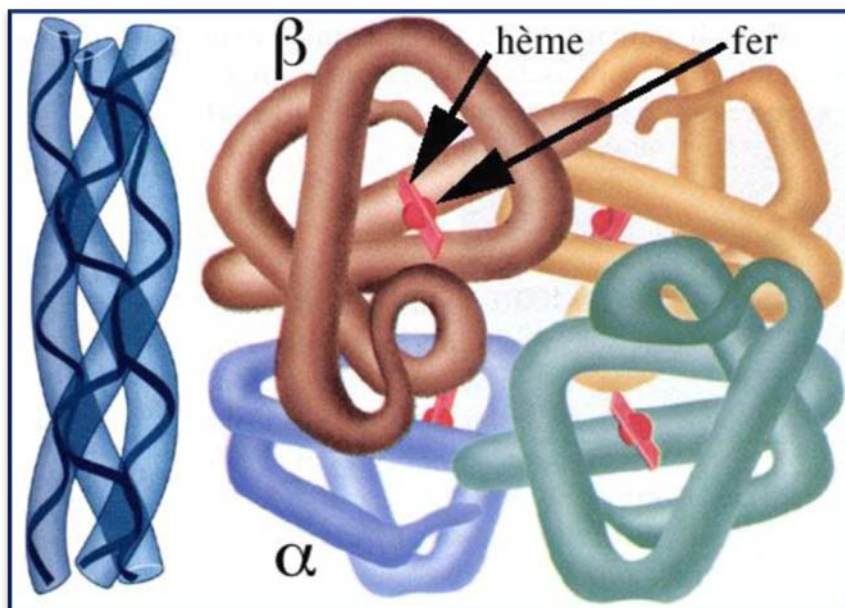


Figure 32: représentation de la molécule d'hémoglobine. [27]

Les globines : c'est un ensemble de 4 chaînes polypeptidiques semblables deux à deux appartenant à deux familles : famille α et famille β .

La chaîne polypeptidique s'enroule sur elle-même en spirale pour réaliser une structure secondaire en hélice. En fait, l'hélice est discontinue, l'ensemble de la chaîne formant 8 segments hélicoïdaux (de A à H) et porte une crevasse entre les hélices E et F où s'insère une molécule d'hème. La réunion de 2 chaînes α et de 2 chaînes β forme une molécule symétrique globulaire.

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

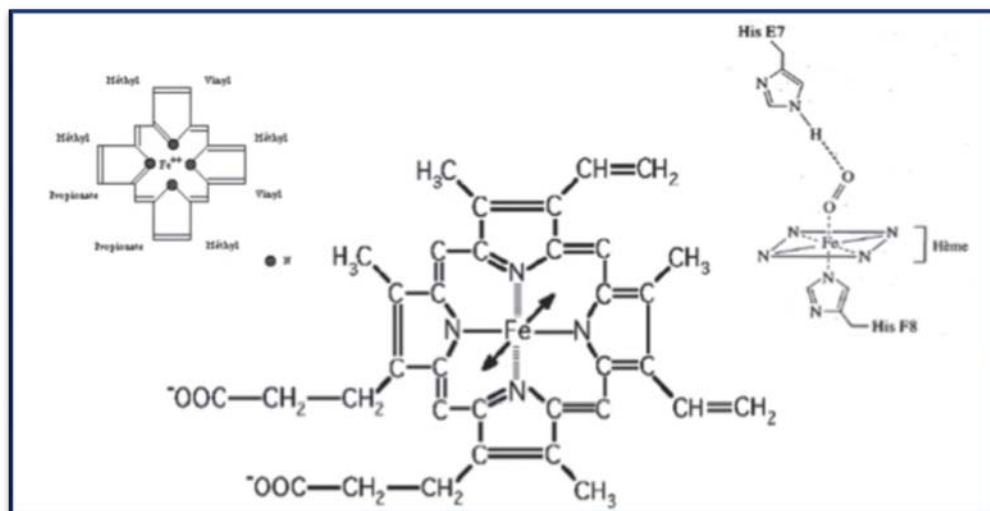


Figure 33 : Structure de l'hème de l'hémoglobine (protoporphyrine IX) [30]

1.2. Fonction [5, 30, 32,33]

Les hémoglobines ont pour fonction principale le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer et 1 g d'hémoglobine peut

transporter au maximum 1.34 ml d'oxygène lorsque la saturation est totale, soit environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de Sang. Après avoir lâché l'O₂ dans les tissus, l'Hb transporte le CO₂ des tissus vers les poumons. En outre l'hémoglobine joue un rôle essentiel dans le maintien du pH intra-érythrocytaire.

Pour accomplir cette fonction principale, la structure de l'hémoglobine est capable de se modifier au cours de la fixation et de la libération de l'oxygène. Il existe ainsi 2 formes de l'hémoglobine en équilibre : la forme R ou relaxée, à haute affinité pour l'oxygène, et la forme T ou tendue, à affinité plus faible (figure 34). Cet équilibre, et donc l'affinité pour oxygène, dépendent du pH ambiant et de la pression partielle en dioxygène (pO₂), mais aussi de la température, de la teneur en CO₂ et en 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG).

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

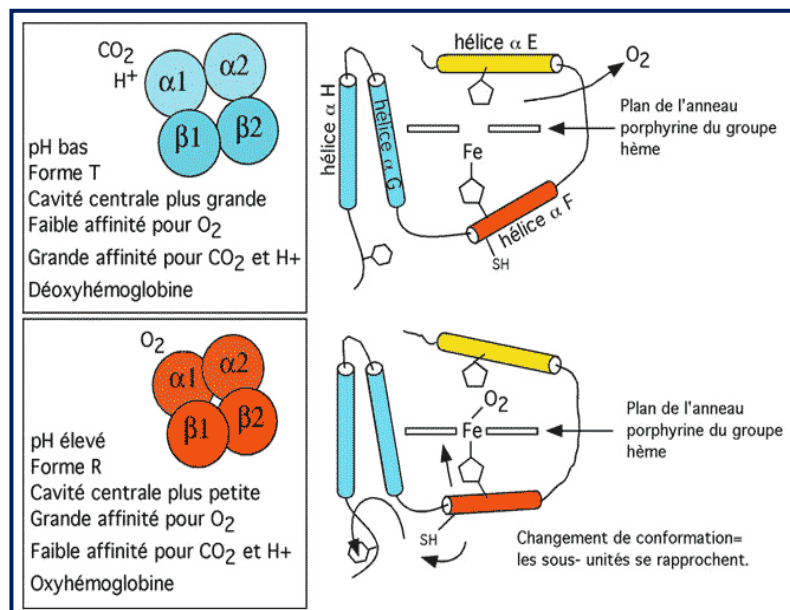


Figure 34: Forme T et forme R de l'hémoglobine [32].

Il existe une notion de coopérativité entre les globines : la fixation de l'oxygène sur une des sous-unités de la molécule entraîne la transition concertée des autres sous-unités du tétramère vers la forme R, à haute affinité pour l'oxygène. Ainsi, la fixation d'une molécule d'oxygène stimule la fixation d'autres molécules d'oxygène.

L'efficacité du transport de l'oxygène peut être mesurée par la courbe d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, exprimant la saturation en dioxygène de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle en dioxygène : cette courbe ayant une allure sigmoïde en raison du caractère allostérique de l'hémoglobine et de cette coopérativité des globines dans la cinétique de fixation de l'oxygène (Figure 35). Cette courbe est aussi appelée courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

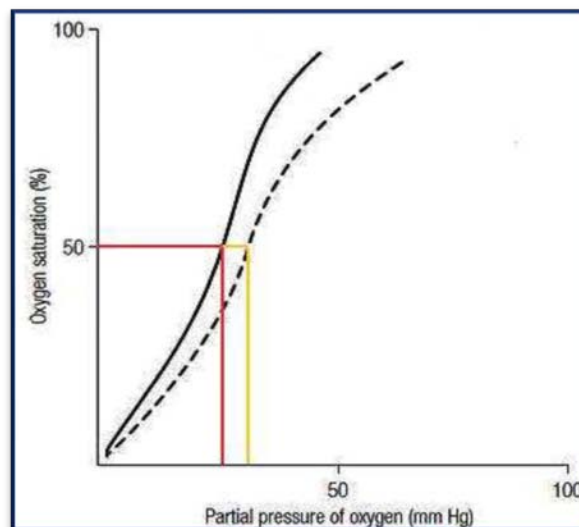


Figure 35: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [33].

1.3. Gènes de globine [33-37]

La localisation chromosomique des gènes de globine a été déterminée de façon précise grâce aux techniques de fusion cellulaire et d'hybridation.

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

Chez l'homme, les gènes de l'hémoglobine se répartissent en deux groupes distincts: le groupe des gènes de type α et le groupe de gènes de type β .

L'organisation des familles des gènes α et β -globine est présentée schématiquement dans la figure 30.

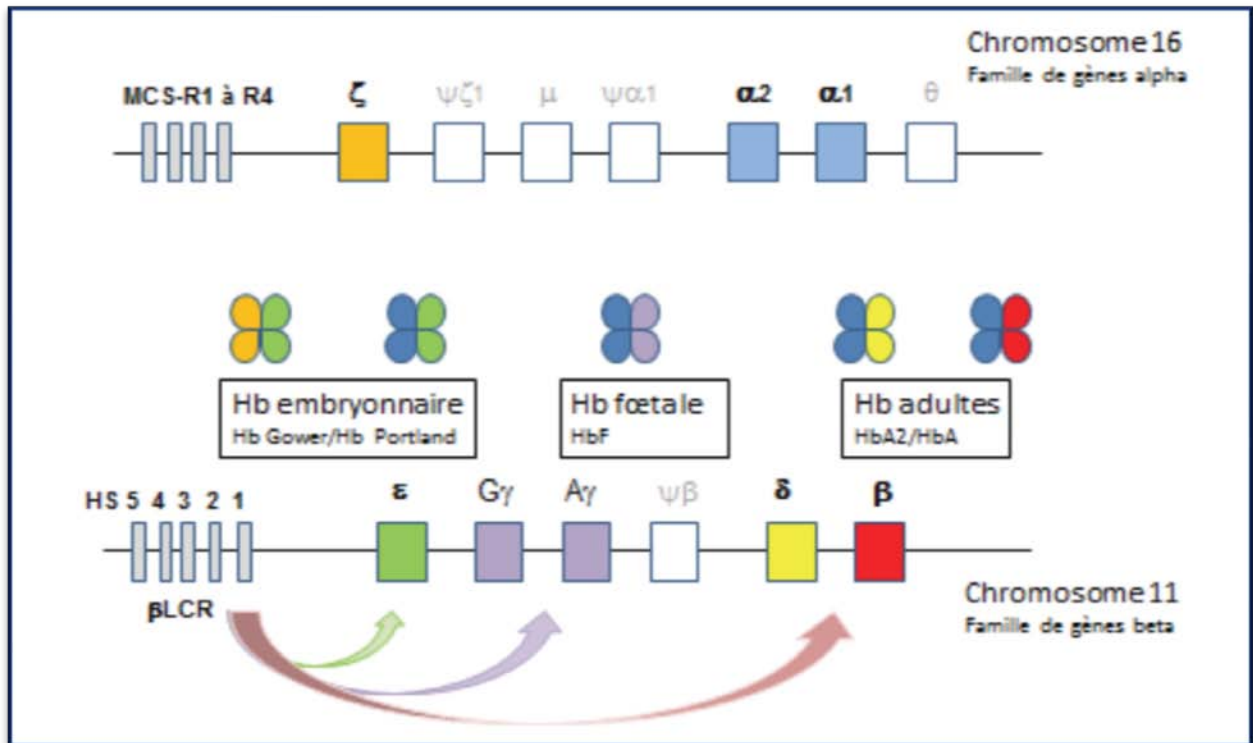


Figure 36 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine [37].

a. Groupe des gènes de type α :

Les gènes de type α sont regroupés sur le chromosome 16, au niveau de la partie terminale du bras court. On trouve, de 5' à 3' :

- un gène de structure ζ permettant la formation des ~~hémoglobines~~ ζ (qui remplacent les chaînes α au cours des premières semaines de la vie embryonnaire).
- deux gènes de structure $\alpha 1$ et $\alpha 2$, fonctionnels dès la vie embryonnaire ; tout les deux codent pour la même chaîne de globine α .
- trois pseudo gènes $\psi \zeta$, $\psi \alpha 2$, $\psi \alpha 1$, non fonctionnels.

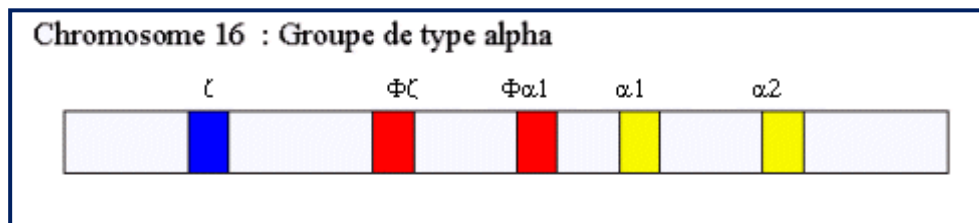


Figure 37: Les gènes embryonnaires du groupe α [35]

b. Groupe des gènes de type β

Les gènes de type β se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 qui comprend de 5' vers 3' :

- un gène ϵ embryonnaire.
- deux gènes γA et γG qui diffèrent par la variation d'un acide aminé en position 136 de la chaîne fœtale.
- un gène δ , fonctionnel après la naissance
- un gène β , dont l'expression débute à la fin du premier trimestre de gestation

Le gène β n'est pas dupliqué, contrairement aux gènes α , les lésions qui touchent les gènes β s'expriment donc :

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

En conséquence, la plupart des lésions qui portent sur le gène β sont plus sévères que celles qui atteignent les gènes α .

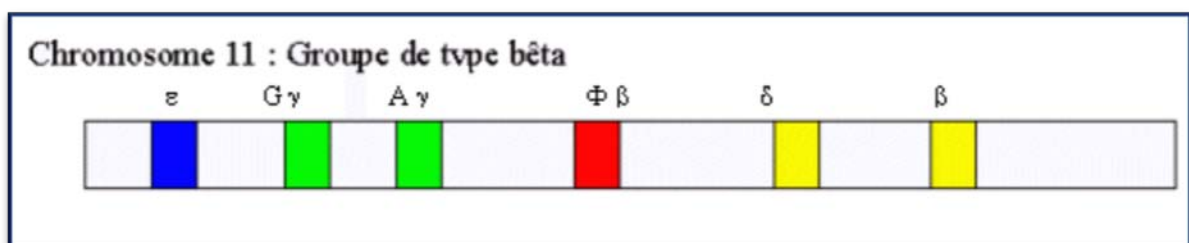


Figure 38 : Les gènes embryonnaires du groupe β [35]

1.4. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines [27, 30,39]

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément (figure 39). 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.

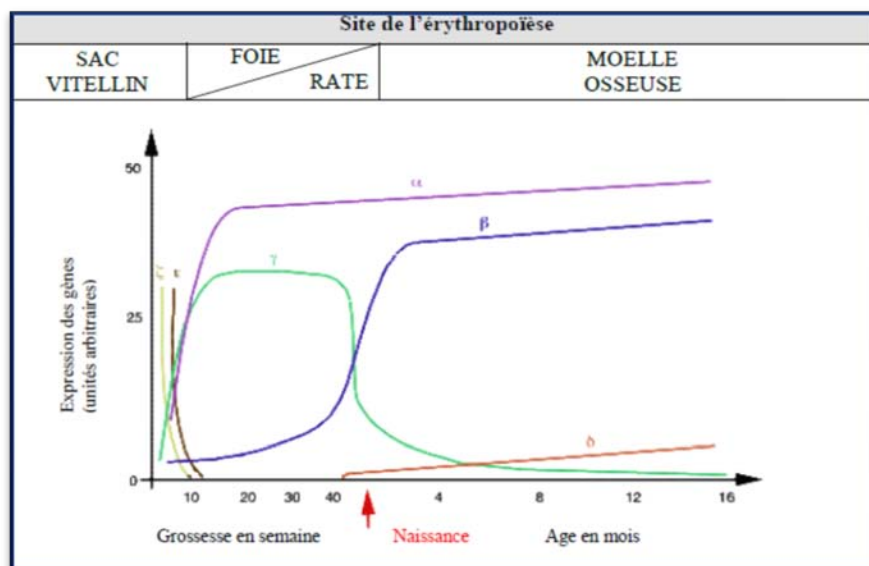


Figure 39: Expression des gènes de globine au cours du développement ontogénique [39]

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

a. 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 : $\zeta_2 \gamma_2$

b. Chez le fœtus

C'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse. A partir du 37ème 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.

c. 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%).

Le tableau XXXI suivant présente les proportions des différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie.

Tableau XXXI : Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie. [27,38]

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

2. Les hémoglobinopathies :

Elles sont responsables d'anémies hémolytiques constitutionnelles, et présentent une répartition géographique assez large du fait des migrations des populations. L'incidence des formes graves est beaucoup plus significative au niveau des zones où sévit le paludisme (Figure 40). Ceci est expliqué par le fait que les hémoglobinopathies à l'état hétérozygote protègent contre les formes graves du paludisme, entraînant ainsi une pression de sélection qui confère à ces patients un avantage de survie.

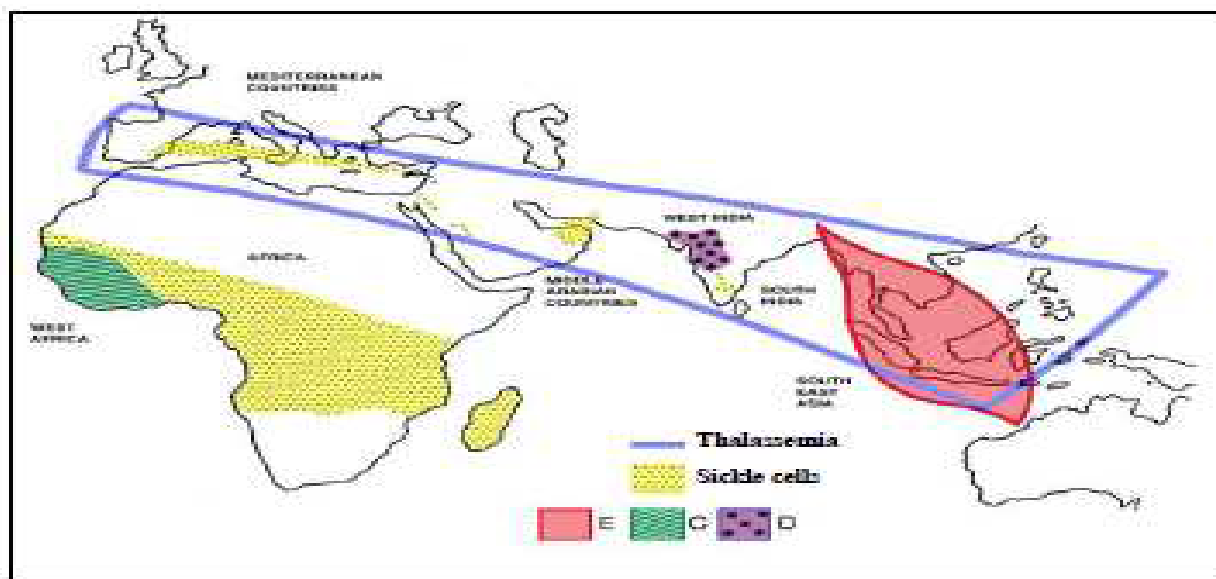


Figure 40: Répartition géographique des principales hémoglobinopathies [40]

Les hémoglobinopathies sont transmises sur un mode autosomique récessif (Figure 41). Par conséquent, les transporteurs qui ont un chromosome affecté et un chromosome normale sont généralement en bonne santé ou légèrement anémique. Lorsque les deux parents sont porteurs, leurs enfants ont 25% de chance d'être normale, une chance d'être affecté de 25 % par la maladie, et un risque d'être porteur de 50 % [8].

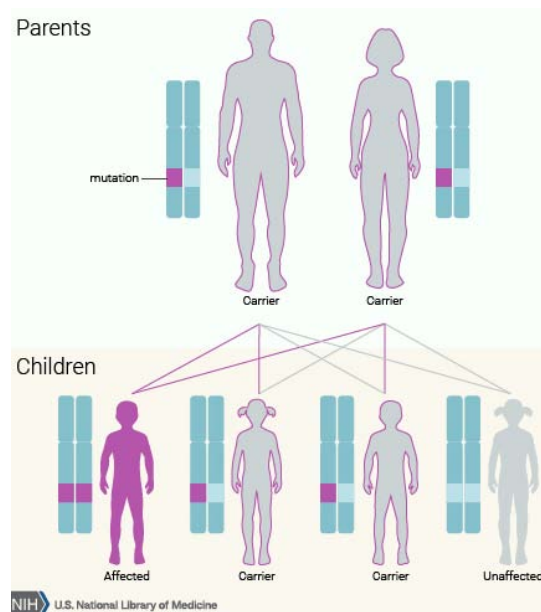


Figure 41 : illustration de la transmission autosomique récessive. [41]

Elles sont causées par une mutation des gènes codant pour la synthèse de globine. Les mutations peuvent perturber l'expression du gène, causant moins de production de chaîne de globine α – ou β – (thalassémie) ou mutation ponctuelle du gène dans la région codante (exons), ce qui peut entraîner la production de globine défectueux qui conduit à la formation de l'Hb anormale (les variants de l'Hb) [42].

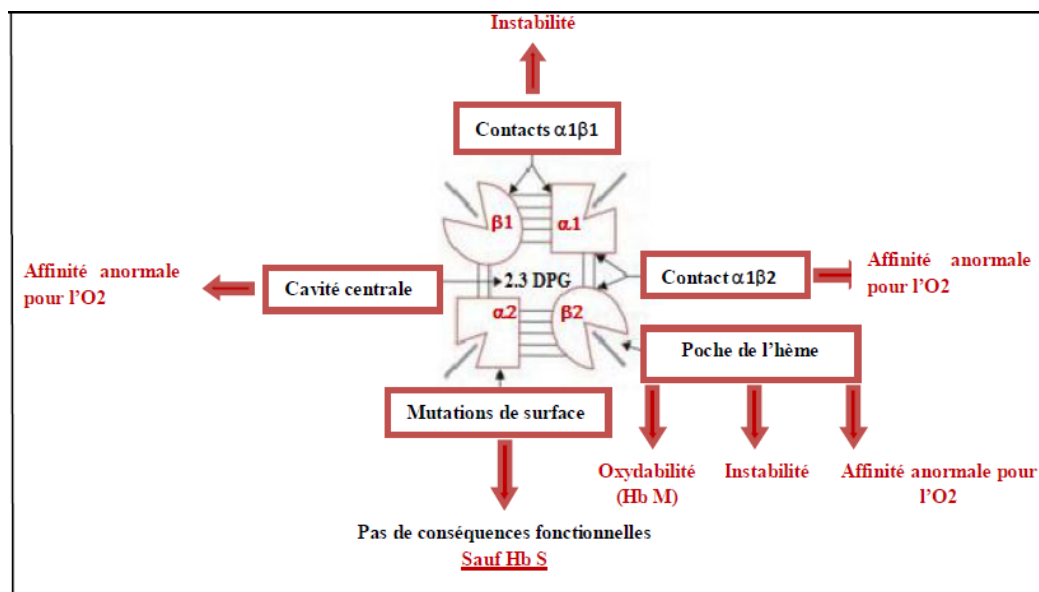


Figure 42 : topographie des mutations sur le tétramère de globine [39]

Ainsi on classe les hémoglobinopathies en deux grands groupes [37]:

- ***Des anomalies quantitatives ou de synthèse***, correspondant à un déficit de synthèse total ou partiel d'une des chaînes de globine.
- ***Des anomalies qualitatives ou de structure***, responsables de la formation d'hémoglobines anormales telles que l'Hb S, C, O, ou E.

A ces anomalies s'ajoutent les défauts de transformation de la chaîne de globine synthétisée après la naissance, par exemple, persistance héréditaire de l'Hb F, qui est une affection relativement bénigne. Il peut coexister avec la thalassémie ou la drépanocytose et entraînera une diminution de gravité de ces maladies (effet protecteur) [8].

2.1. Anomalies quantitatives de l'hémoglobine :

Les anomalies quantitatives de l'hémoglobine, appelées thalassémies, résultent d'une insuffisance de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine, sans altération de la protéine.

Selon la chaîne insuffisamment synthétisée, on distingue des α^- , β^- , δ^- , $\delta\beta^-$ et $\gamma\beta^-$ thalassémies, les α^- et β^- thalassémies étant les plus fréquemment décrites. Celles-ci sont particulièrement fréquentes dans les pays infestés par le paludisme. En effet, les personnes présentant un trait thalassémique sembleraient protégées contre les formes graves de paludisme. La principale conséquence du déficit de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine est un déséquilibre entre les chaînes, avec excès de chaînes non appariées. Ces dernières forment des polymères peu solubles dans l'érythroblaste, conduisant à des altérations des membranes cellulaires et nucléaires et finalement à la destruction de l'érythroblaste. Il en résulte une érythropoïèse inefficace et une anémie, qui tentent d'être compensées par une hypersécrétion d'érythropoïétine qui stimule l'érythropoïèse. Cela aboutit alors à une hyperplasie érythroblastique dans les espaces médullaires, responsable de déformations osseuses. D'autre part, les quelques réticulocytes ayant réussi à maturer subissent en partie une destruction en périphérie, appelée hyperhémolyse [56] [48].

a. α -thalassémie :

Les α -thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud-est et en Afrique équatoriale mais on les rencontre également autour du bassin méditerranéen.

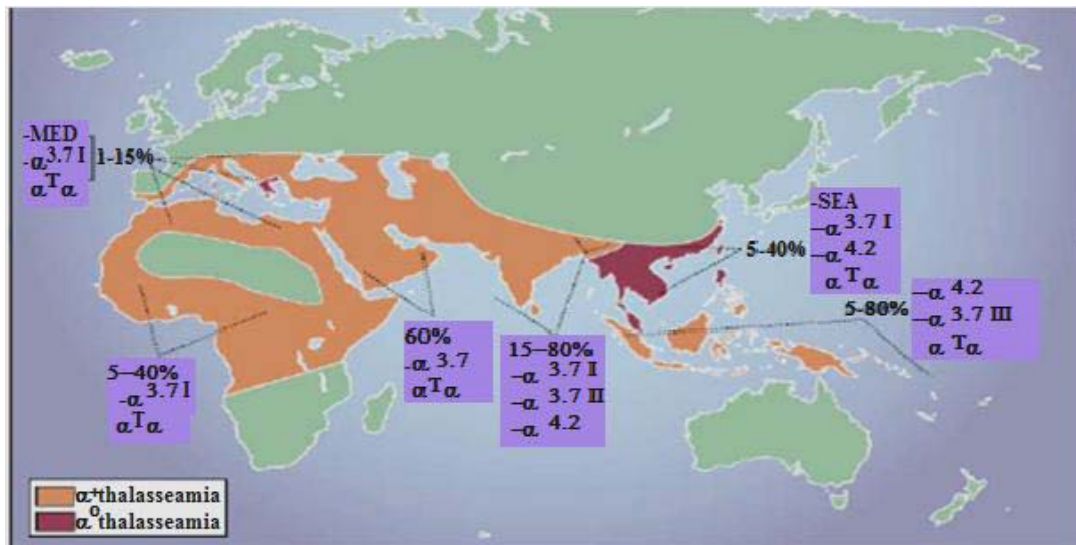


Figure 43: distribution globale des mutations des α -thalassémies. [55]

Puisqu'il existe normalement deux gènes α ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) situés sur chaque chromosome 16, donc quatre gènes α fonctionnels, quatre phénotypes peuvent être distingués selon le nombre de gènes α inactivés [56] [77].

Lorsque trois gènes α sur quatre sont fonctionnels, il s'agit d'une α -thalassémie hétérozygote silencieuse. En effet, aucun signe clinique n'est retrouvé. Au niveau biologique, on observe un taux très modérément augmenté (1 à 2 %) d'hémoglobine Bart's à la naissance, correspondant à un tétramère $\gamma 4$. L'étude de l'hémoglobine se normalise ensuite et l'hémogramme est normal dans 50 % des cas, ou peut sinon montrer une discrète microcytose

Les inactivations de deux gènes α sont responsables d' α -thalassémies mineures, dont le génotype peut être de type $(-\alpha/-\alpha)$ ou $(--/\alpha\alpha)$ selon la localisation chromosomique de l'anomalie génétique. Les sujets sont cliniquement asymptomatiques. Biologiquement, à la naissance, le taux d'hémoglobine Bart's est compris entre 5 et 10 %. A l'âge adulte, la biologie montre une hypochromie, une microcytose, un taux normal d'hémoglobine F tandis que le taux d'hémoglobine A2 peut être normal ou légèrement diminué.

La non-fonctionnalité de trois gènes α sur quatre est responsable d'hémoglobinoase H. A la naissance, l'anomalie est asymptomatique mais montre biologiquement un taux élevé d'hémoglobine Bart's (γ_4), de l'ordre de 25 à 30 %, qui sera progressivement remplacée par l'hémoglobine H (tétramère β_4). Certains patients restent cliniquement asymptomatiques tandis que d'autres développent une anémie hémolytique chronique hypochrome microcytaire de sévérité variable, avec splénomégalie, ictère, modifications osseuses et parfois lithiase biliaire pigmentaire.

Enfin, lorsque les quatre gènes α ont subi une délétion, on retrouve une α -thalassémie homozygote responsable d'une perte fœtale dans un tableau d'anasarque fœto-placentaire (Bart's hydrops fœtalis). Cette anomalie est surtout rencontrée en Asie du Sud-est où existent des grandes délétions englobant les deux gènes α . Cependant, quelques foyers sont aussi retrouvés en Méditerranée orientale.

Le tableau XXXII regroupe les caractéristiques clinico-biologique des différentes formes des α -thalassémies

Tableau XXXII : Caractéristiques clinico-biologiques des α -thalassémies :

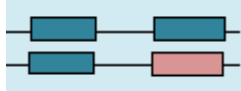
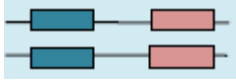
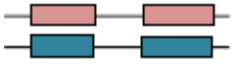
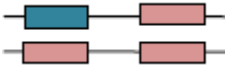
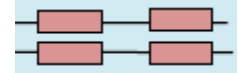
	α -thalassémie silencieuse	α -thalassémie mineure	α -thalassémie intermédiaire (Hémoglobino)H	α -thalassémie majeur (Hydrops Fœtal de) Bart's
Génétique	1 gène α altéré (- α / $\alpha\alpha$) Thalassémie α^+ hétérozygote 	2 gènes α altérés (- α / - α) Thalassémie α^+ homozygote  OU (- - / $\alpha\alpha$) Thalassémie α^0 hétérozygote 	3 gènes α altérés (- - / - α) Hémoglobino)H H délétionnelle OU Plus rarement hémoglobino)H H non délétionnelle 	4 gènes α altérés (- - / - -) 
Signes cliniques	Asymptomatique	Asymptomatique en règle	Anémie hémolytique chronique plus ou moins bien tolérée	Mort fœtale in utero dans un tableau d'hydrops fœtal avec anasarque fœto-placentaire

Tableau XXXII : Caractéristiques clinico-biologiques des α -thalassémies : « suit »

	α -thalassémie silencieuse	α -thalassémie mineure	α -thalassémie intermédiaire (Hémoglobino)H	α -thalassémie majeur (Hydrops Fœtalis de) Bart's
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	Pas d'anémie Microcytose inconstante	Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé Pseudopolyglobulie Microcytose et Hypochromie	Anémie régénérative de degré variable microcytaire et hypochrome	Anémie sévère in utero, en règle incompatible avec la survie
Étude électrophorétique de l'Hb	A la naissance : présence inconstante d'Hb Bart en faible quantité (1-2 %) Normale chez l'adulte	A la naissance : 5-10% d'Hb Bart's Normale chez l'adulte	A la naissance : 20-40% d'Hb Bart's 1-40% d'HbH Chez l'adulte : HbA2 : 1à2% HbF (1à3%)	80% d'Hb Bart's 10% Hb H 10% Hb Portland (Etude moléculaire indispensable)

b. β -thalassémie :

Plus souvent observées dans nos populations que les α -thalassémies, les β -thalassémies figurent parmi les anomalies génétiques les plus fréquentes. Initialement décrites dans les populations du bassin méditerranéen, elles sont aussi très répandues au Moyen-Orient, dans toute l'Asie du Sud et du Sud-est, en Afrique de l'Ouest et aux Antilles [26,56] (figure 44).

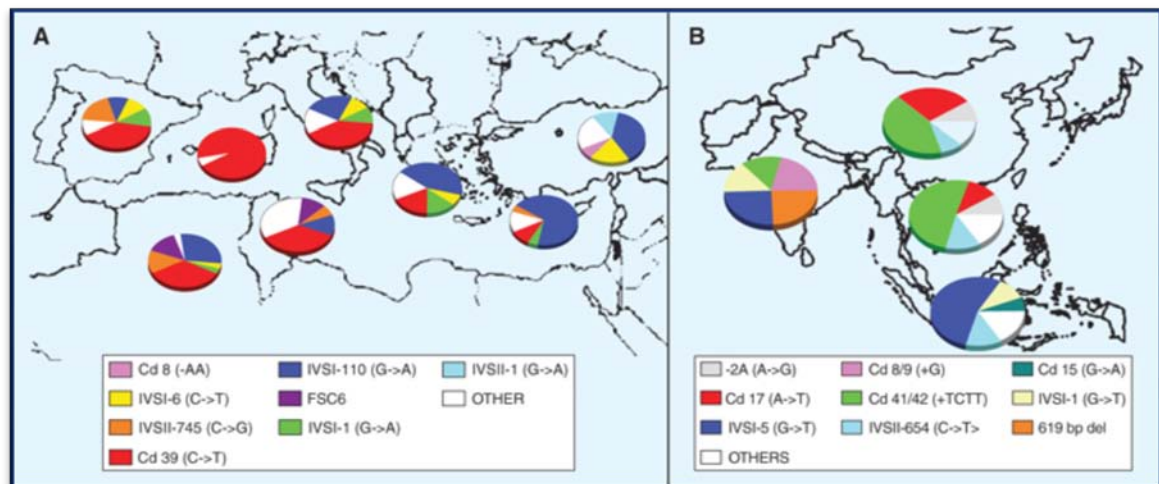


Figure 44 : Principales mutations β -thalassémiques dans le bassin méditerranéen (A) et en Asie de Sud-est (B) [45]

Les β -thalassémies sont caractérisées par une diminution de l'expression de la chaîne β , qui peut être totale ou partielle, non ou incomplètement compensée par la synthèse de la chaîne homologue γ . En l'absence totale de synthèse de chaîne β et donc d'hémoglobine A, on parle de β^0 -thalassémie. Lorsque le déficit de synthèse de la chaîne β n'est que partiel, il s'agit d'une $\beta^{+/-}$ -thalassémie. Les β -thalassémies sont en grande majorité dues à des mutations ponctuelles mais elles peuvent également résulter de microdélétions ou d'insertions de nucléotides [45,48].

Selon les manifestations phénotypiques, en l'occurrence la profondeur de l'anémie et les besoins transfusionnels, plusieurs formes de β -thalassémies peuvent être distinguées [48]. Cette distinction ne peut être réalisée qu'après quelques mois de vie, lorsque la synthèse de l'hémoglobine F n'est plus capable de masquer l'anomalie de synthèse de l'hémoglobine A.

Tout d'abord, la β -thalassémie majeure, aussi appelée anémie de Cooley, se caractérise par l'absence totale de chaînes β , correspondant au génotype β^0/β^0 . Elle est révélée dès l'enfance par une anémie hémolytique très sévère associée à une hépato-splénomégalie et à des

anomalies morphologiques résultant de l'hyperplasie des os plats secondaire à l'hyperactivité érythroïde. L'hémogramme révèle une anémie inférieure à 7 g/dl, microcytaire (VGM entre 60 et 65 fL), hypochrome (TCMH inférieure à 26 pg). Le frottis sanguin met en évidence une anisopoïkilocytose, des ponctuations basophiles fréquentes ainsi qu'une érythroblastose majeure. L'étude de l'hémoglobine permet le diagnostic, elle montre un pourcentage élevé d'hémoglobine F, allant de 50 à 98 % selon la synthèse résiduelle de la chaîne β . Le taux d'hémoglobine A2 est variable.

Les β -thalassémies intermédiaires constituent une autre forme de β -thalassémie et sont caractérisées par une anémie dont le taux d'hémoglobine se maintient entre 6 et 10 g/dl, ne requérant pas de transfusion mensuelle. Leur génotype est de type β^0/β^+ ou β^+/β^+ . Seule

L'observation des besoins transfusionnels permet de distinguer une thalassémie intermédiaire d'une thalassémie majeure. Les β -thalassémies intermédiaires se manifestent le plus souvent par une anémie hémolytique modérée avec pâleur et hépato-splénomégalie, pouvant éventuellement s'accompagner des complications osseuses de l'hyperplasie érythroblastique médullaire [50].

Les β -thalassémies mineures sont quant à elles définies par un génotype hétérozygote de type β^0/β et se manifestent biologiquement par une pseudopolyglobulie associée à une microcytose et une hypochromie. Le pourcentage d'hémoglobine A2 est élevé (supérieur à 3,5 %) tandis que celui de l'hémoglobine F est normal ou discrètement augmenté. Cliniquement, les patients sont bien portants et dénués de signes d'anémie. Exceptionnellement toutefois, une discrète splénomégalie peut être observée [52].

Enfin, les β -thalassémies silencieuses, de génotype β^+/β , sont asymptomatiques cliniquement et hématologiquement.

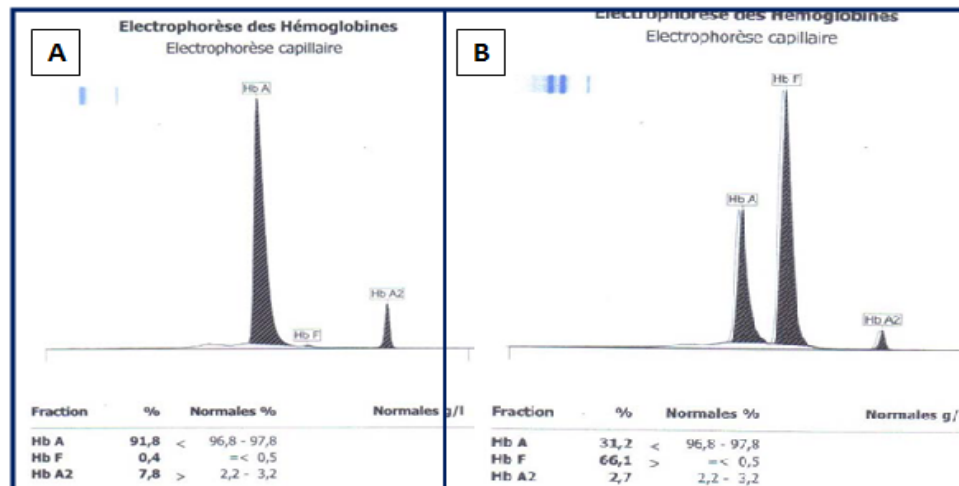


Figure 45: Profils électrophorétiques de l'Hb chez les sujets β -thalassémiques hétérozygotes (A) et homozygotes (B). [91]

Le tableau suivant récapitule les différents éléments génétiques, cliniques et biologiques qui permettent de classifier les formes de β -thalassémie.

Tableau XXXIII : la classification schématique des trois formes de bêta-thalassémie

	β -thalassémie mineure	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie majeure
Génétique	Mutation hétérozygote d'un seul gène β -globine β^0/β ou β^+/β	Bases moléculaires hétérogènes : le plus souvent association de 2 mutations avec synthèse résiduelle d'HbA β^0/β^+ ou β^+/β^+	Mutations sévères des 2 gènes β -globine β^0/β^0
Signes cliniques	-Asymptomatique	-Anémie de degré variable. -Principales complications liées à la dysérythropoïèse.	-Anémie sévère et précoce. -Principales complications liées à la surcharge en fer
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	-Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé -Pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome	-Anémie de degré variable microcytaire et hypochrome : Hb : 10-13 g/dl VGM : 65-75 fl -Besoins en TF occasionnels ou absents	-Anémie microcytaire et hypochrome : Hb : 2-10 g/dl VGM : 60-75 fl -Besoins en TF Permanent
Étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine	-HbA2 augmentée > 3,5 % -HbF normale ou Faiblement augmentée	-HbF augmentée -HbA abaissée mais présente le plus souvent	-HbF majoritaire -HbA absente ou en quantité très faible

2.2. Anomalies qualitatives de l'hémoglobine :

A ce jour, plus de 800 variants d'hémoglobine ont été décrits [44]. Toutefois, la majorité des variants de l'hémoglobine sont asymptomatiques et sont donc découverts fortuitement [74].

a. Hémoglobinose S :

Quelques dizaines de variants seulement ont une importance clinique, dont l'hémoglobine S, responsable de la drépanocytose, et découverte en 1949 par Pauling et al. [43]. Il s'agit de la plus fréquente des hémoglobinopathies, notamment en Afrique subsaharienne, mais également aux Antilles, en Inde, au Moyen-Orient et dans le bassin méditerranéen [56,66]. Toutefois, du fait des migrations de populations, les différentes hémoglobinopathies se sont répandues dans tous les pays [69].

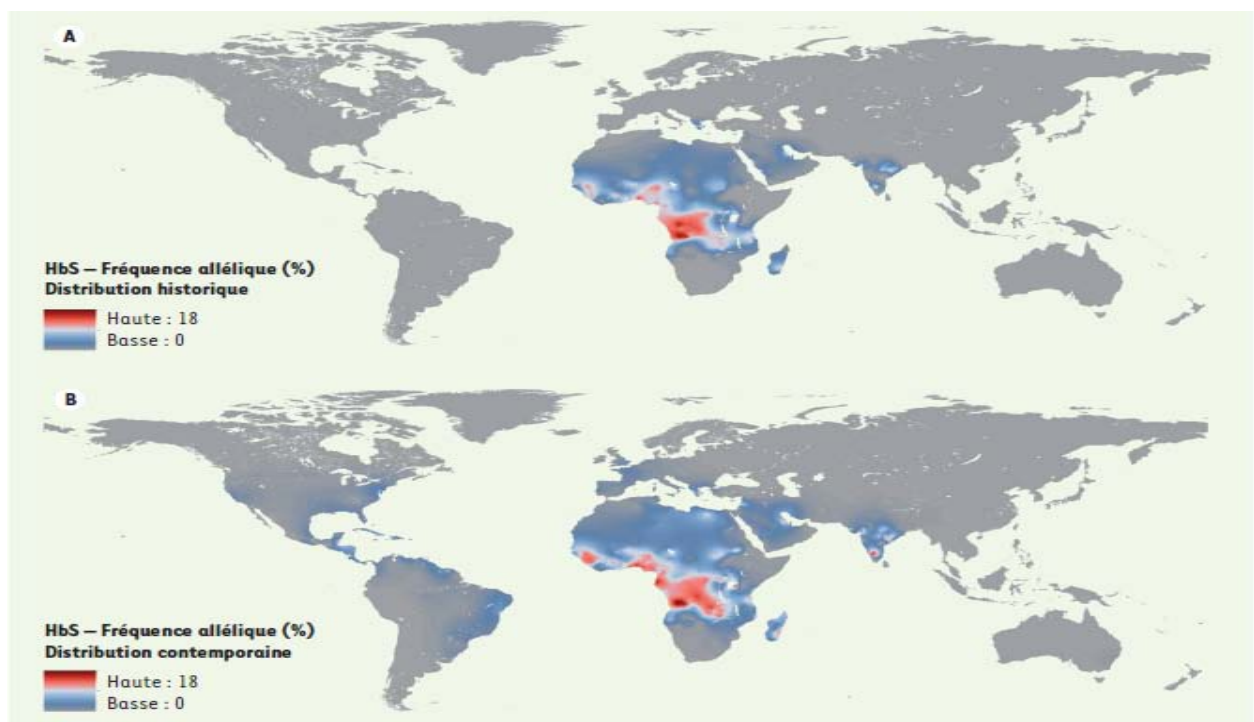


Figure 46 : Distribution historique et contemporaine de la drépanocytose. (2010) [64].

La drépanocytose est due à une mutation ponctuelle sur le sixième codon du gène β -globine conduisant au remplacement d'un acide glutamique par une valine ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) et donc à la synthèse d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S.

En condition de désoxygénation, cette hémoglobine S polymérise en longues fibres entraînant une rigidification et une déformation de l'hématie en forme de faucille (Figure 47). Les hématies, ayant perdu leur élasticité, obstruent les capillaires des organes, provoquant une ischémie par manque d'apport d'oxygène et donc des crises vaso-occlusives douloureuses. Par ailleurs, il survient une anémie hémolytique en raison de la plus grande fragilité des hématies [66,82].

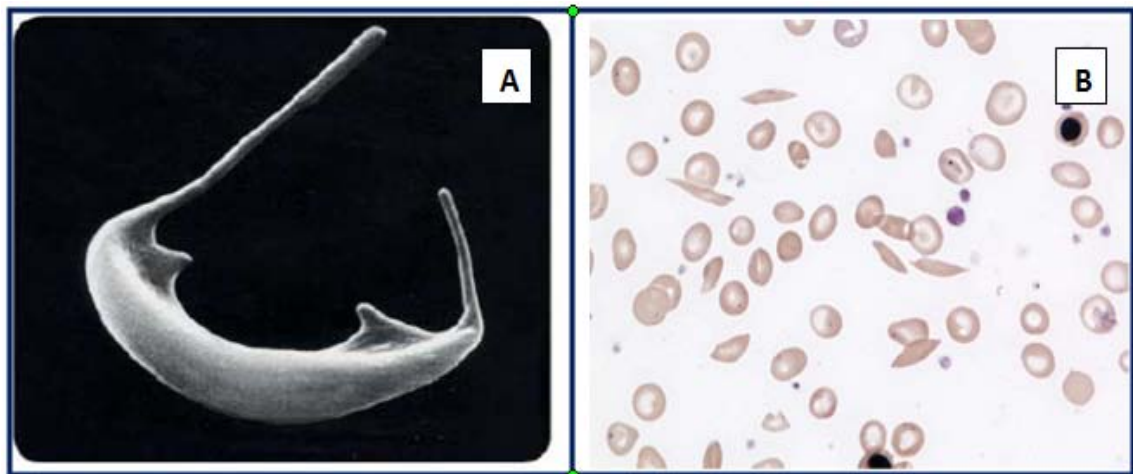


Figure 47: Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage (B) [68] et au microscope optique (A) sur frottis sanguin [67].

Les sujets homozygotes (S/S) sont atteints et souffrent d'un syndrome drépanocytaire majeur. La concentration en hémoglobine se situe entre 6 et 10 g/dl et les hématies contiennent alors principalement de l'hémoglobine S, ainsi qu'une fraction d'hémoglobine F généralement augmentée (de l'ordre de 5 à 20 %) et une faible fraction d'hémoglobine A2. L'hémoglobine A est quant à elle absente [26].

En revanche, lorsque la mutation βS ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) ne concerne qu'un seul des deux gènes β (drépanocytose hétérozygote A/S), les sujets sont le plus souvent asymptomatiques. L'étude de l'hémoglobine montre un profil comportant environ 40 % d'hémoglobine S anormale et au moins 50 % d'hémoglobine A normale, les concentrations d'hémoglobine A2 et d'hémoglobine F restant normales [26].

En outre, les formes hétérozygotes composites, dans lesquelles un allèle porteur de la mutation $\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ est associé à un allèle porteur d'une autre anomalie génétique (hémoglobine C, hémoglobine O-Arab, hémoglobine D-Punjab, β -thalassémie notamment), peuvent également être à l'origine de syndromes drépanocytaires majeurs [26].

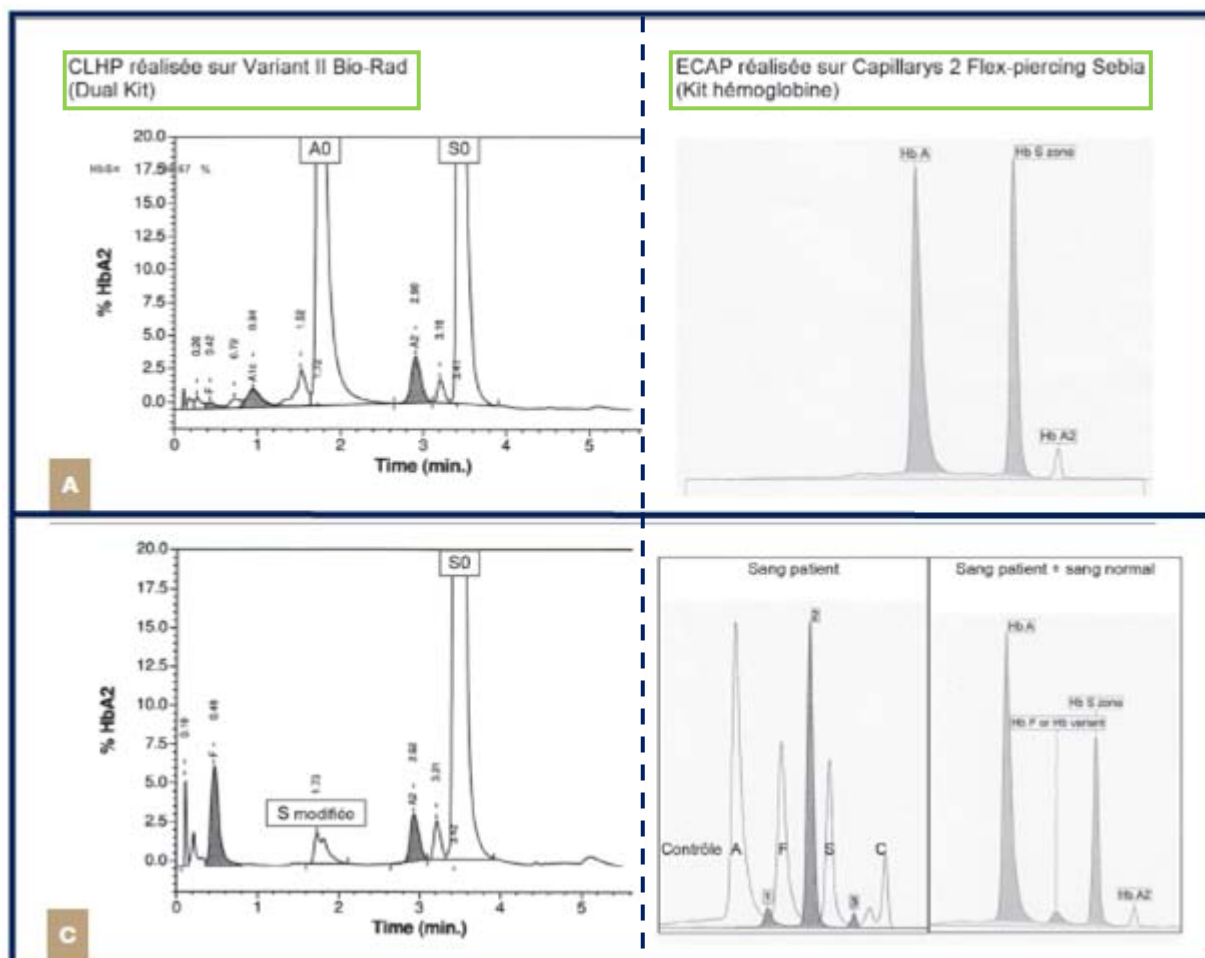


Figure 48: Profil de drépanocytose homozygote (C) et hétérozygote (A) en CLHP et en ECAP chez des patients adultes [7].

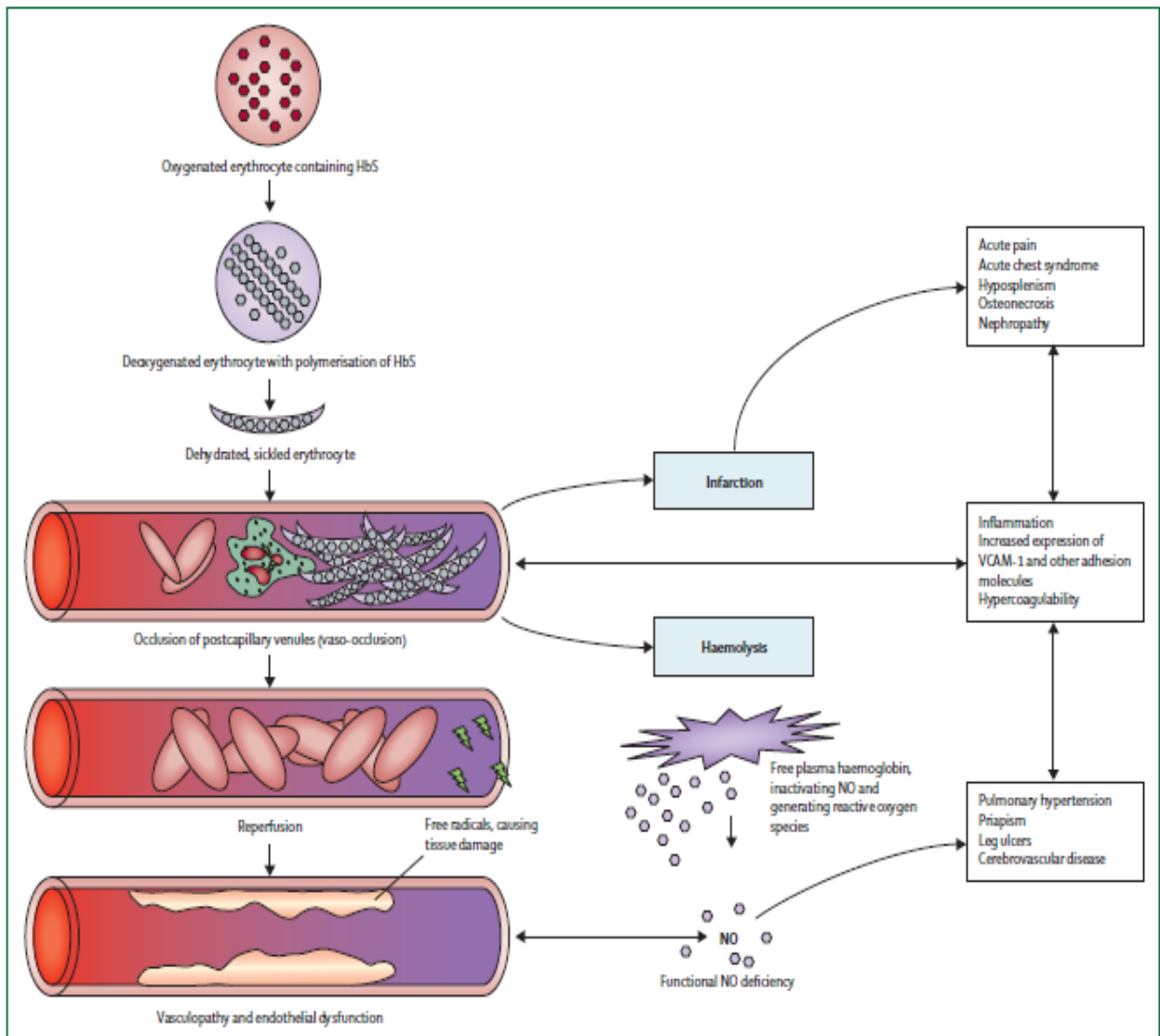


Figure 49 : Physiopathologie de la drépanocytose [68]

b. Hémoglobinose C

Le deuxième variant de l'hémoglobine le plus fréquent, après l'hémoglobine S, est l'hémoglobine C [26]. Celle-ci serait originaire du plateau voltaïque et se serait propagée par diffusion concentrique. Elle est ainsi très répandue dans les zones impaludées de l'Afrique de l'Ouest, notamment au niveau du golfe du Bénin, au Ghana et aux Antilles françaises. Toutefois, des cas d'hémoglobinose C apparemment autochtones ont également été observés en Asie du Sud-est, remettant en cause cette théorie [56, 59,74].

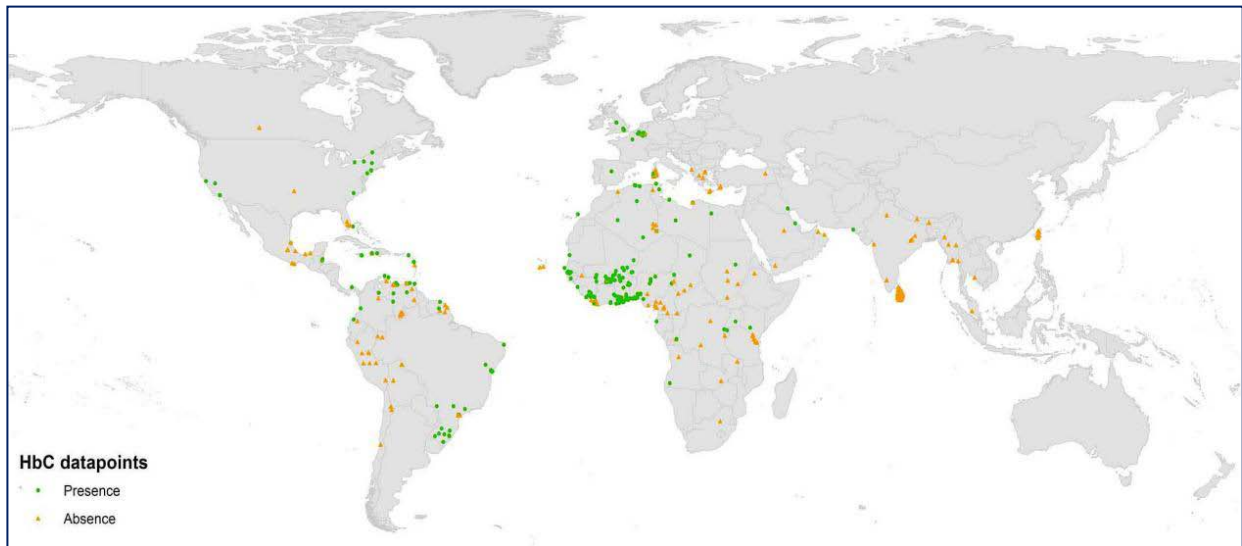


Figure 50 : Distribution globale des enquêtes sur l'Hb C [76].

L'hémoglobine C résulte d'une mutation ponctuelle sur le gène de la chaîne β de la globine, aboutissant à la substitution en position 6 d'un acide glutamique par une lysine.

Les individus hétérozygotes (A/C) sont cliniquement asymptomatiques mais peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée [26]. Comme pour l'HbS, le taux d'expression de l'HbC à l'état hétérozygote est de l'ordre de 35 à 45 %, le taux d'HbA2 est augmenté en ECAP (figure), la quantification exacte de l'HbA2 est sans intérêt puisque le taux d'HbA2 ne doit pas être interprété dès qu'il existe un variant β [7,56].

Quant aux sujets homozygotes (C/C), ils présentent le plus souvent des manifestations bénignes, liées à une hémolyse compensée avec splénomégalie. Les complications potentielles apparaissant à l'âge adulte sont notamment l'hypersplénisme, des crises douloureuses abdominales et articulaires, la lithiase biliaire, la carence en folates et des rétinopathies [74] [78]. Sur le plan hématologique, ces patients présentent une discrète anémie hémolytique microcytaire et une proportion importante d'hématies cibles sur le frottis sanguin (Figure 51), ainsi que des hématies contenant des cristaux d'hémoglobine C [26]. La confirmation se fait par la mise en évidence de l'HbC associée à une absence totale de l'HbA, l'HbF peut être présente à un taux variable [5].

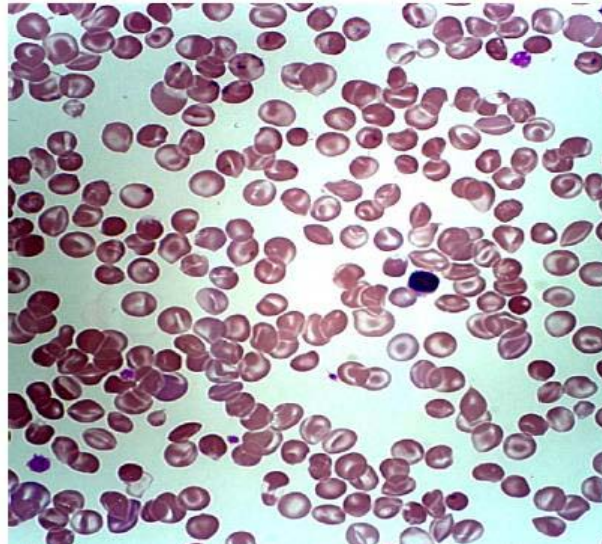


Figure 51 : Frottis sanguin d'un cas d'Hb C homozygote avec nombreuses hématies cibles et microsphérocytes [74].

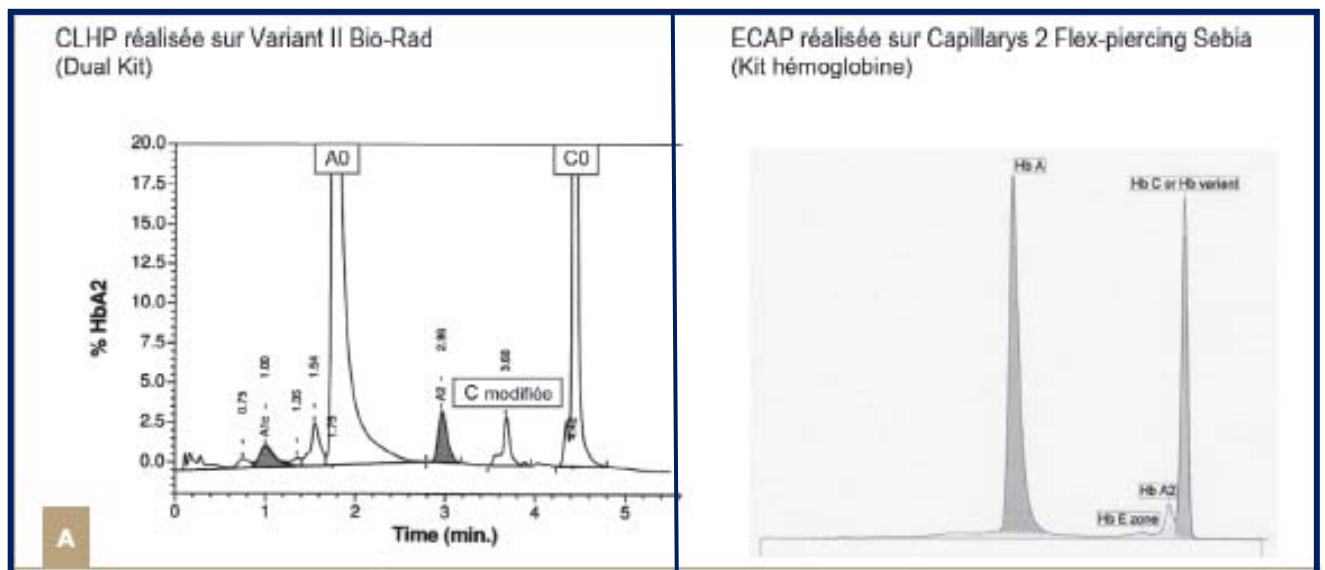


Figure 52 : Profil Hb C hétérozygote (A/C) en CLHP et en ECAP chez un adulte [7]

c. Hémoglobinose E

Le troisième variant de l'hémoglobine le plus fréquent est l'hémoglobine E, très présente notamment en Asie du Sud-est [65].

Elle résulte d'une mutation faux sens du codon 26 du gène β -globine remplaçant un acide glutamique par une lysine. Ceci crée un site alternatif d'épissage, partiellement utilisé, qui dévie une partie de l'ARN messager (ARNm) vers une maturation anormale, aux dépens de la production

d'ARNm normal. Cette substitution d'acides aminés conduit donc à un défaut de production d'hémoglobine par diminution du taux d'ARNm normal, sans affecter la fonction de l'hémoglobine.

L'hémoglobinose E se présente donc comme une thalassémie discrète. Les sujets hétérozygotes (A/E) sont asymptomatiques, tandis que les sujets homozygotes présentent une discrète anémie hémolytique microcytaire et légèrement hypochrome en général bien tolérée [26].

La gravité de l'hémoglobinose E tient surtout à son association avec diverses formes d' α - et de β -thalassémies. En outre, ces associations sont relativement fréquentes en raison du paludisme qui a sélectionné et amplifié ces différentes formes au sein des mêmes populations.

Beaucoup de ces formes composites sont graves, elles peuvent présenter des phénotypes complexes et le diagnostic peut se montrer difficile.

D'une manière générale, le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine E, souvent associée à un pourcentage élevé d'hémoglobine F (10 à 15 %) [71].

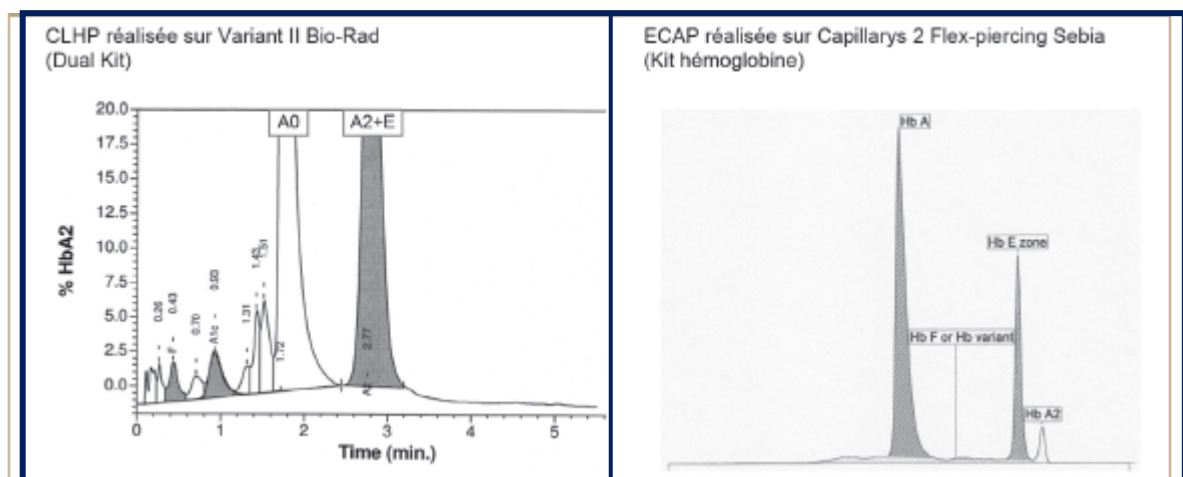


Figure 53: Profil HbE hétérozygote (A/E) en CLHP et en ECAP chez un adulte [7]

d. Hémoglobinose D-Punjab

L'HbD-Punjab (β 121 Glu $\rightarrow$ Gln) est retrouvée avec une forte prévalence chez les Sikhs du Punjab et dans les populations du nord-ouest de l'Inde. L'HbD-Punjab présente une charge différente de l'HbA en raison du remplacement d'un acide glutamique de surface par un acide aminé neutre, la glutamine [7].

Cette hémoglobinopathie est asymptomatique à l'état hétérozygote ou homozygote. Son importance clinique tient au fait que l'hétérozygotie composite S/D-Punjab constitue un SDM sévère, l'HbD Punjab favorisant les propriétés de polymérisation de l'HbS [5].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une fraction migrant juste après l'HbA2 en CLHP, en zone D en ECAP. Le taux d'expression de l'HbD-Punjab à l'état hétérozygote est de l'ordre de 40 %. Il existe de nombreuses hémoglobines D et seule l'HbD-Punjab est responsable en association avec l'HbS d'un SDM [24]. L'électrophorèse acide est peu informative puisque l'HbD-Punjab comigre avec l'HbA, comme toutes les HbD. Elle peut être reconnue par les laboratoires disposant d'une certaine expertise grâce à sa migration particulière en CLHP, différente des autres Hb D mais il est souvent nécessaire d'avoir recours à un laboratoire de référence pour sa confirmation [7].

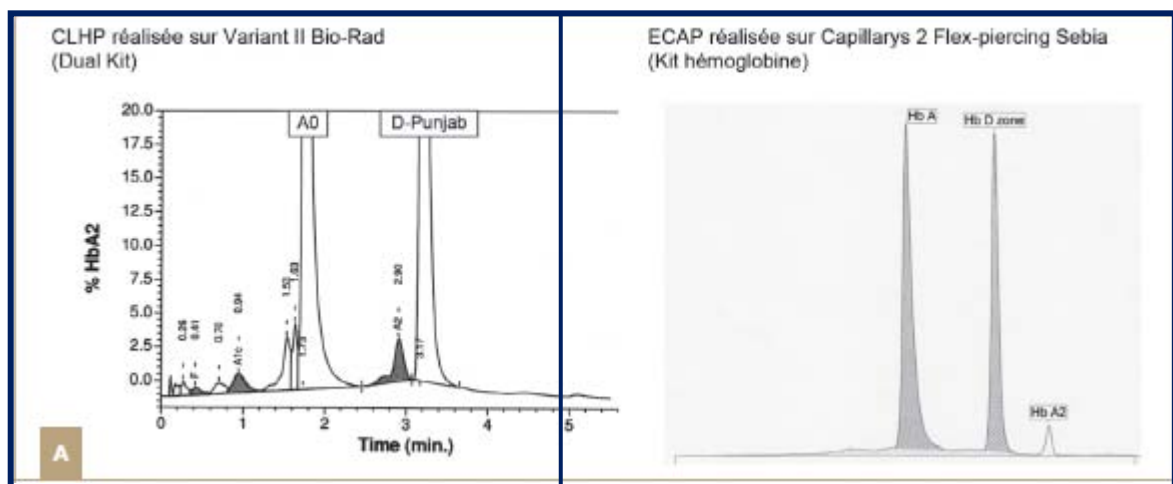


Figure 54: Profil HbD-Punjab hétérozygote (A/D-Punjab) en CLHP et en ECAP chez un adulte [7]

e. Hémoglobinose O-arabe

L'HbO-Arab (β 121 Glu→Lys), peu fréquente, a été décrite en Arabie Saoudite, en Iran, aux Etats-Unis, au Jamaïque, en Bulgarie, en Turquie, en Côte d'Ivoire, en Afrique du nord, en Chypre et dans tout le bassin méditerranéen.

Tout comme pour l'HbD-Punjab, cette hémoglobinopathie est asymptomatique à l'état hétérozygote ou homozygote. Son importance clinique tient au fait que l'hétérozygotie

composite S/O-Arab constitue un SDM, l'HbO-Arab favorisant les propriétés de polymérisation de l'HbS [5].

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

L'HbO-Arab présente une charge différente de l'HbA en raison du remplacement d'un acide glutamique de surface par un acide aminé basique, la lysine. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une fraction migrant juste avant l'HbC en CLHP, en zone C en ECAP, isoélectrofocalisation ou électrophorèse alcaline. En électrophorèse acide l'HbO-Arab comigre avec l'HbS [7].

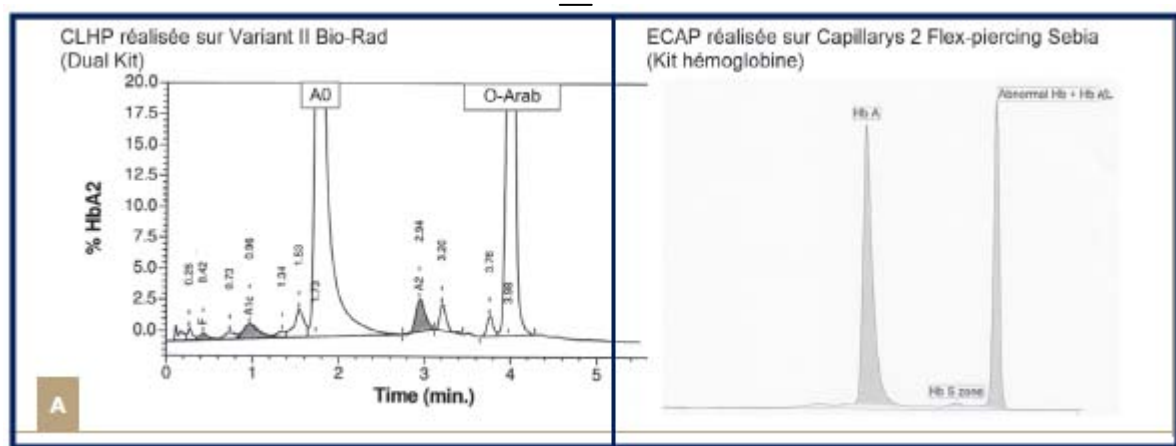


Figure 55 : Profil HbO-arabe hétérozygote (A/O-arabe) en CLHP et en ECAP chez un adulte. [7]

Plus rarement rencontrées, les hémoglobines instables constituent également un type d'hémoglobines anormales. Elles sont caractérisées par une tendance à la dénaturation, avec formation de corps amorphes ou corps de Heinz à l'intérieur de l'érythrocyte. Ces inclusions diminuent la durée de vie des hématies et sont responsables d'anémies hémolytiques de sévérité variable. Actuellement, on connaît plus d'une centaine d'hémoglobines instables cliniquement significatives, parmi lesquelles figurent l'hémoglobine Köln, l'hémoglobine Zurich ou encore l'hémoglobine Hasharon [60].

Enfin, les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène représentent un autre type d'hémoglobines anormales rares. En raison d'une mauvaise distribution de l'oxygène aux tissus,

les patients porteurs d'une hémoglobine hyperaffine développent une polyglobulie réactionnelle, induite par une synthèse accrue d'érythropoïétine. Parmi ces hémoglobines anormales à haute affinité, on peut citer l'hémoglobine Tak et l'hémoglobine Pierre-Bénite notamment [60].

Le tableau suivant récapitule les principaux variants de l'hémoglobine et rappelle leurs caractéristiques clinico- biologique.

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques clinico-biologiques des principaux hémoglobinoses.

Tableau XXXIV: Les principaux variants de l'hémoglobine et leurs caractéristiques clinico-biologiques.

Anomalie génétique	Expression clinique	Diagnostic biologique							
		Hémogramme	Frottis	Etude de l'Hb					
				Hb A (%)	Hb F (%)	Hb A2 (%)	Hb S (%)	Hb C (%)	Hb E (%)
Hétérozygotie A / S	Asymptomatique	Normal	Normal	60-65	< 1	2,5-3,5	35-40	-	-
Homozygotie S / S	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 6-10 g/dL VGM : normal	Drépanocytes Cellules cibles Corps de Jolly Erythroblastes	0	5-20	2,5-3,5	80-95	-	-
Hétérozygotie composite S / C	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 10-12 g/dL VGM : 70-90 fL	Drépanocytes Cellules cibles	0	1-7	2,5-3,5	50	45	-
Hétérozygotie composite S / β -thalassémie	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 7-12 g/dL VGM : 60-95 fL	Anisocytose Poikilocytose Drépanocytes Cellules cibles Corps de Jolly	0-25	5-15	variable	55-90	-	-
Hétérozygotie A / C	Asymptomatique	Normal (parfois discrète microcytose)	Normal	60-65	< 1	2,5-3,5	-	35-40	-
Homozygotie C / C	Anémie hémolytique chronique modérée	Hb : 10-13 g/dL VGM : 65-75 fL	Cellules cibles Cristaux d'Hb C	0	< 3	2,5-3,5	-	> 90	-
Hétérozygotie A / E	Asymptomatique	Normal (ou discrète microcytose)	Normal	70-75	< 1	2,5-3,5	-	-	25-30
Homozygotie E / E	Anémie hémolytique modérée, bien supportée	Hb : 10-13 g/dL VGM : 65-75 fL	Cellules cibles	0	< 15	2,5-3,5	-	-	> 85
Hétérozygotie composite E / β -thalassémie	Thalassémie intermédiaire	Hb : 7-12 g/dL VGM : 65-80 fL	Cellules cibles Anisocytose Poikilocytose	0-25	5-15	variable	-	-	> 40

Dans le chapitre suivant et à la lumière de ces données de la littérature, seront discutés et comparés les résultats des différents paramètres étudiés dans notre travail.

II. DISCUSSION

1. Répartition des hémoglobinopathies:

La répartition des patients en fonction du diagnostic étiologique montre une prédominance des anomalies quantitatives de l'Hb (75%) par rapport aux cas relevant des anomalies qualitatives (25%). Ce résultat s'accorde avec ceux retrouvés dans les études de Benkirane et al. [89], Buch et al. [90] et Shabbir et al. [92].

Par contre, d'autres études au Maroc [88], en Algérie [103] et en Turquie [99], ont révélé une prédominance des anomalies de structure.

Tableau XXXV: Répartition des cas en fonction du type de l'HbP
dans les différentes séries étudiées

<i>Auteur</i>	<i>Pays</i>	Anomalies quantitatives (%)	Anomalies qualitatives (%)
Dahmani et al [88] 2017 (n=275)	Maroc (Kenitra)	4,72	95,2
Belhadi et al [103] 2011	Algérie	16	54
Ariyurek et al [99] 2016 (n=1382)	Turquie	40	59,7
Benkirane et al [89] 2003 (n=50)	Maroc (Rabat)	62	38
Buch et al [90] 2016 (n=175)	Inde	87,2	12,75
Shabbir et al [92] 2016 (n=935)	Pakistan	75,9	23,5
Notre étude 2017 (84)	Maroc (Marrakech)	75	25

La prédominance du trait β -thalassémique (75% des cas) dans notre travail, a également été rapportée dans d'autres séries, notamment Qatarienne [100] et Indienne [90], où il présentait, respectivement, 43,2% et 73,7% des cas d'hémoglobinopathies.

D'autre part, la série étudiée se caractérise par un nombre légèrement élevé des cas de l'hémoglobinoase C (11,9%) par rapport à celui de l'hémoglobinoase S (10,7%), ce qui s'éloigne des résultats des études citées où la drépanocytose dépasse largement les autres variants [89,90].

La suite de cette discussion sera particulièrement axée sur ces trois types d'HbP, l'hémoglobinoase O-Arab ne sera que brièvement abordée.

Tableau XXXVI : Répartition des hémoglobinopathies dans les différentes séries.

<i>Auteur</i>	% Trait β -thalassémique	% HbS	% HbC	% H O-arabe
Buch et al [90] /Inde 2016 (n=175)	73,7	15,4	0,5	–
Fawzi et al [100] /Qatar 2003 (n=2717)	39,3	13,1	0,17	–
Benkirane et al [89] /Rabat 2003 (n=50)	– (β -thal Maj)	24	10	2
Notre étude 2017 (84)	75	11	12	2,3

2. Aspects épidémiologiques :

2.1. La fréquence :

Les hémoglobinopathies représentent les désordres génétiques héréditaires les plus fréquents dans le monde.

L'OMS estime que 5% de la population mondiale sont porteurs d'une Hb anormale. Chaque année, il y a plus de 42 millions de porteurs et plus de 12 000 nourrissons nés avec une hémoglobinopathie majeure et cliniquement significative [85].

En Afrique, son incidence est estimée de 10,78 pour mille naissances. Ainsi on estime que plus de 70% des troubles de l'hémoglobine à l'échelle mondiale sont localisés en Afrique [86].

En Asie de Sud-est, la prévalence des porteurs de gènes mutants d'Hb varie de 5 à 40% et peut atteindre 70% de la population dans certaines régions [87].

En Europe la prévalence des HbP varie selon les régions, elle atteint 6 à 10% dans l'Italie, la Grèce et la Turquie, alors que les chiffres restent plus bas dans la France, l'Espagne, l'Allemagne et le Portugal pour atteindre 0.5 à 1% de la population indigène, et 5% parmi les immigrants [87].

Au Maroc, parmi les études réalisées, deux ont révélé des résultats différents dans chacune :

- Lors d'une enquête aux profits des enfants hospitalisés au sein du service de pédiatrie de l'Hôpital Provincial El Idrissi de Kenitra ainsi que leurs familles l'étude de Dahmani et al. [88] a mis en évidence 275 profils compatibles avec une hémoglobinopathie, soit une prévalence estimée à 72,5% de l'ensemble des cas étudiés.
- Dans une autre étude marocaine ayant porté sur 1025 échantillons de cordons adressés par la maternité de Rabat-Souissi, 50 anomalies ont été enregistrées soit une prévalence des hémoglobinopathies de 5 % [89].

Dans notre série, on a recensé 84 cas d'hémoglobinopathie, soit 17,5% de l'ensemble des 480 électrophorèses de l'Hb réalisées, sur une période de 6 ans.

2.2. L'âge du diagnostic et sexe des patients:

Comme il a été souligné dans la partie des résultats l'âge au moment du diagnostic des cas d'HbP a varié entre 2 et 79 ans, avec une moyenne de 37 ans.

Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans l'étude réalisée au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de Rabat [91] et à l'étude de Buch en Inde [90].

Par contre l'âge des patients au diagnostic a été plus bas dans chacune des autres séries de Dahmani et al [88] et de Shabbir et al. (Pakistan) [92].

Cette différence peut s'expliquer par les circonstances de diagnostic et l'effectif variable entre les études. Dans notre série, 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, sauf dans le cadre des enquêtes familiales chez les porteurs hétérozygotes. Il faut souligner, également la polyvalence de notre site où prédomine particulièrement des spécialités médicales intéressant le patient adulte.

**Tableau XXXVII: Distribution des HbP selon l'âge du diagnostic
dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur	Pays	Age moyen (ans)
Oukheda 2013 [91]	Maroc	30,2
Dahmani et al 2017 [88]	Maroc	14
Buch et al 2016 [90]	Inde	20-30
Shabbir et al 2016 [92]	Pakistan	15,1
Notre étude 2017	Maroc	37

Malgré que le mode de transmission des hémoglobinopathies prédise une fréquence égale parmi les deux sexes, notre étude a montré une répartition inégale entre les deux sexes, en notant une prédominance masculine de 66,7%, avec un sexe-ratio de 2.

Ces résultats se rapprochent de celles de l'étude de Buch et al. [90] dont le sexe masculin représente 61%.

Ainsi, la littérature rapporte des résultats variés : l'étude de Dahmani et al. [88] et l'étude de Belhadi et al. [103] ont révélé une répartition plus homogène entre les 2 sexes, alors que la prédominance féminine a été plus marquée dans la série de Shabbir et al [92].

Cette différence pourrait se justifier par le mode de recrutement ou par l'effectif, qui diffèrent selon les études.

**Tableau XXXVIII: Distribution des HbP selon le sexe
dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur	Pays	% cas masculins	% cas féminins	Sex-ratio
Dahmani et al [88] 2017	Maroc	47,2	52,8	0.9
Belhadi [103] 2010	Algérie (Batna)	52	48	1.08
Buch et al [100] 2016	Inde	61,1	38,8	1,5
Shabbir et al [92] 2016	Pakistan	42,5	57,3	0,7
Notre étude 2017	Maroc	66,7	33,3	2

2.3. L'origine géographique :

Nous rappelons ici, à travers le tableau, la répartition générale des HbP selon les données de la littérature [39,93]. 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.

Tableau XXXIX : Distribution géographique des HbP selon la littérature. [39,93]

HbP	Localisation géographique
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
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 O-Arab	Bassin méditerranéen Bulgarie, Turquie et la Grèce Egypte (degré moindre)
Hb E	Sud-est asiatique Viêt-Nam (rare)
Hb D-Punjab	Sud de l'Asie Nord ouest de l'Inde Pakistan et l'Iran

Nous soulignons également, à travers notre série (n=84), la prédominance des cas originaires de Marrakech-Safi (34,5 %), suivie par la région de Darâa-Tafilalt (14%) et de la région de Béni Mellal-Khénifra (21%), les autres régions ont présenté des pourcentages moindres.

Des études réalisées à chacune de Rabat [89,91] et Kenitra [88], ont montré par contre la prédilection des cas originaires du Nord-Ouest Marocain, notamment de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër et de la région Gharb-Cherarda-Béni-hssen.

Cette répartition semble tout à fait normale, vu que les patients se dirigent vers les structures sanitaires appartenant à leur région, ou celle la plus proche offrant un service de soin correspondant à leurs besoins.

En ce qui concerne le taux des HbP originaires de l'Afrique sub-saharienne (1,2%), il serait illusoire de le discuter ou de le comparer aux données de la littérature, étant donné la petitesse de l'effectif et aussi la nature sporadique et aléatoire du recrutement des cas. Toutefois, on voit de plus en plus des patients sub-sahariens qui viennent consulter et la prévalence des HbP serait forcément importante parmi ces populations.

3. Aspects cliniques :

3.1. Antécédents et circonstances de découverte:

Les situations amenant à rechercher une hémoglobinopathie sont multiples [94,95], il s'agit essentiellement de :

- Signes cliniques d'anémie: □une pâleur, une asthénie, un essoufflement, des céphalées, des acouphènes, des vertiges.
- Dépistage néonatal systématique, ou devant une anémie ou un ictère néonatal.
- Enquête familiale : dépistage chez la fratrie, les parents ou les enfants.
- Découverte fortuite lors du dosage de l'Hb A1c dans le cadre d'un suivi du diabète.
- Dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient).

Dans notre série les antécédents ont été précisés pour 54 patients, chez qui la pâleur a représenté l'antécédent le plus fréquent (59%). Par contre les antécédents d'hémolyse (7,4%)

ainsi que la notion de transfusion (7,1%), ont été moins rencontrés. Ces résultats s'approchent de celles de la série de Fès où la pâleur a été présente en premier plan chez 75% des cas [96].

La consanguinité, ne semble pas être une cause des hémoglobinopathies mais elle joue un rôle important dans la manifestation d'affections récessives autosomiques et donc augmente la proportion relative des homozygotes.

Sa fréquence dans les pays du Maghreb est expliquée par la fréquence élevée des mariages consanguins dans ces régions.

Selon la littérature, les résultats de l'étude de Dahmani [88] à Kenitra et celle de Lahlou [96] à Fès, ont révélé que 83,1% et 52,5% des cas, respectivement, avaient des antécédents familiaux de consanguinité].

Dans notre série, cette notion de consanguinité n'a pu être confirmée que chez seulement 3 patients, soit 4,8% des cas. Ce résultat, peut être expliqué d'une part, par la prédominance de la forme hétérozygote dans notre série, et d'autre part, par la nature rétrospective de notre étude (Manque des informations et difficulté pour recontacter les malades).

Le nombre des sujets porteurs d'hémoglobinopathie dans une même famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a de malades, plus les charges sont élevées. Dans notre étude, 9 patients, soit 21,1% des cas avaient un autre membre de la famille atteint. Nous notons également que 8 patients, soit 19% des cas, ont été diagnostiqués lors d'un dépistage (Enquête familiale).

3.2. Manifestations cliniques:

Le mode de présentation clinique varie en fonction de la précocité du diagnostic, le type de l'hémoglobinopathie et aussi de la forme hétérozygote ou homozygote de l'HbP. Néanmoins, la pâleur semble occuper la première place dans la plupart des études citées dans la littérature :

Dans l'étude de Karthika et al [97] en Inde, les signes cliniques ont été majoritairement dominés par la pâleur (92.15 %), suivie de l'hépatomégalie, puis l'ictère et la splénomégalie en 3ème rang.

En Corée, une étude prospective [98], qui a porté sur les différentes anémies hémolytiques, a révélé que 21.3% des patients atteints d'HbP, ont présenté un Sd anémique alors que la splénomégalie et l'ictère n'étaient qu'en deuxième et troisième place.

A la différence de la série de l'hôpital militaire de Rabat [91], où la splénomégalie a présenté le signe clinique le plus fréquent, suivie par Sd anémique.

Concernant notre étude, le Sd anémique a été retrouvé chez 83,3% des cas, rejoignant ainsi la majorité des études, l'ictère a été retrouvé chez 12,9% des patients, suivi de la splénomégalie.

La diversité des résultats entre les études semble tout à fait logique, puisque le mode de recrutement des patients ainsi que la répartition étiologique des HbP dans chacune des séries sont différents.

Tableau XL : Les signes cliniques des cas d'HbP dans les différentes séries :

<i>Auteur</i>	% Syndrome anémique	% Ictère	% Splénomégalie	% Hépatomégalie	Autre
Karthika et al [97]/ Inde 2015	92.15	9.80	9.80	11.76	Ascites 1.96%
Park et al [98]/Corée 2013	21.3	6.4	12.8	0	Asymptomatique 53.2%
Oukheda et al [91]/ Rabat 2013	19.15	–	22.67	–	Douleurs osseuses 5.81%
Notre étude 2017	83,3	12,9	7,4	0	Asymptomatique 14,8%

4. En fonction du diagnostic étiologique

4.1. La β -thalassémie hétérozygote :

a. Age du diagnostic et sexe des patients :

La répartition des sujets de notre série montre que la population est diagnostiquée dans la tranche d'âge de 25–40 ans, avec une moyenne d'âge de 37,8 ans.

Ceci concorde avec les résultats d'autres études, notamment, sénégalaise [101] et Iraquienne [102].

Au-dessous de 10 ans, le pourcentage des patients β -thalassémiques diagnostiqués dans notre étude a été de 4,76%, contrairement aux résultats rapportés par Oukheda et al. [91] où la tranche d'âge de 1 an à 10 ans a été la plus diagnostiquée. Cette différence pourrait s'expliquer par le mode de recrutement des patients au niveau de l'hôpital militaire et par l'absence d'un service de pédiatrie au sein de ce dernier.

Tableau XLI : Répartition de l'âge moyen au diagnostic des patients β thalassémiques dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Age moyen du diagnostic (ans)
Sall et al [101] 2014	Sénégal	32,5
Adil A. et al [102] 2014	Iraq	34
Oukheda et al [91] 2013	Maroc (Rabat)	[1-10]
Notre étude 2017	Marrakech	37,8

La bêta-thalassémie est une maladie mono-génique de transmission récessive. C'est-à-dire que le gène à l'origine de la maladie est porté par un autosome (chromosome non sexuel). Il y aurait autant de femme que des hommes atteints. Ceci se voit dans plusieurs études de la littérature [103,104], qui ont rapporté une répartition homogène des cas de bêta thalassémie entre les deux sexes.

Toutefois, dans notre échantillon, nous avons noté une prédominance masculine (68% contre 32%, en faveur du sexe masculin). Ce résultat, concordant avec l'étude de Bourkeb [105] en Algérie, pourrait se justifier par la petitesse de l'échantillon mais également par le mode de recrutement.

Tableau XLII : Répartition des patients Bêta thalassémiques selon le sexe dans les différentes études.

Auteur	Pays	% cas masculins	% cas féminins	Sex-ratio
Genc et al [104] 2012	Turquie	53,5	46,4	1,1
Majeed et al [103] 2016	Inde	53,2	46,7	1,1
Bourkeb et al [105] 2017	Algérie	56	28	2
Notre étude 2017	Marrakech	68	32	2,1

b. Origine géographique

La β -thalassémie sévit dans le pourtour méditerranéen (Italie, Grèce, Sardaigne, Sicile). Elle 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 majorité des patients β -thalassémiques recrutés dans la présente série, proviennent de la région de Marrakech-Safi (33,3%) et la région de Darâa-Tafilalt (12,7%).

On trouve des résultats différents pour d'autres études marocaines [88,91], qui ont révélé une prédominance de la β -thalassémie dans les régions du Gharb-Cherarda-Béni hssen et Rabat-Salé-Zemmour-Zaër.

c. Manifestations cliniques

Selon la littérature, les sujets atteints d'une β -thalassémie hétérozygote (environ 75% de la présente étude) sont bien portants. En effet, le gène β non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale [52].

Cependant, le tableau clinique des patients (chez qui nous avons pu le déterminer) montre une prédominance des cas présentant un syndrome anémique (76%) par rapport aux cas asymptomatiques (17,6%). La splénomégalie (3%) et l'ictère (3%) restent, par contre, discrètement manifestés dans notre série. Ces résultats s'approchent de ceux de l'étude indienne de Balgir et al. [106].

4.2. La drépanocytose :

a. Age du diagnostic et sexe des patients:

Le diagnostic des cas d'hémoglobinoS a été porté entre l'âge de 20 et 40 ans chez 44,4% des patients, et plus tardivement chez 33,3%. Concernant la population plus jeune (moins de 20 ans) le diagnostic n'a été posé que dans 22,2% des cas.

Ces résultats s'approchent de ceux de l'étude d'Oukheda et al. [91] à Rabat, et de Kamble et al. [107] en Inde, où le taux de diagnostic fait chez la population pédiatrique ne dépassait pas 28% et 14,1%, respectivement.

Tableau XLIII : Répartition des patients drépanocytaires selon les tranches d'âge dans les différentes séries.

Auteur	Pays	% Tranches d'âge (ans)	
Kamble et al [107] 2000	Inde	<13 ans : 14,1%	13-36 ans : 34%
Oukheda et al [91] 2013	Maroc (Rabat)	<20 ans : 28%	20-40 ans : 37%
Notre étude 2017	Marrakech	<20 ans : 22,2%	20-40 ans : 44,4%

Dans la série étudiée, nous avons noté une prédominance masculine (66,6% contre 33,3%, au profit du sexe masculin), soit un sex-ratio de 2.

Ce résultat est en concordance avec celui de Shabbir et al [92] qui ont retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,4.

En revanche, Doupa et al [108] ont retrouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,7. Berthet et al [109], quant à eux, ont noté presque une égalité de répartition entre les deux sexes.

La drépanocytose n'étant pas une affection à transmission autosomique liée au sexe, les différences de résultats observées entre ces séries pourraient s'expliquer par un biais de recrutement ou d'effectif, qui sont différents.

Tableau XLIV: Répartition des patients drépanocytaires selon le sexe dans les différentes études

Auteur	Pays	% cas masculins	% cas féminins	Sex-ratio
Doupa et al [108] 2017	Sénégal	43	57	0,7
Berthet et al [109] 2010	France	48,3	51,6	0,9
Shabbir et al [92] 2016	Pakistan	59,1	40,8	1,4
Notre étude 2017	Marrakech	66,6	33,3	2

b. Origine géographique :

A l'échelle internationale, la drépanocytose semble être la maladie génétique, probablement la plus fréquente au monde, que les flux migratoires ont rendu ubiquitaire [31].

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 [10].

A l'échelle maghrébine, des travaux divers montrent la grande fréquence de la maladie (50.55% des patients drépanocytaires sont originaires du Maghreb) [11].

Au Maroc, dans une étude réalisée au laboratoire de biochimie de l'hôpital Militaire de Rabat, le Nord-Ouest Marocain à lui seul rassemblait près de la moitié des cas de drépanocytose colligés (33% à Rabat et les environs et 28% dans la région Gharb-Cherarda-Béni-Hssen) [91].

Cependant, dans le travail que nous présentons, 44,4 % des patients drépanocytaires proviennent de la région de Marrakech-Safi, et 33,3% sont originaires du Sud-est marocain (Darâa-Tafilalt).

c. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques les plus fréquemment enregistrés, dans cette étude, sont représentés par le syndrome anémique, l'ictère et les signes d'hémolyse. Aucun des cas colligés n'a été diagnostiqué au stade de complications.

c.1. Drépanocytose hétérozygote A/S

Selon la littérature, 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. Cette population possède, en effet, suffisamment d'HbA pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné [66]. Les complications de l'anémie drépanocytaire décrites chez les sujets porteurs du trait n'ont été rapportées que chez les sujets atteints d'autres pathologies sous-jacentes pouvant les expliquer.

Dans notre série, les résultats ne s'éloignent pas des données de la littérature, parmi les 5 patients porteurs du trait drépanocytaire, seulement deux (soit 40%) ont présenté un syndrome anémique léger et isolé, tandis que les autres patients (60% des cas) ont été asymptomatiques sur le plan clinique (dont deux diagnostiqués lors d'une enquête familiale).

c.2. 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 [81]. Cette

pathologie reste asymptomatique jusqu'au 5ème et 6ème mois. Ceci est dû au taux élevé de l'HbF contenu dans les hématies. L'apparition des premières complications cliniques aiguës, notamment les crises vaso-occlusives, le Sd thoracique aigu et les complications infectieuses, s'observe vers l'âge de 6 ans, lorsque le taux d'HbF tend à rejoindre celui de l'adulte [83].

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 [81].

Dans notre série, le phénotype homozygote a été diagnostiqué chez trois jeunes adultes, qui ont tous présenté un Sd anémique d'intensité variable, nécessitant la transfusion au moins une fois chez deux patients. L'ictère cutané, résultat de l'hémolyse chronique, a été noté chez deux patients. Par contre aucune autre complication liée à l' HbS n'a été rapportée dans notre étude, ceci est dû au nombre très restreint des cas recensés.

c.3. Hétérozygote composite S/C

Le syndrome drépanocytaire composite S/C représente 20% à 30% des syndromes drépanocytaires majeurs [81]. Il constitue une entité autonome très différente de la drépanocytose homozygote avec une atténuation des signes cliniques et une discrétion des anomalies hématologiques à l'origine d'un retard de diagnostic à l'âge adulte [14].

Dans notre série, le seul cas hétérozygote composite S/C diagnostiqué rejoint le même tableau clinique qu'ont présenté les phénotypes S/S.

4.3. L'hémoglobinoase C :

a. Age du diagnostic et sexe des patients :

D'après nos données, l'âge des sujets au moment du diagnostic fluctuait entre 6 et 69 ans. Nous relevons un pourcentage élevé de cas d'hémoglobinoase C chez les personnes dont l'âge se situe dans les tranches de [20-40ans] et [41-60ans] qui correspondent respectivement à 40% et 30% des cas recensés.

Cela est conforme avec les données de la littérature, la découverte de cette hémoglobinopathie est, en effet, souvent tardive [74]. Deux études marocaines, réalisées à Rabat, rapportent également des résultats proches [91,58].

Tableau XLV: Répartition des cas d'hémoglobino­se C selon les tranches d'âge dans les différentes séries.

Auteur	Pays	% Tranche d'âge (ans)	
Chabi et al. [58] 2014	Maroc (Rabat)	[30-44ans] 25%	[45-59ans] 37,5%
Oukheda et al. [91] 2013	Maroc (Rabat)	[20-40ans] 30 %	[41-60ans] 35%
Notre étude 2017	Marrakech	[20-40ans] 40%	[41-60ans] 30%

Nous avons noté que la population étudiée comprend autant de sujets de sexe masculin que de sexe féminin (50% pour chaque sexe), le sex-ratio est égal à 1.

Ces données concordent avec ceux de l'étude de Chabi [58] à Rabat, qui a porté sur 40 cas d'hémoglobino­se C, affectant de façon égale les deux sexes. La série d'Oukheda et al. [91] par contre a révélé une légère prédominance masculine.

Tableau XLVI : Répartition des cas d'hémoglobino­se C selon le sexe dans les différentes études :

Auteur	Pays	% cas masculins	% cas féminins	Sex-ratio
Oukheda et al [91] 2013	Maroc (Rabat)	53	47	1,1
Chabi et al [58] 2014	Maroc (Rabat)	50%	50%	1
Notre étude 2017	Marrakech	50%	50%	1

b. Origine 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) [24]. Ceci est expliqué par le fait que la malaria était présente dans ces régions du monde et que l'Hb C confère, tout comme l'Hb S, une protection relative contre le paludisme.

La présence de l'Hb C au Maroc n'est plus à démontrer. L'étude marocaine d'Oukheda et al. [91] en témoigne : 20% de la population (172 patients) portaient la mutation β^C .

Dans la série de Chabi et al. [58], il y avait une prédominance des cas originaires du Nord-Ouest Marocain, notamment les régions de « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër » (42,5% des cas)

et « Gharb–Cherarda–Béni–hssen » (25% des cas). Ce résultat est similaire à celui d'une étude marocaine réalisée en 2003 ayant porté sur 1025 échantillons de cordons adressés par la maternité Souissi de Rabat [89].

Cependant, dans notre série, la majorité des cas provenaient de la région de Marrakech–Safi (40%), suivie de Darâa–Tafilalt chez 20% des patients.

c. Manifestations cliniques :

Sur le plan clinique, l'hémoglobinoïde C est une affection apparemment bénigne. Globalement, la symptomatologie est dominée par l'anémie hémolytique, la splénomégalie ou l'ictère.

c.1. La forme hétérozygote A/C

Selon la littérature, l'hétérozygotie A/C est parfaitement bien tolérée. Les patients sont asymptomatiques, et la découverte se fait le plus souvent à l'occasion d'un dépistage néonatal ou prénatal ou lors de la recherche d'une hémoglobine anormale. En particulier, il n'y a ni anémie, ni splénomégalie [24,].

Comme le soulignent les résultats dans les deux séries d'Oukheda et al [91] et Chabi et al. [58], la majorité des patients colligés étaient asymptomatiques, soit respectivement 84% et 67,5%, la découverte a été donc faite à la suite des bilans biologiques perturbés (la nature des bilans réalisés ainsi que leurs indications n'a pas été précisée).

Dans notre série, sept patients hétérozygotes ont été recensés, dont quatre (soit 57%) ont présenté des signes d'anémie à l'examen clinique, contre trois patients asymptomatiques. Ces résultats peuvent être expliqués par une carence en fer associée, qui est assez fréquente dans notre contexte.

c.2. La forme homozygote C/C

Les individus homozygotes pour cette mutation (profil C/C) présentent généralement une anémie, légère à modérée en général bien compensée, associée à une fréquente splénomégalie. On observe parfois des vagues de douleurs abdominales et articulaires, et des atteintes rénales [24,26].

Les homozygotes de la série de Chabi et al. [58] ne présentaient aucun symptôme douloureux à leur admission. L'anémie et la splénomégalie ont toutefois été notées, respectivement, chez 100% et 75% des homozygotes. Par contre l'étude d'Oukheda et al. [91] a révélé moins de manifestations anémiques, au dépend de la splénomégalie qui a été notée chez 83% des patients homozygotes.

Dans notre série, seulement deux patients homozygotes ont été recensés, cette faible fréquence (2,3%) est conforme aux données de la littérature qui rapportent que les séries de patients homozygotes sont rares [74]. Toutefois, le tableau clinique ne s'éloigne pas des données de la littérature : les deux patients ont présenté des signes d'hémolyse chronique, notamment l'anémie et la splénomégalie, l'ictère par contre n'a été présent que chez un patient.

Tableau XLVII: les manifestations cliniques chez les homozygotes C/C
dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Sd Anémique	SPM	Ictère
Oukheda et al [91] 2013	Maroc (Rabat)	33.3%	84,3%	–
Chabi et al [58] 2014	Maroc (Rabat)	100%	75%	–
Notre étude 2017	Marrakech	100%	100%	50%

4.4. L'hémoglobinoase O-arabe :

Dans notre série, l'Hb O-arabe représente 2,3% de l'ensemble des cas colligés. Les deux patients, hétérozygotes pour le variant cité, ont été âgés de 24 et 30 ans et de sexes opposés.

Cette faible prévalence de l'Hb O arabe a été constatée dans d'autres études : En 1984, Morlé et al [54] ont rapporté une Hb O Arab hétérozygote associée à une bêta thalassémie chez une famille d'origine marocaine. En 2003, Benkirane et al. [89] ont évalué sur un échantillon de sang de cordon de 1025 nouveau-nés, la prévalence des hémoglobinoses au Maroc. Parmi les cinquante anomalies enregistrées, un seul cas d'Hb O-Arabe a été noté. Cela peut s'expliquer par la rareté de ce mutant bêta, mais également par la possibilité de confusion de Hb O-Arabe avec Hb C plus fréquente dans notre région.

Mondialement la distribution géographique du variant O arabe reste mal précisée. Cependant, il est rencontré essentiellement dans le bassin méditerranéen, en Bulgarie, en Grèce, en Turquie, puis à un degré moindre en Egypte.

Sur le plan 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 [5].

Toutefois dans notre série, une patiente (50%) a présenté des signes d'anémie modérée associée à une splénomégalie, tandis que l'autre patient était asymptomatique sur le plan clinique, sans pouvoir déterminer les circonstances ramenant à la découverte de l'hémoglobinopathie.

5. Aspects biologiques :

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.

5.1. La β -thalassémie hétérozygote :

a. Paramètres hématologiques :

Selon la littérature, la β -thalassémie hétérozygote est caractérisée par une microcytose, une hypochromie, fréquemment une pseudopolyglobulie, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10 à 13 g/dl), la réticulocytose en valeur absolue est normale ou peu élevée. Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poikilocytose [7,38].

Dans notre étude, les données biologiques des patients atteints de bêta-thalassémie hétérozygote, ont montré une microcytose avec hypochromie, associées dans la plupart des cas à une

anémie légère (Moyenne d'Hb=11,5 g/dl) et une pseudopolyglobulie L'étude du frottis sanguin a révélé, en plus de l'aniso-poïkilocytose, la présence de quelques cellules cibles chez certains patients.

Des résultats similaires ont été rapportés par Oukheda et al. [91], à Rabat sur une population de 38 patients β -thalassémiques hétérozygotes.

Balgir et al. [106], Sall et al. [101] et Shabbir et al. [92] ont trouvé, également une anémie hypochrome microcytaire chez les patients porteurs du trait β -thalassémiques, toutefois les moyennes d'Hb rapportées ont été plus basses par rapport à notre série, ceci peut s'expliquer par les conditions socio-économiques plus défavorables en relation avec une moindre accessibilité des populations aux structures de soins. Toutefois, la pseudopolyglobulie a été manquante, le taux des réticulocytes ainsi que l'aspect du frottis sanguin n'ont pas été renseigné dans ces études.

Tableau XLVIII : Comparaison des paramètres hématologiques chez les β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	GR (10 ⁶ / μ l)	Frottis sanguin
Balgir et al [106] 2013 / Inde	10,7 $\pm$ 1,4	75,8 $\pm$ 7,6	21.1 $\pm$ 2,5	–	–
Sall et al [101] 2014 / Sénégal	10,5 $\pm$ 2,3	70,07 $\pm$ 6,6	19,92 $\pm$ 3,3	–	–
Shabbir et al [92] 2016 / Pakistan	9,8 $\pm$ 2,28	68,5 $\pm$ 11,6	20.1 $\pm$ 6,9	5,0 $\pm$ 1,15	–
Oukheda et al [91] 2013 / Rabat	11,14 $\pm$ 1,04	63,0 $\pm$ 5,81	24.83 $\pm$ 2,14	6,2 $\pm$ 0,6	Aniso-poïkilocytose Hématies en cibles
Notre étude	11,5 $\pm$ 1,2	67,9 $\pm$ 9,4	22,6 $\pm$ 3,7	6,1 $\pm$ 0,9	Aniso-poïkilocytose $\pm$ Hématies en cibles Microcytose et hypochromie

b. Paramètres biochimiques :

b.1. Le bilan martial :

L'étude de la ferritinémie chez les 21 patients β -thalassémiques hétérozygotes, qui ont bénéficié de ce bilan, a montré, une concentration en ferritine normale, avec une moyenne de

125,9ng/ml $\pm$ 56,7 ng/ml chez les sujets du sexe masculin et une moyenne de 81,2ng/ml $\pm$ 28,9ng/ml chez les sujets du sexe féminin. Ce qui permet d'exclure toute suspicion de carence martiale associée.

Oukheda et al. [91] et Sif et al. [49] à Rabat, ont rapporté également des chiffres de ferritinémie dans la norme.

Cependant, dans la série tunisienne de Hadj Khelil et al. [34], le dosage de la ferritine a révélé des valeurs augmentées (600 ng/ml) par rapport à la population témoin (19 ng/ml) dans la même série, la sidérémie, par contre, a été normale, ce qui pourrait faire penser que le risque d'hémochromatose chez ces patients est réduit, cette hyperferritinémie peut être expliquée alors, par une hyperabsorption intestinale du fer constatée chez la population thalassémique.

Tableau XLIX : La concentration plasmatique en ferritine chez les β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.

	Hadj Khelil [34] 2001	Sif et al [49] 2013	Oukheda et al [91] 2013	Notre étude 2017
Ferritine (ng/ml) (V.N : 15-252)	600 $\pm$ 82	42,43	66,37 $\pm$ 10.9	H : 125,9 $\pm$ 56,7 F : 81,2 $\pm$ 28,9

b.2. Le bilan d'hémolyse :

Dans notre série, le dosage des lactates déshydrogénases (LDH) chez nos patients β -thalassémiques hétérozygotes, n'a pas révélé d'anomalie. La moyenne calculée a été de 201,7 UI/L. Cette constatation concorde globalement avec les données de la série de Hadj Khelil et al. [34], qui ont rapporté une moyenne de 325 UI/L.

Toutefois, d'autres études antérieures de la littérature [114] ont montré une augmentation avec l'âge des LDH, des γ -globulines et des transaminases avec diminution des facteurs de coagulation, dont l'évolution en absence de traitement va aboutir à un syndrome d'insuffisance hépatique et une fibrose traduisant l'altération du foie liée à la surcharge en fer.

Dans notre étude, 13 patients ont bénéficié d'un dosage de la bilirubine libre (BL), soit 20,6% des cas, avec une moyenne de 6,9 mg/l et un écart-type de 4,9mg/l.

Nos résultats concordent avec celles de la série tunisienne de Hadj Khelil et al. [34], qui ont rapporté également une moyenne de BL de 6 mg/l, chez les porteurs du trait bêta thalassémique de leur série.

L'haptoglobine n'a pu être exploité chez aucun patient.

b.3. Le profil électrophorétique :

Le diagnostic de la β -thalassémie hétérozygote est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une augmentation de l'HbA₂, deux fois plus élevée que la normale (entre 4 et 8 % au lieu de 2 à 3,3 %). Dans 30 à 50 % des cas, une augmentation de l'HbF est associée, généralement comprise entre 2 et 7 % [5,7].

Ces données de la littérature concordent avec les résultats de la présente étude, chez les β -thalassémiques hétérozygotes le taux d'HbA a été abaissé alors que celui de l'HbA₂ a été augmenté ($5,2\% \pm 0,7$) par rapport aux valeurs normales. Une augmentation de l'HbF, généralement $< 5\%$, a été associée chez 52,5% des cas.

Dahmani et al. [88] et Oukheda et al. [91] au Maroc, ainsi que Hadj Khelil [34] en Tunisie, ont rapporté des résultats similaires pour l'étude de l'hémoglobine.

Dans l'étude de Shabbir et al. [92], une augmentation importante de l'HbF (moyenne de l'HbF 15,5%) a été notée, ce qui pourrait faire évoquer une PHHF associée ou une $\delta\beta^0$ thalassémie.

Tableau L : Les profils électrophorétique des β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)
Hadj Khelil [34] 2001	Tunisie	94,4 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,1
Shabbir et al [92] 2016	Pakistan	95 $\pm$ 2.8	4,6 $\pm$ 1.1	15,5 $\pm$ 13.1
Oukheda et al [91] 2013	Rabat	90,6 $\pm$ 1.2	6,3 $\pm$ 1.2	3,1 $\pm$ 0.5
Dahmani et al [88] 2017	Kenitra	93,3 $\pm$ 3.4	5,75 $\pm$ 1.8	1,06 $\pm$ 2.6
Notre étude 2017	Marrakech	94 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,3

5.2. La drépanocytose :

a. La forme hétérozygote A/S :

a.1. Paramètres hématologiques :

Dans sa forme hétérozygote, la drépanocytose A/S, montre généralement des caractéristiques hématologique identiques à celles du sujet 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].

L'étude de frottis sanguin est le plus souvent sans anomalies, les drépanocytes n'apparaissent pas souvent de façon systématique. Parfois on peut noter la présence d'une aniso-poïkilocytose, d'une microcytose qui doit faire penser à une carence martiale ou à une ~~an~~ - thalassémie associée, une macrocytose, au contraire, doit suggérer une carence vitaminique, notamment en acide folique ou en vitamine B12 [81].

Les résultats de notre étude s'accordent aux données de la littérature, notant ainsi des moyennes d'Hb, de VGM et de TCMH dans la norme, avec une aniso-poïkilocytose isolée à l'examen morphologique.

Dans la série d'Oukheda et al. [91], un profil hématologique pareil a été rapporté chez la population porteuse du trait drépanocytaire.

Cependant, chacun de Shabbir et al. [92] et Balgir et al. [106] ont trouvé dans leurs séries une anémie hypochrome microcytaire chez la majorité des patients A/S, ce profil s'expliquerait très probablement par la carence martiale très répandue chez les populations à bas niveau socio-économique avec un accès aux soins restreint voire absent.

Tableau LI : Comparaison des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RTC (G/L)	Frottis sanguin
Balgir et al [106] Inde / 2013	11,3 ± 2,2	74,9 ± 7,1	21.1 ± 3,6	-	-
Shabbir et al [92] Pakistan / 2016	11,1 ± 2,2	78,4 ± 10	24.8 ± 2,7	-	-
Oukheda et al [91] Rabat / 2013	13,2 ± 2,0	87,8 ± 5,8	29,6 ± 2,4	-	Rares hématies en faucilles
Dahmani et al [88] Kenitra / 2017	12.1 ± 2.4	77.3 ± 8.1	26.8 ± 3.2	80 ± 86	Sans anomalie
Notre étude 2017	12,0 ± 2,2	87,9 ± 6,9	27,6 ± 1,1	146,3 ± 13,6	Aniso-poikilocytose

a.2. Paramètres biochimiques :

• **Le bilan martial :**

Dans notre étude, la concentration plasmatique en ferritine a été normale chez des drépanocytaires hétérozygotes qui ont bénéficié de ce dosage, avec une moyenne de $177 \pm 21,9$ ng/ml chez patients de sexe masculin, et une valeur de 113,4 ng/ml chez la seule patiente qui a bénéficiée de ce dosage.

Nos résultats rejoignent ceux de l'étude d'Oukheda et al. [91] portée sur une population de 60 patients drépanocytaires hétérozygotes, qui a rapporté également des valeurs de ferritinémie normales, autour d'une moyenne de 112.6 ± 9.30 ng/ml.

Dans une étude française, qui a porté sur dix observations de drépanocytose hétérozygote révélée par une hématurie macroscopique, les valeurs de ferritinémie ont été plus basses par rapport à notre étude ($81,6 \pm 44,8$ ng/ml) ainsi que deux patients ont présenté une carence martiale. Cette constatation peut être expliquée par la déperdition sanguine qu'engendre l'hématurie, cette dernière même si elle est, le plus souvent tolérée selon l'auteur, peut retentir sur les réserves lorsque son évolution est prolongée (de 2 semaines jusqu'aux 2 ans) [110].

• **Le bilan d'hémolyse :**

Chez nos patients hétérozygotes, aucune anomalie du dosage des lactates déshydrogénases (LDH) n'a été mise en évidence, les valeurs ont varié entre 196 et 256 UI/L avec une moyenne de 225 ± 30 UI/L. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Sif et al. [49] à Rabat.

La bilirubine libre n'a été étudiée que chez un seul patient hétérozygote S/A avec une valeur normale de 4,2 mg/l. L'haptoglobine par contre n'a pu être exploitée chez aucun patient.

• **Le profil électrophorétique :**

Selon la littérature, la présence d'HbS à un taux d'expression d'environ 35–40 % en présence de l'HbA à un taux de 55– 60%, et l'HbA2 qui avoisine les 2– 3%, est caractéristique du sujet drépanocytaire hétérozygote. Cette interprétation de l'hétérozygotie β^A / β^S n'est valable qu'en absence de transfusion récente (< 3 mois). Un taux d'HbS diminué doit inciter à la recherche d'une éventuelle carence martiale (généralement associée à une anémie microcytaire) et évoquer un trait

– thalassémique (souvent associé à une microcytose) [5,7].

Dans notre étude, 60 % des patients drépanocytaires hétérozygotes ont présenté un taux d'expression de l'HbS diminué (< 35%), la moyenne a été de $33,8 \pm 1,9$ %, ne concordant pas donc avec les données de la littérature, cette diminution du taux de l'HbS pourrait s'expliquer par une carence martiale ou une alpha thalassémie associée.

Shabbir et al. [92] au Pakistan, ont également rapporté un taux d'HbS de $33,7 \pm 8,9$ %, évoquant une carence martiale, d'autant plus qu'une anémie hypochrome microcytaire a été noté chez cette même population. Ils ont rapporté également Une importante augmentation de l'HbF (28,6 %) pouvant faire évoquer une PHHF [5].

Pour les études marocaines [88,91] les résultats rejoignent les seuils déterminés dans la littérature.

**Tableau LII : Les profils électrophorétiques des drépanocytaires hétérozygotes
dans les différentes séries.**

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb S (%)
Shabbir et al [92] 2016	Pakistan	62,6 ± 10,1	1,8 ± 0,7	28,6	33,7 ± 8,9
Oukheda et al [91] 2013	Rabat	55,6 ± 0,4	3,1 ± 0,4	0,4 ± 0,1	40,9 ± 0,7
Dahmani et al [88] 2017	Kenitra	61,7 ± 5,2	2,5 ± 0,6	–	35,8 ± 1,3
Notre étude 2017	Marrakech	63,2 ± 2,3	2,9 ± 4,9	–	33,8 ± 1,9

b. La forme homozygote S/S :

b.1. Paramètres hématologiques :

Dans sa forme homozygote, la drépanocytose se caractérise par une anémie hémolytique à caractère régénératif (nombre de réticulocytes >120 G/L), traduisant l'origine périphérique de l'anémie. Cette anémie est souvent normochrome normocytaire (S/S). L'étude du frottis sanguin révèle de nombreuses anomalies morphologiques, comme la présence de drépanocytes, de cellules cibles, une aniso-poikilocytose ou encore microcytose et hypochromie [5,61].

Dans notre série, une anémie normochrome normocytaire d'intensité modérée (Hb= 9,3) et régénérative a été présente chez tous les patients drépanocytaires homozygotes colligés, ceci témoigne de l'hémolyse chronique et continue, qui se voit chez ce phénotype même en dehors des crises. Le frottis sanguin a montré des cellules cibles et des drépanocytes.

Nos résultats rejoignent les assertions d'Oukheda et al. [91] à Rabat et Doupa et al. [108] à Dakar, qui ont tous trouvé un profil anémique normochrome normocytaire majoritaire.

Cependant, dans la série Pakistanaise de Shabbir et al. [92] les patients S/S ont présenté des paramètres hématimétriques en faveur d'une anémie hypochrome microcytaire.

Au Maroc également, Dahmani et al. [88] ont rapporté l'association d'une microcytose sans hypochromie chez certains patients drépanocytaires homozygotes (29.9%), le taux de réticulocytes reste par contre élevé, témoignant d'une anémie très régénérative d'origine périphérique.

Ce phénomène, d'anémies microcytaire hypochromes est très souvent rapporté dans la littérature pour les hémoglobinopathies. Il peut orienter vers une carence martiale, une α -thalassémie, une hétérozygotie composite ou un autre mutant de l'hémoglobine associé [5].

Tableau LIII : Comparaison des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RTC (G/L)	Frottis sanguin
Shabbir et al [92] Pakistan / 2016	7,9 ± 1,4	80,5 ± 13,8	25,1 ± 4,9	–	–
Doupa et al [108] Sénégal / 2017	8,5 ± 1,5	83,2 ± 3,5	31,1 ± 4,1	–	–
Oukheda et al [91] Rabat / 2013	9,4 ± 3,0	89,3 ± 4,0	30,8 ± 2,1	400,68 ±3.87	Drépanocytes ± cellules cibles
Dahmani et al [88] Kenitra / 2017	7,5 ± 0,9	80,8 ± 12,3	28,02 ± 4,5	363 ± 195,5	Poïkilocytose cellules cibles drépanocytes
Notre étude	9,3 ± 0,9	92,9 ± 0,9	31,6 ± 2,2	246,5 ± 52,9	cellules cibles drépanocytes

b.2. Paramètres biochimiques :

• Le bilan martial :

La moyenne de la ferritinémie a été de 294,3 ng/ml chez les patients de sexe masculin, avoisinant ainsi la valeur normale. Un seul patient, de sexe masculin a présenté une hyperferritinémie à 372 ng/ml, sans, cependant pouvoir éliminer un état inflammatoire en cours, ni évalué le reste du bilan (sidérémie et coefficient de saturation de la transferrine) à la recherche d'une surcharge en Fer. Quant à la seule femme qui a bénéficié de ce bilan, elle a présenté une valeur normale de 68,7 ng/ml.

Dans la série d'Oukheda et al. [91] l'évaluation de la concentration plasmatique en ferritine chez 12 patients homozygotes pour l'hémoglobine S, a révélé une moyenne de 116,3 ± 11,5 ng/ml. Tandis qu'une autre étude [49], également à Rabat, a rapporté une moyenne plus élevée (426 ng/ml).

Au Cameroun, une étude menée portant sur l'évaluation de la ferritinémie chez les patients drépanocytaires polytransfusés (>2 TS depuis le diagnostic), a révélé une hyperferritinémie avec des valeurs de 242 à 1240 ng/ml chez 46,3% des cas [113].

• Le bilan d'hémolyse :

Dans notre série, la moyenne des lactates déshydrogénases (LDH) dosées chez les patients drépanocytaires homozygotes a été de $633 \pm 101,3$ UI/L, augmentée par rapport aux chiffres habituels, elle témoigne du processus d'hémolyse chez ces patients et permet d'évaluer sa gravité.

Des résultats similaires ont été observés au Royaume unis, O'Driscoll et al. [47] ont rapporté des valeurs de LDH variant de 263 à 1090 UI/L avec une moyenne de 580 UI/L, chez 97 enfants drépanocytaires homozygotes.

Dans une étude américaine, menée chez 76 patients porteurs de Sd drépanocytaire majeur (74% sont des S/S), Ataga et al. [111] ont comparé les différents paramètres biologiques chez deux groupes de patients : ceux présentant une hypertension pulmonaire, et ceux sans HTP, Les moyennes des lactates déshydrogénase (LDH), ont été respectivement de 1269,5 et 838,5 UI/L.

Un seul patient homozygote a bénéficié du dosage de la bilirubine libre avec une valeur augmentée de 36,9 mg/l, ce qui se rapproche des résultats de l'étude réalisée par Sif et al [49], qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote qui a bénéficié de son dosage a été élevée avec une valeur de 30,5 mg/l.

L'haptoglobine n'a pu être étudiée chez aucun patient.

• Le profil électrophorétique :

Selon la littérature, l'électrophorèse de l'Hb révèle, une Hb S à un taux allant de 60 à 95% remplaçant l'HbA absente. L'HbF est toujours augmentée et son taux dépend des facteurs génétiques présents sur le cluster β (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 [7].

Dans cette série le taux moyen d'hémoglobine S était de $70,9\% \pm 9,5$ concordant ainsi avec les données de la littérature et des autres études [88, 91, 108].

Le taux moyen de l'hémoglobine F était de $26,4\% \pm 14,6$, fortement augmenté, il peut faire suspecter une hétérozygotie composite S/PHHF délétionnelle [5].

Oukheda et al. [91] ont également rapporté une augmentation de d'Hb F avec une moyenne de $14,2\% \pm 0,5$.

Une corrélation relative et inconstante a été constatée entre le taux observé d'HbF et la gravité de la maladie : un taux élevé laisse espérer une évolution moins sévère. Selon Powards et al. [51], un taux d'hémoglobine F supérieur à 10 % réduisait la fréquence des complications. Egalement Yan [53] a constaté dans sa série qu'un taux d'hémoglobine F supérieur à 10% était associé à un début tardif des symptômes et une présentation clinique peu sévère de la maladie.

Dahmani et al. [91] et Doupa et al. [108] par contre, ont trouvé dans leurs séries une expression moins forte de l'Hb F, ils ont rapporté, respectivement des moyennes de $9,1\% \pm 2,3$ et $9,5\% \pm 8,3$.

Tableau LIV : Les profils électrophorétiques des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb S (%)
Doupa et al [108] 2017	Sénégal	–	$2,7 \pm 1,04$	$9,5 \pm 8,3$	$87,79 \pm 8,2$
Oukheda et al [91] 2013	Rabat	–	2.9 ± 0.7	14.2 ± 0.5	82.8 ± 6.4
Dahmani et al [88] 2017	Kenitra	–	2 ± 0.7	9.1 ± 2.3	88.9 ± 4.9
Notre étude 2017	Marrakech	–	$2,3 \pm 0,7$	$26,4 \pm 14,6$	$70,9 \pm 9,5$

c. Hétérozygotie composite S/C :

c.1. Paramètres hématologiques :

La drépanocytose hétérozygote composite S/C est une entité autonome, très différente de la drépanocytose homozygote avec une maladie systémique moins sévère et moins invalidante. L'atténuation des symptômes cliniques et la discrétion des anomalies hématologiques font retarder le diagnostic à l'âge adulte [14].

Chez notre patiente, une anémie normochrome normocytaire modérée (Hb=9g/dl) a été retrouvée, expliquant ainsi la symptomatologie clinique qu'elle présentait, le taux de réticulocyte était à 235000/L. Le frottis sanguin, par contre n'a pas été réalisé

Ce profil s'accorde avec les résultats de l'étude de Nacoulma et al. [112] au Burkina-Faso, où le taux d'Hb variait entre 6,6 g/ dl et 12,7 g /dl avec une moyenne de 9,8 g /dl, la VGM et la TCMH étaient normales chez 75% des patients S/C.

c.2. Paramètres Biochimiques :

• Le bilan d'hémolyse :

Notre patiente a bénéficié d'un dosage des lactates déshydrogénases (LDH), qui se sont révélées augmentées (566 UI/L).

O'Driscoll et al. [47], par contre, ont rapporté une moyenne de 304 UI/L, dans leur étude menée chez 18 patients hétérozygotes composites S/C.

Les autres paramètres biochimiques n'ont pas pu être étudiés

• Le profil électrophorétique :

Une électrophorèse capillaire réalisée chez a révélé la présence d'Hb S à 60,3% et d'Hb C à 39,7%. L'HbA, l'HbA2 et l' Hb F ont été tous absents.

Ce profil ne concorde pas avec ceux des autres séries marocaines qui ont mis en évidence la présence, en plus de l'hémoglobine S et C, de l'Hb A2 (2,7 à 3,9 %) et l'Hb F (1,2 à 3,6 %) [88, 91, 14].

Tableau LV: Les profils électrophorétiques des hétérozygotes composites S/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb S (%)	Hb C (%)
Oukheda et al [91] Rabat / 2013	3.1 ±0.2	2.8 ±0.2	50.3 ±1.2	43.8 ±1.2
Biaz et al [14] Rabat / 2017	3.9	3.6	49.6	42.9
Dahmani et al [88] Kenitra / 2017	2.7 ±0.8	1.2 ±0.4	49.4 ±3.5	47.7 ±5.3
Notre étude 2017	–	–	60,3	39,7

5.3.

5.4. L'hémoglobinosé C :

a. La forme hétérozygote A/C :

a.1. Paramètres hématologiques :

Selon la littérature, chez les patients hétérozygotes A/C, l'hémogramme ne révèle, le plus souvent, pas d'anomalie particulière (taux d'hémoglobine, VGM, TCMH : normaux), parfois il peut révéler une microcytose modérée (75 à 85 fl) en rapport avec le phénomène de déshydratation [84]. L'examen du frottis sanguins révèle une proportion importante d'hématies cibles.

Dans notre étude, les paramètres hématimétriques des sujets hétérozygotes pour l'Hb C, ont révélé une microcytose ($77,3 \pm 6,1$ fl) et une hypochromie ($26 \pm 4,1$ pg) associées à une légère anémie ($11,3 \pm 2,5$ g/dl) légèrement régénérative. Des cellules cibles, des schizocytes en coquille d'œuf avec microcytose ont été mis en évidence sur frottis sanguin.

Nos résultats concordent globalement avec ceux des séries de Dahmani et al. [88] et Sif et al. [49] qui ont rapporté un profil d'anémie hypochrome microcytaire plus marquée, mais non régénérative pour la série de Dahmani et al. [88].

Par contre, dans la série d'Oukheda et al. [91], en dehors des cellules cibles trouvées sur frottis, l'examen hématologique n'a révélé aucune anomalie, le taux d'hémoglobine, ainsi que les valeurs des VGM et TCMH étaient normaux.

Tableau LVI: Comparaison des paramètres hématologiques chez les patients phénotypes A/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)	Frottis sanguin
Oukheda et al [91] Maroc 2013	$13,5 \pm 1,1$	$83,9 \pm 1,4$	$28,3 \pm 1,1$	–	Hématies en cibles
Sif et al [49] Maroc 2013	9,5	65,4	21,08	–	Hématies en cibles
Dahmani et al [88] Maroc 2017	$9,2 \pm 3,1$	$63,4 \pm 9,2$	$21,5 \pm 3,4$	$45,5 \pm 11,7$	Sans anomalie
Notre étude 2017	$11,3 \pm 2,5$	$77,3 \pm 6,1$	$26 \pm 4,1$	$125,4 \pm 2,7$	Hématies en cibles Schizocytes Microcytose

a.2. Paramètres Biochimiques :

• Le bilan martial :

Dans notre série, les patients hétérozygote A/C ont présenté des concentrations plasmatiques en ferritine normales avec une moyenne de $179,8 \pm 107,7$ ng/ml chez les patients de sexe masculin, et $96,5 \pm 23,5$ ng/ml chez les patientes de sexe féminin.

Des résultats proches ont été rapportés par Oukheda et al. [91] à Rabat, avec une moyenne de $112,6 \pm 9,3$ ng/ml

• Le bilan d'hémolyse :

Les valeurs de la LDH ont été normales chez les patients hétérozygotes avec une moyenne de $215,3$ UI/l $\pm 9,4$ UI/l, ce qui rejoint la majorité des études de la littérature.

Pour le reste du bilan d'hémolyse il n'a pas été demandé chez ces patients.

• Le profil électrophorétique :

Comme pour l'HbS, le taux d'expression de l'HbC à l'état hétérozygote est de l'ordre de 35 à 45 %. Cette interprétation n'est valable qu'en absence de transfusion récente (< 3 mois). Comme pour l'HbS également, le taux d'expression de l'HbC est diminué en cas de carence martiale et/ou d'alpha-thalassémie mineure [5,7].

Le taux moyen de l'Hb C chez les patients de notre série était de $35,4\% \pm 4,3$, ce qui rejoint les données de la littérature.

Oukheda et al. [91] ainsi que Dahmani et al. [88] ont également trouvé des résultats similaires, les taux d'Hb C étaient respectivement de $37,4\% \pm 2,4$ et $36,6\% \pm 2,3$.

Tableau LVII : Les profils électrophorétiques des hétérozygotes A/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb C (%)
Oukheda et al [91] Rabat / 2013	60.5 ± 0.2	1.04 ± 0.5	0.9 ± 0.7	37.4 ± 2.4
Dahmani et al [88] Kenitra / 2017	60 ± 2.5	3 ± 2.3	0.4 ± 0.8	36.6 ± 2.3
Notre étude 2017	$62,4 \pm 3,5$	$1,5 \pm 2,3$	$0,9 \pm 1,7$	$35,4 \pm 4,3$

b. La forme homozygote C/C :

b.1. Paramètres hématologiques :

Selon la littérature, chez les formes homozygotes, l'hémogramme montre une discrète anémie hémolytique et une discrète microcytose. Le frottis peut montrer des globules rouges déformés par la présence de cristaux d'Hb C, des cellules cibles et des microsphérocytes [7].

Dans notre série, les deux patients C/C diagnostiqués ont présenté une anémie hémolytique modérée (Myn d'Hb=10,4 g/dl), une microcytose marquée (Myn de VGM^M=63,3 fl) avec hypochromie (Myn TCMH^M =21,6pg). Le taux des réticulocytes très augmenté (> 150G/L) traduit le caractère régénératif de l'anémie. Le frottis sanguin a mis en évidence des cellules cibles, des cristaux d'Hb C et une microcytose.

Toutefois, Oukheda et al. [91] ont trouvé, une microcytose moins marquée, sans hypochromie. L'anémie a été modérée et peu régénérative. Comme dans notre cas, le frottis sanguins a révélé des cellules cibles, en plus d'une Aniso-poikilocytes chez certains patients.

Tableau LVIII: Comparaison des paramètres hématologiques chez les homozygotes C/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RTC (G/L)	Frottis sanguin
Oukheda et al [91] 2013 Rabat	10,2 ±1.15	79,2 ±1.60	29,3 ±2.18	150,36 ±9.58	Cellules cibles Aniso-poikilocytes
Notre étude 2017 Marrakech	10,4 ± 1,3	63,3 ± 6,3	21,6 ± 2,6	236,85 ± 39,81	Cellules cibles Cristaux d'Hb C Microcytose

b.2. Paramètres biochimiques :

• Le bilan martial :

Chez nos deux patientes homozygotes C/C, le dosage de la ferritinémie n'a révélé aucune anomalie, ainsi la moyenne a été de 82 ± 8,5 ng/ml.

Oukheda et al. [91], ont trouvé des valeurs légèrement augmentées par rapport aux nôtres, mais qui restent dans la norme (116,3 ± 11,5 ng/ml).

• Bilan d'hémolyse :

Dans notre série, les valeurs de la LDH ont été augmentées chez les patients homozygotes qui ont bénéficié de cette analyse avec une moyenne de 403,5 UI/l $\pm$ 272,2 UI/l. ce qui ne concorde pas avec les résultats de l'étude faite par Nagara et al [29], qui a trouvé que le patient homozygote avait une valeur normale de la LDH avec 273 UI/l, ce que peut s'expliquer par l'état clinique de nos patients au moment de l'examen biologique qui étaient probablement en hémolyse.

Un seul patient a bénéficié du dosage de la bilirubine libre, il était homozygote avec une valeur augmentée de 22,9 mg/l, ce qui se rapproche de résultat de l'étude réalisée par Nagara et al [74], en France, qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote était élevée à 12,82 mg/l.

• Le profil électrophorétique :

Selon la littérature, 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%.

Dans notre série, le taux moyen de l'Hb C a été de 96,4 $\pm$ 2,4, celui de l'Hb F de 3,5 $\pm$ 2,4, tandis que l'HbA2 était absente.

Nagara et al. [74] en France ainsi que Oukheda et al. [91] à Rabat, ont trouvé des taux d'Hb C similaires à notre étude, par contre l'Hb A2 était présente avec une Hb F moins exprimée (1,6 et 1,9 % respectivement).

Tableau LIX : Les profils électrophorétique des homozygotes C/C dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb C (%)
Nagara et al [74] 2009	France	–	3,5	1,6	92,6
Oukheda et al [91] 2013	Rabat	–	2.5 $\pm$ 0.50	1.9 $\pm$ 0.10	95.6 $\pm$ 4.60
Notre étude 2017	Marrakech	–	–	3,5 $\pm$ 2,4	96,4 $\pm$ 2,4

5.5. L'hémoglobinoses O-arabe hétérozygotes :

a. Paramètres hématologiques :

Dans notre étude deux patients ont été diagnostiqués porteurs d'une hémoglobinoses O-arabe hétérozygote.

Le bilan hématologique a révélé une discrète anémie hypochrome microcytaire chez un patient (Hb=11,4g/dl, VGM= 58,8 fl et TCMH=19,7pg), tandis que chez l'autre patient, le bilan est revenu normal (Hb=13g/dl, VGM= 83,1 fl et TCMH=27 ,6 pg).

Dans la série, de Oukheda et al. [91], le bilan hématologique ainsi que le frottis sanguin n'ont révélé aucune anomalie chez tous les patients O-arabe hétérozygotes.

Tableau LX : Comparaison des paramètres hématologiques des patients O-arabe hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Oukheda et al [] 2013 (n=4)	Maroc (Rabat)	12,2 ± 0,9	83,1 ± 1,09	29,8 ± 2,3	Sans anomalie
Notre étude 2017 (n=2)	Marrakech	12,2 ± 2,5	71 ± 6,1	23,6 ± 4,1	–

b. Paramètres biochimiques :

b.1. Le bilan martial :

Le seul patient qui a bénéficié d'un dosage de la ferritinémie avait une valeur normale à 76ng/ml. Oukheda [91], dans sa série a trouvé des valeurs normales avec une moyenne de 22ng/ml ±10.01ng/ml.

b.2. Bilan d'hémolyse :

la LDH, réalisée chez un patient (50%) a été normale de 211 UI/l, une valeur proche de celle rapportée par El Maataoui [78] pour son cas hétérozygote (186 UI/l).

La bilirubine et l'haptoglobine n'ont pas été réalisées.

b.3. Le profil électrophorétique :

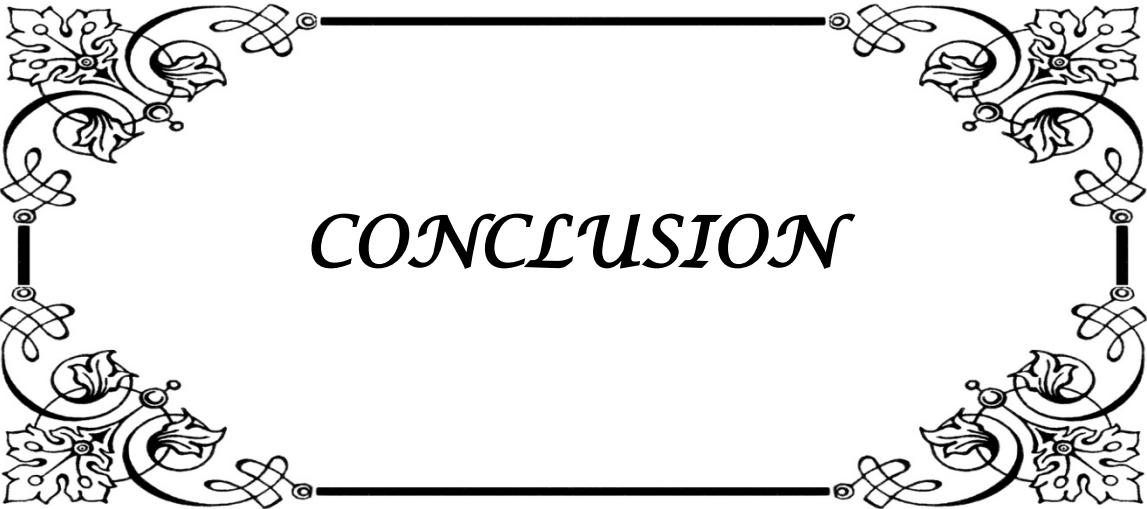
Dans notre série, le profil électrophorétique des patients O-arabe hétérozygotes, s'est caractérisé par un taux moyen d'Hb O-arabe de $66,2\% \pm 4,0$, celui de l'Hb A a été de $31\% \pm 4,3$, l'expression de l'Hb F a été augmentée avec un taux de $2,7\% \pm 3,8$.

Alors que pour la fraction A2 elle a été présente chez un seul patient, sans pouvoir la quantifier vu son intégration dans la zone de migration du variant O-arabe (HbO + HbA2 = 37,9%).

Ces résultats ne concordent pas avec ceux rapportés dans la série d'Oukheda et al. [91] : l'Hb O a été moins exprimé ($36,9 \pm 1,4\%$) par rapport à l'Hb A ($59,5 \pm 2,3\%$), l'Hb A2 et l'Hb F ont été présentes avec des taux normaux.

Tableau LXI : Les profils électrophorétique chez les patients O-arabe hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb O-arabe (%)
Oukheda et al [91] 2013	Rabat	59.5 ± 2.3	3.1 ± 0.1	0.4 ± 0.1	36.9 ± 1.4
Notre étude 2017	Marrakech	$31 \pm 4,3$	–	$2,7 \pm 3,8$	$66,2 \pm 4,0$



CONCLUSION

Les hémoglobinopathies comptent parmi les anomalies génétiques les plus fréquentes dans le monde. Le Maroc idéalement situé, est touché par les désordres de l'Hb, mais ne dispose que de rares documentations sur les hémoglobinopathies présentes sur son territoire.

L'intérêt de l'étude de ces pathologies est principalement le dépistage des porteurs afin de leur proposer un conseil génétique, et contribuer ainsi à une meilleure prise en charge des familles touchées par ces désordres en vue d'améliorer leurs qualité de vie et d'envisager à l'aide des décideurs, des stratégies appropriées de prévention et de prise en charge de ces pathologies; l'établissement, tout d'abord d'un registre des hémoglobinopathies dans le cadre d'une politique régionale sanitaire s'impose.

Notre travail a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques et clinico-biologiques des cas d'HbP colligés sur une période de 6 ans, par le laboratoire de biochimie de l'HMA. Les résultats de notre série corroborent les tableaux d'expression clinique et biologique habituellement décrits dans la littérature. Ces anomalies à transmission autosomique récessive, sont diagnostiquées à tous les âges. Les profils génotypiques sont variés avec une fréquence élevée des individus hétérozygotes sains. Les homozygotes et les formes composites sont moins fréquents.

Cette étude n'aurait pas abouti sans la collaboration étroite et amicale avec le laboratoire d'hématologie et les services cliniques prescripteurs. Néanmoins, une amélioration du réseau hématologiste-biochimiste trouve son indication devant tout examen hématologique (hématimétrique ou morphologique) faisant suspecter une anémie hémolytique ; le service de biochimie devrait être alerté en immédiat, afin qu'un bilan étiologique plus spécialisé soit démarré (électrophorèse l'Hb, CLHP).

Le laboratoire effectuant le diagnostic des hémoglobinopathies doit choisir des techniques performante et complémentaire. L'électrophorèse capillaire est certes une bonne technique de séparation et d'identification des hémoglobines, mais elle ne peut s'affranchir de l'utilisation concomitante d'autres techniques notamment la chromatographie liquide à haute pression qui fournit des données qualitatives et aussi quantitatives (pour les hémoglobines A2 et F).

Enfin, 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.



Annexe 1

Fiche d'exploitation des données

I. Informations sur le patient :

-IP : . . .

-Sexe :

M ☐

F ☐

-Origine : . . .

-Age : . . .

II. Antécédants du patient :

-Pâleur : oui ☐ non ☐

-Consanguinité :

oui ☐ (degré)

non ☐

-Notion de transfusion :

oui ☐

non ☐

-Cas similaire dans la famille :

oui ☐

non ☐

-Hémolyse :

oui ☐

non ☐

III. Données cliniques :

-Syndrome anémique :

oui ☐

non ☐

-Dysmorphie faciale : oui ☐ non ☐

-Splénomégalie :

oui ☐

non ☐

-Ictère : oui ☐ non ☐

IV. Données biologiques :

1. Hématologique :

-Hb : . . .

-VGM : . . .

-TCMH : . . .

-Nombre de GR : . . .

-Réticulocytes : . . .

-Frottis sanguin : . . .

2. Biochimique :

-Ferritine :

-Bilirubine libre :

-LDH : . . .

-Haptoglobine :

-Résultats EP/Hb : -Hb A : . . .

-Hb A2 : . . .

- Hb F : . . .

-Variant : . . .

V. Diagnostic étiologique :

-Thalassémie : ☐

Type :

- Hémoglobinose : ☐

Type :

Annexe 2

Tableau LXII: Les différentes zones de migration des variants de l'hémoglobine.

Zone	Hémoglobines / Hemoglobins (Hb)
Z1	Hb Santa Ana (chaîne libre alpha), Hb Mizuho (pic mineur), Hb delta A'2, Hb alpha A2, Hb T-Cambodia, variant de Hb A2 "Savaria", variant de Hb A2 "Chad", variant de Hb A2 "Arya", variant de Hb A2 "Hasharon", variant de Hb A2 "Fort de France", variant de Hb A2 "Ottawa", variant de Hb A2 "Shimonoseki", variant de Hb A2 "Stanleyville II", variant de Hb A2 "O-Indonesia", variant de Hb A2 "G-Norfolk", variant de Hb A2 "San Antonio", variant de Hb A2 "Handsworth", variant de Hb A2 "Matsue-Oki", variant de Hb A2 "Memphis", variant de Hb A2 "Q-Iran", variant de Hb A2 "G-Waimanalo", variant de Hb A2 "Russ", variant de Hb A2 "Q-India", variant de Hb A2 "Montgomery", variant de Hb A2 "Watts", variant de Hb A2 "G-Pest", variant de Hb A2 "Winnipeg", variant de Hb A2 "Queens", variant de Hb A2 "Inkster", variant de Hb A2 "Chapel Hill", variant de Hb A2 "Q-Thailand", variant de Hb A2 "Park Ridge"
	<i>Hb Santa Ana (free alpha chain), Hb Mizuho (minor peak), Hb delta A'2, Hb alpha A2, Hb T-Cambodia, "Savaria" Hb A2 variant, "Chad" Hb A2 variant, "Arya" Hb A2 variant, "Hasharon" Hb A2 variant, "Fort de France" Hb A2 variant, "Ottawa" Hb A2 variant, "Shimonoseki" Hb A2 variant, "Stanleyville II" Hb A2 variant, "O-Indonesia" Hb A2 variant, "G-Norfolk" Hb A2 variant, "San Antonio" Hb A2 variant, "Handsworth" Hb A2 variant, "Matsue-Oki" Hb A2 variant, "Memphis" Hb A2 variant, "Q-Iran" Hb A2 variant, "G-Waimanalo" Hb A2 variant, "Russ" Hb A2 variant, "Q-India" Hb A2 variant, "Montgomery" Hb A2 variant, "Watts" Hb A2 variant, "G-Pest" Hb A2 variant, "Winnipeg" Hb A2 variant, "Queens" Hb A2 variant, "Inkster" Hb A2 variant, "Chapel Hill" Hb A2 variant, "Q-Thailand" Hb A2 variant, "Park Ridge" Hb A2 variant</i>
Z(C)	Hb C, Hb F-Hull, Hb F-Texas-I, Hb Constant Spring, Hb C-Harlem (C-Georgetown), variant de Hb A2 "Boumerdes", variant de Hb A2 "Basset", variant de Hb A2 "Tarrant", variant de Hb A2 "Manitoba I", variant de Hb A2 "St. Luke's", variant de Hb A2 "Setif", variant de Hb A2 "Sunshine Seth", variant de Hb A2 "Titusville", variant de Hb A2 "Swan River", variant de Hb A2 "Manitoba II", variant de Hb A2 "Val de Marne"
	<i>Hb C, Hb F-Hull, Hb F-Texas-I, Hb Constant Spring, Hb C-Harlem (C-Georgetown), "Boumerdes" Hb A2 variant, "Basset" Hb A2 variant, "Tarrant" Hb A2 variant, "Manitoba I" Hb A2 variant, "St. Luke's" Hb A2 variant, "Setif" Hb A2 variant, "Sunshine Seth" Hb A2 variant, "Titusville" Hb A2 variant, "Swan River" Hb A2 variant, "Manitoba II" Hb A2 variant, "Val de Marne" Hb A2 variant</i>
Z(A2)	Hb A2, Hb Chad (E-Keelung), Hb O-Arab, Hb E-Saskatoon, variant de Hb A2 "Dallas" *, variant de Hb A2 "Toulon" *, variant de Hb A2 "Bonn" *, variant de Hb A2 "Chicago" *, variant de Hb A2 "Fontainebleau" *, variant de Hb A2 "Hekinan" *, variant de Hb A2 "Mosella" *, variant de Hb A2 "Aztec", variant de Hb A2 "Frankfurt" *, variant de Hb A2 "M-Boston" *, variant de Hb A2 "Owari", variant de Hb A2 "Twin Peaks" *, variant de Hb A2 "Conakry" *, variant de Hb A2 "Gouda" Hb A2 *, variant de Hb A2 "Jura", variant de Hb A2 "Nouakchott"
	<i>Hb A2, Hb Chad (E-Keelung), Hb O-Arab, Hb E-Saskatoon, "Dallas" Hb A2 variant*, "Toulon" Hb A2 variant*, "Bonn" Hb A2 variant*, "Chicago" Hb A2 variant*, "Fontainebleau" Hb A2 variant*, "Hekinan" Hb A2 variant*, "Mosella" Hb A2 variant*, "Aztec" Hb A2 variant*, "Frankfurt" Hb A2 variant*, "M-Boston" Hb A2 variant*, "Owari" Hb A2 variant*, "Twin Peaks" Hb A2 variant*, "Conakry" Hb A2 variant*, "Gouda" Hb A2 variant*, "Jura" Hb A2 variant, "Nouakchott" Hb A2 variant</i>
Z(E)	Hb E, Hb Seal Rock, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb M-Saskatoon (pic mineur), Hb A2-Babinga, Hb G-Siriraj, Hb Agenogi, Hb Sabine, Hb Santa Ana, Hb Savaria, variant de Hb A2 "M-Iwate", variant de Hb A2 "Wayne" (pic 1), Hb C dégradée
	<i>Hb E, Hb Seal Rock, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (minor peak), Hb M-Saskatoon (minor peak), Hb A2-Babinga, Hb G-Siriraj, Hb Agenogi, Hb Sabine, Hb Santa Ana, Hb Savaria, "M-Iwate" Hb A2 variant, "Wayne" Hb A2 variant (peak 1), denatured Hb C</i>
Z(S)	Hb S, Hb Arya, Hb Hasharon (Sinai), Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Shimonoseki (Hikoshima), Hb O-Indonesia (Buginese-X), Hb Ottawa (Siam), Hb Fort de France, Hb Montgomery, Hb G-Copenhagen, Hb S-Antilles, Hb Handsworth, Hb S-Oman (pic 2), Hb Hamadan, Hb Russ, Hb Stanleyville II, variant de Hb A2 "Lombard", variant de Hb A2 "Tatras", variant de Hb A2 "Cemenelum", variant de Hb A2 "Jackson", variant de Hb A2 "Hopkins-II", variant de Hb A2 "J-Broussais" (alpha 2), Hb O-Arab dégradée
	<i>Hb S, Hb Arya, Hb Hasharon (Sinai), Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Shimonoseki (Hikoshima), Hb O-Indonesia (Buginese-X), Hb Ottawa (Siam), Hb Fort de France, Hb Montgomery, Hb G-Copenhagen, Hb S-Antilles, Hb Handsworth, Hb S-Oman (peak 2), Hb Hamadan, Hb Russ, Hb Stanleyville II, "Lombard" Hb A2 variant, "Tatras" Hb A2 variant, "Cemenelum" Hb A2 variant, "Jackson" Hb A2 variant, "Hopkins-II" Hb A2 variant, "J-Broussais" Hb A2 variant (alpha 2), denatured Hb O-Arab</i>
Z(D)	Hb D, Hb Memphis, Hb Leiden, Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb G-Norfolk, Hb S-Oman (pic 1), Hb Matsue-Oki, Hb Osu Christiansborg, Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb G-Waimanalo (Aida), Hb Muskegon, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb Q-India, Hb Lepore (Lepore-BW), Hb Q-Iran, Hb Summer Hill, Hb G-Philadelphia, Hb D-Ouled Rabah, Hb Yaizu, Hb San Antonio, Hb Watts, Hb Ferrara, Hb Köln (Ube-1), Hb Fort Worth, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb G-Taipei, Hb D-Iran, Hb St. Luke's, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Inkster, Hb Winnipeg, Hb Zürich, Hb G-Pest, Hb Queens (Ogi), Hb Setif, Hb P-Nilotic, Hb Sunshine Seth, Hb Titusville, variant de Hb A2 "Le Lamentin", variant de Hb A2 "J-Meerut", variant de Hb A2 "J-Rajappen", variant de Hb A2 "J-Anatolia", variant de Hb A2 "J-Oxford", variant de Hb A2 "Ube 2", variant de Hb A2 "J-Broussais" (alpha 1), variant de Hb A2 "J-Toronto", variant de Hb A2 "Mexico", variant de Hb A2 "J-Tongariki", variant de Hb A2 "Neuilly-sur-Marne", variant de Hb A2 "J-Paris-I" (alpha 2), variant de Hb A2 "J-Habana", variant de Hb A2 "J-Paris-I" (alpha 1), variant de Hb A2 "Wayne" (pic 2), Hb E dégradée
	<i>Hb D, Hb Memphis, Hb Leiden, Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb G-Norfolk, Hb S-Oman (peak 1), Hb Matsue-Oki, Hb Osu Christiansborg, Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb G-Waimanalo (Aida), Hb Muskegon, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (minor peak), Hb Q-India, Hb Lepore (Lepore-BW), Hb Q-Iran, Hb Summer Hill, Hb G-Philadelphia, Hb D-Ouled Rabah, Hb Yaizu, Hb San Antonio, Hb Watts, Hb Ferrara, Hb Köln (Ube-1), Hb Fort Worth, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb G-Taipei, Hb D-Iran, Hb St. Luke's, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Inkster, Hb Winnipeg, Hb Zürich, Hb G-Pest, Hb Queens (Ogi), Hb Setif, Hb P-Nilotic, Hb Sunshine Seth, Hb Titusville, "Le Lamentin" Hb A2 variant, "J-Meerut" Hb A2 variant, "J-Rajappen" Hb A2 variant, "J-Anatolia" Hb A2 variant, "J-Oxford" Hb A2 variant, "Ube 2" Hb A2 variant, "J-Broussais" Hb A2 variant (alpha 1), "J-Toronto" Hb A2 variant, "Mexico" Hb A2 variant, "J-Tongariki" Hb A2 variant, "Neuilly-sur-Marne" Hb A2 variant, "J-Paris-I" Hb A2 variant (alpha 2), "J-Habana" Hb A2 variant, "J-Paris-I" Hb A2 variant (alpha 1), "Wayne" Hb A2 variant (peak 2), denatured Hb E</i>

Tableau LXII: Les différentes zones de migration des variants de l'hémoglobine. (Suite)

Zone	Hémoglobines / Hemoglobins (Hb)
Z(F)	Hb F, Hb Willamette, Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Park Ridge, Hb Porto Alegre, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Sabine, Hb Bassett, Hb Rampa, Hb G-San José, Hb Barcelona, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Richmond, Hb Boumerdes, Hb Swan River, Hb Burke, Hb Tarrant, Hb Presbyterian, Hb Manitoba II, Hb Manitoba I, Hb Port Phillip, variant de Hb A2 "J-Rovigo", Hb S dégradée, Hb D-Punjab dégradée
	<i>Hb F, Hb Willamette, Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Park Ridge, Hb Porto Alegre, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Sabine, Hb Bassett, Hb Rampa, Hb G-San José, Hb Barcelona, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Richmond, Hb Boumerdes, Hb Swan River, Hb Burke, Hb Tarrant, Hb Presbyterian, Hb Manitoba II, Hb Manitoba I, Hb Port Phillip, "J-Rovigo" Hb A2 variant, denatured Hb S, denatured Hb D-Punjab</i>
8	Hb Lansing, Hb Hinsdale, Hb Ypsilanti (Ypsi - pic 1), Hb Alberta, Hb Val de Marne (Footscray), Hb Kempsey, Hb Shelby (Hb Leslie), Hb Atlanta, Hb Ypsilanti (Ypsi - pic 2), Hb Rainier, Hb Athens-GA (Waco), Hb Debrousse
	<i>Hb Lansing, Hb Hinsdale, Hb Ypsilanti (Ypsi - peak 1), Hb Alberta, Hb Val de Marne (Footscray), Hb Kempsey, Hb Shelby (Hb Leslie), Hb Atlanta, Hb Ypsilanti (Ypsi - peak 2), Hb Rainier, Hb Athens-GA (Waco), Hb Debrousse</i>
Z(A)	Hb A, Hb Olympia, Hb Gorwihl (Hinchinbrooke), Hb Phnom Penh*, Hb Silver Springs*, Hb La Coruna*, Hb Bougardirey-Mali*, Hb Dallas*, Hb Toulon*, Hb Austin*, Hb Bonn*, Hb Buenos Aires (Bryn Mawr, pic majeur)*, Hb Chicago*, Hb Okayama*, Hb Fontainebleau*, Hb Raleigh*, Hb Hekinan*, Hb Mosella*, Hb Aztec*, Hb Little Rock*, Hb Frankfurt*, Hb Bethesda*, Hb M-Boston (M-Osaka)*, Hb Brisbane (Great Lakes)*, Hb Mizuho*, Hb Grange Blanche*, Hb San Diego*, Hb M-Saskatoon (pic majeur)*, Hb Malmö*, Hb Minneapolis Laos*, Hb Owari*, Hb Rhode Island (Southwark)*, Hb Twin Peaks*, Hb Wood*, Hb Conakry*, Hb Coimbra (Ingelheim)*, Hb Linköping (Meilahti)*, Hb Templeuve*, Hb Alzette*, Hb Ty Gard*, Hb Gouda*, Hb Syracuse*, Hb Fort Dodge, Hb Camperdown, Hb Jura
	<i>Hb A, Hb Olympia, Hb Gorwihl (Hinchinbrooke), Hb Phnom Penh*, Hb Silver Springs*, Hb La Coruna*, Hb Bougardirey-Mali*, Hb Dallas*, Hb Toulon*, Hb Austin*, Hb Bonn*, Hb Buenos Aires (Bryn Mawr, major peak)*, Hb Chicago*, Hb Okayama*, Hb Fontainebleau*, Hb Raleigh*, Hb Hekinan*, Hb Mosella*, Hb Aztec*, Hb Little Rock*, Hb Frankfurt*, Hb Bethesda*, Hb M-Boston (M-Osaka)*, Hb Brisbane (Great Lakes)*, Hb Mizuho*, Hb Grange Blanche*, Hb San Diego*, Hb M-Saskatoon (main peak)*, Hb Malmö*, Hb Minneapolis Laos*, Hb Owari*, Hb Rhode Island (Southwark)*, Hb Twin Peaks*, Hb Wood*, Hb Conakry*, Hb Coimbra (Ingelheim)*, Hb Linköping (Meilahti)*, Hb Templeuve*, Hb Alzette*, Hb Ty Gard*, Hb Gouda*, Hb Syracuse*, Hb Fort Dodge, Hb Camperdown, Hb Jura</i>
10	Hb Nouakchott, Hb Wayne (pic 1), Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi), Hb Hope
	<i>Hb Nouakchott, Hb Wayne (peak 1), Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi), Hb Hope</i>
11	Hb Vaasa, Hb Providence (X-Asn peak), Hb Tacoma, Hb Corsica, Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb Andrew Minneapolis, Hb Fannin Lubbock, Hb Kaohsiung (New York), Hb Osler (Fort Gordon), Hb Himeji, Hb Jackson, Hb Tatra, variant de Hb A2 "I (I-Texas)"
	<i>Hb Vaasa, Hb Providence (X-Asn peak), Hb Tacoma, Hb Corsica, Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb Andrew Minneapolis, Hb Fannin Lubbock, Hb Kaohsiung (New York), Hb Osler (Fort Gordon), Hb Himeji, Hb Jackson, Hb Tatra, "I (I-Texas)" Hb A2 variant</i>
12	Hb Bart, Hb Cemenelum, Hb Wayne (pic 2), Hb Hopkins-II, Hb J-Calabria (J-Bari), Hb J-Tongariiki, Hb Providence (pic X-Asp), Hb J-Meerut (J-Birmingham), Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 2), Hb J-Rajappen, Hb Grady (Dakar), Hb Le Lamentin, Hb J-Anatolia, Hb Hikari, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 1), Hb J-Chicago, Hb J-Toronto, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb Ube-2, Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Neuilly-sur-Marne, Hb Mexico (J-Paris-II), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 1), Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 2), Hb K-Ibadan
	<i>Hb Bart's, Hb Cemenelum, Hb Wayne (peak 2), Hb Hopkins-II, Hb J-Calabria (J-Bari), Hb J-Tongariiki, Hb Providence (X-Asp peak), Hb J-Meerut (J-Birmingham), Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 2), Hb J-Rajappen, Hb Grady (Dakar), Hb Le Lamentin, Hb J-Anatolia, Hb Hikari, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 1), Hb J-Chicago, Hb J-Toronto, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb Ube-2, Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Neuilly-sur-Marne, Hb Mexico (J-Paris-II), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 1), Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 2), Hb K-Ibadan</i>
13	Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Rovigo, Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu)
	<i>Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Rovigo, Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu)</i>
14	Hb N-Seattle
	<i>Hb N-Seattle</i>
15	Hb I (I-Texas)
	<i>Hb I (I-Texas)</i>

RÉSUMÉS

Résumé

Les hémoglobinopathies, définies par la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des chaînes de globine, figurent parmi les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde. Historiquement endémiques dans certains pays d'Afrique et d'Asie, elles sont devenues cosmopolites suite aux différents flux migratoires ces dernières décennies. Leur diagnostic repose sur la clinique, l'origine ethnique, les antécédents familiaux et la mise en évidence d'anomalies biologiques au niveau de l'hémogramme, du frottis sanguin et de l'étude de l'hémoglobine.

L'objectif de ce travail est de mettre la lumière sur les cas d'hémoglobinopathies colligés au sein du laboratoire de biochimie de l'HMA, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques et discuter leurs tableaux cliniques et biologiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 84 cas d'hémoglobinopathies colligés au laboratoire de Biochimie de l'HMA de Marrakech, durant une période de 6 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 capillaire de l'Hb, CLHP, bilan martial et d'hémolyse) ainsi que hématologiques.

La prévalence des hémoglobinopathies trouvée est de l'ordre de 17,5% (84 cas des HbP parmi 480 électrophorèses d'hémoglobines réalisées). Les cas enregistrés se répartissent en 75% de bêta thalassémies et 25% d'hémoglobinoses (10,7% d'Hb S, 11,9% d'Hb C, et 2,4% d'Hb O'Arabe), les phénotypes obtenus ont été majoritairement hétérozygotes (92,9%). Les patients provenaient de différentes régions du Maroc avec prédominance de la région Marrakech-Safi (34,5%), le diagnostic a été effectué à tous les âges (2ans à 79ans), avec un sexe ratio (Homme/Femme) de 2.

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

Abstract

Hemoglobinopathies, defined by the presence of qualitative and/or quantitative abnormalities of globin chains are among the most common genetic diseases in the world.

Historically endemic in some countries as Africa and Asia, they have become cosmopolitan response to various migration flows in recent decades. Their diagnosis is based on clinical, ethnicity, family history and on the identification of biological abnormalities in the blood count, blood smears and study of hemoglobin.

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.

This is a retrospective descriptive study on 84 cases of hemoglobinopathies collected in the laboratory of biochemistry of the MHA Marrakech, during a period of 6 years. A form of exploitation is filled (demographics data, clinical informations, results of biological explorations). The study of hemoglobin included biochemical (hemoglobin capillary electrophoresis) and hematological tests.

The prevalence of hemoglobinopathies found is about 17,5% (84 cases of HbP among 480 hemoglobin electrophoresis performed). Recorded cases are divided into 75% of thalassemia and 25% of Hb variants (HbS 10,7%, Hb C 11,9% and Hb O'Arabe 2,4%), the phenotypes were predominantly heterozygous (92,9%). The patients are from different regions of Morocco with a predominance of the Marrakech-Safi region (34,5%), the diagnosis was made at all ages (from 2 to 79 years old), with a sex ratio (Male / Female) of 2.

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

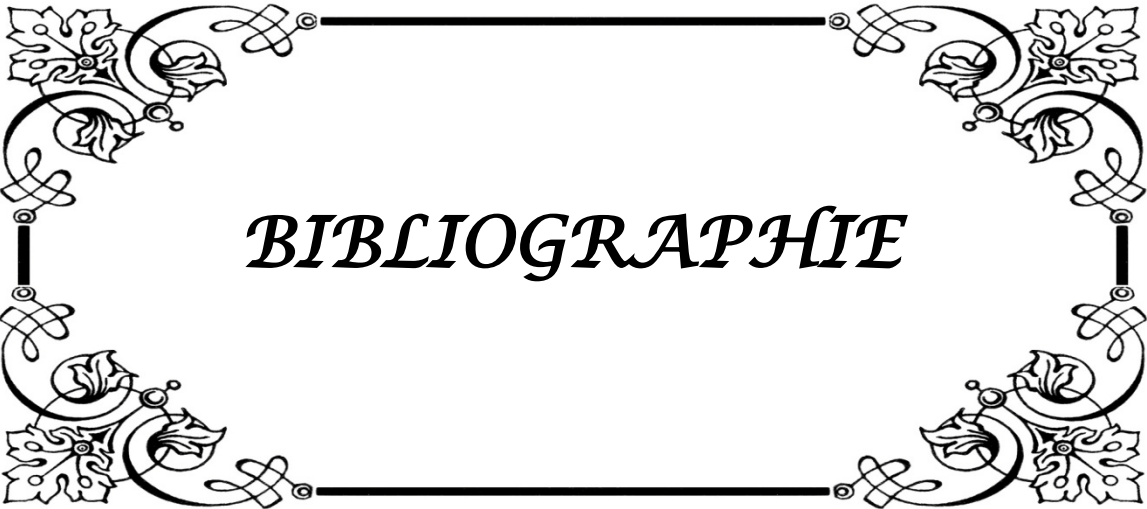
ملخص

تعرف أمراض الخضاب الدموي بوجود تشوهات نوعية أو / و كمية في سلاسل الخضاب, و هي من بين الأمراض الوراثية الأكثر شيوعا في العالم. كانت تنتشر سابقا بشكل وبائي في بعض بلدان أفريقيا و آسيا, لكنها أصبحت الآن ذات انتشار عالمي عقب مختلف تدفقات الهجرة في العقود الأخيرة. يعتمد تشخيص هذه الأمراض على كل من : الأصل أو العرق، السوابق المرضية العائلية، الفحص السريري و تحديد الاعتلالات البيولوجية في كل من تعداد الدم، اللطخة الدموية و دراسة الهيموغلوبين.

الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على حالات أمراض الخضاب الدموي التي تم تسجيلها في مختبر الكيمياء الحيوية بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، دراسة و مناقشة خصائصه الوبائية ، السريرية و البيولوجية. تعتبر هذه الدراسة استعادية وصفية، غطت 84 حالة من أمراض الخضاب الدموي و التي تم توثيقها بمختبر الكيمياء الإحيائية بالمستشفى العسكري ابن سينا خلال مدة 6 سنوات. تم في هذه الدراسة استغلال بعض المعطيات (البيانات الديموغرافية، المعلومات السريرية و نتائج الفحوصات البيولوجية)، شملت دراسة الخضاب الدموي اختبارات بيوكيميائية (الهجرة الكهربائية الشعرية، الكروماتوغرافيا و تقييم نسبة الحديد في الدم و انحلال الدم) و اختبارات أخرى دموية.

تنتشر أمراض الهيموغلوبين بنسبة % 5,17 (84 من بين 480 حالة). تنقسم الحالات المسجلة إلى % 75 من الثلاسيميا و % 25 من حالات التشوهات الهيكلية للغلوبين (% 7,10 مرض الهيموغلوبين المنجلي، % 9,11 من الهيموغلوبين ص و % 4,2 من الهيموغلوبين العربي)، كما مثلت الأنماط الظاهرية النسبة الأهم (% 9,92). معظم المرضى هم من جهة مراكش أسفي (% 5,34)، تم التشخيص في جميع الأعمار (من سنتين إلى 79 سنة) ، مع نسبة ذكور / إناث تساوي 2.

نستنتج أن دراسة الهيموغلوبين تتطلب الجمع بين العديد من التقنيات، و أثناء تفسير النتائج يجب إن يتوفر الإحيائي على البيانات السريرية البيولوجية للمرضى من أجل إجراء تشخيص دقيق و الحصول على البيانات الوبائية الموثوقة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Bain BJ.**
Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls.
Blood Rev 2011 ; 25(5):205–213.
2. **Management of haemoglobin disorders. World Health Organization, 2008.**
Disponible sur :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43969/1/9789241597128_eng.pdf
3. **Aguilar–Martinez P, Badens C, Bonello–Palot N, Cadet E, Couque N, Ducrocq R et al.**
Flowcharts for the diagnosis and the molecular characterization of hemoglobinopathies
Ann Biol Clin 2010; 68 (4):455–64
4. **Hessissen L, Harif M .**
Quelles nouveautés dans la thalassémie ?
Annales de Médecine et de Thérapeutique 2010; 2(1):14 – 24.
5. **COUQUE N, DE MONTALEMBERT M.**
Diagnostic d'une hémoglobinopathie.
Feuillets de Biologie 2013; VOL LIV N° 311 :5–17
6. **Labie D, Elion J.**
Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine.
EMC–Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2005; 2(4): 220–239.
7. **Mario N, Sala N**
Diagnostic biologique des hémoglobinopathies.
Revue Francophone des Laboratoires 2016; 481:36–39.
8. **Giordano C.**
Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls.
Int Jnl Lab Hem 2013; 35(5):465–479.
9. **Borbely N, Phelan L, Szydlo R, Bain B.**
Capillary zone electrophoresis for haemoglobinopathy diagnosis.
J Clin Pathol 2013 ; 66(1):29–39.
10. **Weatherall DJ, Clergg JB.**
Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem.
Bulletin of the World Health Organization 2001; 79: 704–12.

11. Thiollier AF, Bellony M.
La drépanocytose.
Cahier de la pécultrice 2009; 45 :22-24.
12. N. Mario, N. Sala.
Diagnostic biologique des hémoglobinopathies.
Revue Francophone des Laboratoires, 2016, vol. 2016, no 481, p. 35-47.
13. Wajcman H, Riou J.
Globin chain analysis: an important tool in phenotype study of hemoglobin disorders.
Clinical Biochemistry 2009; 42(18):182-6.
14. Biaz A, Neji M, Ajhoun Y, Idrissi S, Dami A, Reda K et al.
Découverte fortuite d'une drépanocytose hétérozygote composite S/C.
Pan African Medical Journal 2017; 27:93.
15. Hempel G.
Biomedical applications of capillary electrophoresis.
Clin Chem Lab Med 2003; 41:720-723.
16. Guis L, A.C., Le Gall V., Havrez S.
Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013; 449:56-47.
17. Sirdah M.M, Sievertsen J, Al-Yazji M.S, Tarazi I.S, Al-Haddad R.M, Horstmann R.D.
The spectrum of beta-thalassemia mutations in Gaza Strip. Palestine.
Blood Cells Mol Dis. 2013;50: 247-251
18. S. Warghade, J. Britto, R. Haryan, T. Dalvi, R. Bendre, P. Chheda et al.
Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases.
Journal of Laboratory Physicians, 2018; 10(1): 73.
19. Bardakdjian-Michau J, Dhondt L, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet X et al.
Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine.
Annales de Biologie Clinique. 2003 ; 61(4):401-409.

20. **Bonello-Palota N, Cerinoa M, Joly P, Badensa C.**
Les thalassémies en 2016.
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES 2016 ; 481 :67-75

21. **MINICAP HEMOGLOBINE Réf .2207.**
Notice d'utilisation Sebia 2011; 21 p.

22. **.C. Giordano**
Carrier Diagnostics and Prevention of Hemoglobinopathies Using High Performance Liquid Chromatography: Companion Handbook for the Physician, the Laboratory Doctor and the Genetic Counselor. Pacini, 2005, 39 pages

23. **Belhadi K.**
Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. Mémoire de Magister en Biologie 2011; 89p

24. **Aubry P, Gaüzer B.**
Hémoglobinopathies actualités 2012.
Médecine tropicale 2012; 12p

25. **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.

26. **JEANNE L**
Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies.
OptionBio 2010 ; 21:17-20.

27. **Baudin B**
Les hémoglobines normales et pathologiques.
Revue Francophone des Laboratoires 2016 ; 481:27-34.

28. **Hargrove PW, Vanin EF, Kurtzman GJ, Nienhuis AW.**
High-level globin gene expression mediated by a recombinant adeno- associated virus genome that contains the 3' gamma globin gene regulatory element and integrates as tandem copies in erythroid cells.
Blood 1997; 89: 2167-75.

29. **Généralités sur la chromatographie. Faculté des sciences d'Orsay.**
Disponible sur :
<http://www.masterchimie1.upsud.fr/Chromatoweb/Generalites%20chromato.html>.
30. **Wajcman H.**
Hémoglobines : structure et fonction.
EMC- Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2005 2(3) :145-157.
31. **Kéclard L, Romana M, Saint-Martin C.**
Epidémiologie des gènes globines dans le bassin caribéen.
La drépanocytose, regards croisés sur une maladie orpheline, éditions Khartala 2004 :75-94.
32. **Leblanc B.**
Cours BCM-514. Biochimie des protéines. Université de Sherbrooke.
Disponible sur : <http://pages.usherbrooke.ca/bcm-514-bl/2d.html>.
33. **Marengo-Rowe A.J.**
Structure-function relations of human hemoglobins.
Proceedings "Baylor University Medical Center" 2006, 19(3): p. 239-245.
34. **A Hadj Khelil , S Laradi , N Nabli, ML Ould Salem , S Abroug , F Amri et al**
Paramètres biochimiques chez les β -thalassémiques. Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique.
Immunoanal biol, Elsevier SAS 2001;16:315-320.
35. **Kaplan J C, Delpech M.**
Le modèle des maladies de l'hémoglobine.
Biologie moléculaire et médecine 3e ed. 2007; 379-393.
36. **Sadelain M.**
Recent advances in globin gene transfer for the treatment of betathalassemia and sickle cell anemia.
Curr Opin Hematol. 2006; 13:8-142.
37. **Couque N, Trawinskia E, Eliona J**
Génétique des maladies de l'hémoglobine.
Revue Francophone des Laboratoires, 2016 ; 481:49-60.
38. **Giot R, Maier-Redelsperger M , Grazia Neonato M**
Le diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine.
Revue Francophone des Laboratoires, 2001 ;329:11-15.

39. 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.
40. Bauduer F.
Hématologie et populations.
EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2003 :13-000-M-56
41. Anonym
Tay-Sachs disease. Lister Hill National Center for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine 2018
Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/tay-sachs-disease>.
42. Giardine, B.
Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach.
Nat. Genet 2011. 43 p 295-301.
43. Ou C-N, Rognerud CL.
Diagnosis of hemoglobinopathies: electrophoresis vs. HPLC.
Clinica chimica acta, 2001; 313(1-2) : 187-194.
44. Cotton F, Vertongen F, Gulbis B.
Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies.
Immuno-Anal Biol Spéc 2006; 21 :45-50.
45. Cao A., Galanello R.
Beta-thalassemia.
Genet Med. 2010;12: 61-76.
46. Olivieri N.F., Pakbaz Z., Vichinsky E.
HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity.
Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:1055-1070.
47. Sandra O'Driscoll, Susan E. Height, Moira C. Dick and David C. Rees
Serum lactate dehydrogenase activity as a biomarker in children with sickle cell disease.
British Journal of Haematology,2007; 140, 206-209

48. **De Montalembert M.**
Syndromes thalassémiques.
EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2002;13-006-D17.
49. **Sif Imane.**
Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire : expérience d'un laboratoire d'analyses médicales privé. Thèse Doctorat Médecine, Rabat ;2013,n°66, 128 pages.
50. **Joly P, Pondarre C, Badens C**
Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques.
Annales de Biologie Clinique 2014 ; 72(6) : 639-668
51. **Powards DR, Chan LS, Hiti A.**
Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study 1056 patients.
Medecine (Baltimore) 2005, 84(3):363-376.
52. **Premawardhena A., Arambepola M., Katugaha N., Weatherall D.J.**
Is the beta thalassaemia trait of clinical importance?
Br J Haematol. 2008;141: p 407-410.
53. **Yan CME .**
Persistence de l'hémoglobine foetale chez les enfants drépanocytaires homozygotes ages de 2 à 18 ans suivis au CME/FCB.
Journal of Medecine and Health Sciences 2013 ; 12(2): 88-93.
54. **Morlé F, Morlé L, Baklouti F, Dorléac E, Baudonnet C, Delaunay J, et al.**
The Hb F composition in a Moroccan family with beta zero-thalassaemia and Hb O-Arab.
Scand J Haematol 1984;33:281-7.
55. **Weatherall D.**
Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias.
Nature Reviews Genetics, 2001. 2(4):245-255.
56. **Labie D, Elion J.**
Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine.
EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2006; 1: 1-15.
57. **Carver M. and Huisman T.**
International hemoglobin information center variant list.
Hemoglobin, 1996. 20(3): 213-213.

58. **CHABI ILOUGBADE O. T.**
Hémoglobinoses C : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV). Thèse Doctorat Médecine, Rabat ;2014,n°57, 83 pages.
59. **Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S, Williams TN, Weatherall DJ, Hay SI.**
The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa.
Sci Rep 2013 ;3:1671.
60. **Gulbis B, Cotton F, Vertongen F.**
Hémoglobines anormales rares.
EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2004:1-8 (Article 13-006-D-15).
61. **Mattionia S, Stankovic Stojanovica K, Girota R, Lionneta F**
La drépanocytose en France.
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES. 2016 ;481 : 61-66
62. **Chakravorty S, Williams TN.**
Sickle cell disease : a neglected chronic disease of increasing global health importance.
Arch Dis Child 2015;100:48-53.
63. **Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., David C. Rees.**
Sickle Cell Disease.
N Engl J Med 2017 ;376: 73-1561.
64. **Frederic B. Piel**
Distribution géographique de la drépanocytose en 2010.
Med Sci (Paris) 2013; 29(11):965-967
65. **Wiwanitkit V.**
Hemoglobin E disorder: Newborn screening program.
Indian J Hum Genet 2013; 19:279-281.
66. **Bourée P , Ensaf A.**
La drépanocytose: une hémoglobinopathie tropicale qui devient cosmopolite.
Option/Bio, 2012. 23(481):15-17.
67. **Perutz M.**
Molecular anatomy and physiology of hemoglobin.
In : Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management.
Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 2001:174-196.

68. Rees D, Williams T, Gladwin M
Sickle-cell disease.
The Lancet 2010; 376(9757): 2018-31.
69. Bardakdjian-Michau J.
Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France.
Arch Pédiatrie 2008 ;15:738-740.
70. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P et al.
French guidelines for the management of adult sickle cell disease : 2015 update].
Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne 2015;36:553-84
71. Moiz B, Hashmi MR, Nasir A, Rashid A, Moatter T.
Hemoglobin E syndromes in Pakistani population.
BMC Blood Disord 2012 ;12: 3.
72. Gellen-Dautremer J, Brousse V, Arlet J-B.
Management of acute complications in sickle cell disease .
Rev Prat 2014;64:1114-9.
73. Rech J-S, Lionnet F, Brault D, Orlando J, Steichen O.
Valeur pronostique de l'hyponatrémie chez les drépanocytaires hospitalisés pour une crise vaso-occlusive aiguë.
Rev Médecine Interne 2014;35:A61-2.
74. Nagara M, Alba-Sauviat C , Simeona D, Gaudeau-Toussaint M-F, Fontvielle F, Faucher G.
L'hémoglobinoase C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite.
Immuno-Anal Biol Spéc, 2009; 24 :210-216
75. Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J.
Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fractions of normal hemoglobins.
Blood.1978; 51:971-82.
76. Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S et al.
The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa.
Scientific Reports 2013 ; 3 (1671) : 1-8.

77. Saadi H, Alexander S, Barlow P, Van Regemorter N, Gulbis B, Thomas D.
Alphathalassémie majeure : à propos d'un cas de dépistage anténatal et revue de la littérature.
J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod 2009 ;38: 258-262.
78. El Maataoui A, Ouzzif Z.
L'hémoglobine C/OArabe : histoire d'une famille.
Pathol Biol 2012 ;60: 320-321.
79. Charache S, Conley CL, Waugh DF, Ugoretz RJ, Spurrell JR.
Pathogenesis of hemolytic anemia in homozygous hemoglobin C disease.
J Clin Invest 46: 1795-1811, 1967.
80. Bachir D., Galacteros F.
Hemoglobin C disease. Orphanet Encyclopedia (2004).
81. Lionnet F., Stankovic K., Girot R.
Drépanocytose de l'adulte.
EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS 2009; p : 1-17.
82. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K.
Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte.
Rev Médecine Interne 2009; 30: S162-S223.
83. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR.
Elderly survivors with homozygous Sickle cell disease.
N Engl J Med 2007; 356:642-645.
84. 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.
85. ANGASTINIOTIS M, MODELL B
Global Epidemiology of Hemoglobin Disorders.
ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1998 ;850(1) :251-269
86. Fattoum S
Evolution of Hemoglobinopathy Prevention in Africa: Results, Problems and Prospect.
Medit J Hemat Infect Dis 2009; 1(1); Open Journa

- 87. Kohne E.**
Hemoglobinopathies :Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment.
Deutsches Ärzteblatt International. 2011; 108(31-32): 532-40
- 88. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A.**
Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index.
Pan African Medical Journal. 2017;27:150.
- 89. Benkirane Agoumi N, Sebar A.**
Les hémoglobinopathies au Maroc.
Arch Pediatr 2003 ;648-57
- 90. Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A, Jariwala P, Rathod H**
Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): A pilot study.
Journal of Medical Society. 2016. P111-115.
- 91. OU-KHEDA N.**
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.
Thèse Doctorat Médecine, Rabat ;2013,n°13, 113 p.
- 92. Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T et al**
Type and frequency of hemoglobinopathies diagnosed in the area of Karachi in Pakistan.
Cogent Medicine 2016, 3: 1188875.
- 93. OMS, Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. Aide-mémoire n°308, 2011**
- 94. 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.
- 95. 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.

96. Lahlou S.
Profil epidemio clinique, biologique, therapeutique et evolutif de la thalassemie chez l'enfant.
Thèse Doctorat Médecine, Fes ;2016, n°237, 215 pages.
97. Karthika M, Devi K , Rymbui D, Bhardwaj , Ao S, Kumar S.
Prevalence of Hemoglobinopathies in Manipur.
IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 2015. 14(8) Ver. IV p17-20
98. Park E.S, Jung H.L, Kim H.J, Park S.S, Bae S.H, Shin H.Y et al
Hereditary hemolytic anemia in Korea from 2007 to 2011: A study by the Korean Hereditary Hemolytic Anemia Working Party of the Korean Society of Hematology.
Blood Res 2013;48: p211-6.
99. Ariyurek S, Yildiz S, Erdinc A, Yalin, Guzelgul F, Aksoy K.
Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces.
International journal for hemoglobin research 2016. P 1-5
100. Fawzi Z.O., Al Hilali A., Fakhroo N., Al Bin Ali A. and Al Mansour S.
Distribution of Hemoglobinopathies and Thalassemias in Qatari Nationals Seen at Hamad Hospital in Qatar.
QATAR MEDICAL JOURNAL 2003 ; 12(1) : 20-24
101. SALL A , TOURE A O , SENE A , DIATTA A , CISSE F , SECK M , FAYE B , DIOP S.
Approche Diagnostique par Le Phenotype De La Beta-Thalassemie Heterozygote A Dakar.
Rev. CAMES SANTE 2014 ;2(1) : 41-44.
102. Adil A. Eissa, Muna A. Kashmoola ,Sulav D. Atroshi ,Nasir A. S. Al-Allawi
Molecular Characterization of bêta-Thalassemia in Nineveh Province Illustrates the Relative Heterogeneity of Mutation Distributions in Northern Iraq.
Indian J Hematol Blood Transfus 2015 ; 31 : 213-217.
103. Majeed T, Akhter M.A, Nayyar U, Riaz M.S, Mannan J
Frequency of β -thalassemia Trait in Families of Thalassemia Major Patients, Lahore.
J Ayub Med Coll Abbottabad 2013;25 p3-4.
104. Genc A, Korkmaz D.T, Buyukleyla M, Celiker M.
Prevalence and Molecular Analysis of β -thalassemia in Adiyaman, Turkey.
Hemoglobin 2012, 36(2):p 131-138.

- 105. BOURKEB Y , KAHLAT H.**
Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia.
Mémoire pour obtention du MASTER en Biochimie. Bejaia, Algerie 2017
- 106. R.S. Balgir, R.K. Mishra & B. Murmu**
Clinical and Hematological Profile of Hemoglobinopathies in Two Tribal Communities of Sundargarh District in Orissa, India.
Int J Hum Genet 2003, 3(4): p209–216.
- 107. M. Kamble, P. Chatruvedi**
Epidemiology of sickle cell disease in a rural hospital of central india.
Indian Pediatrics 2000;37: 391–396
- 108. DOUPA D, DJITE M, GUEYE P.M, SECK M,FAYE B.F, SECK M et al**
Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar.
Int. J. Biol. Chem. Sci. 2017 11(4): 1706–1715.
- 109. 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.
- 110. C. Duvic , L. Bordier, A. Hertig, C. Ridet, F. Didelot, M. Herody et al**
Hématurie macroscopique révélant une drépanocytose hétérozygote :à propos de dix observations.
La revue de médecine interne 2002 ;23 : 690–695
- 111. Ataga, K.I., Moore, C.G., Jones, S., Olajide, O., Strayhorn, D., Hinderliter, A. et al.**
Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study.
British Journal of Haematology, 2006;134 :109–115.
- 112. E.W.C.Nacoulma, J. Sakande E. Kafando, E. D .Kpowbié, I. P.Guissou**
Profil Hematologique et Biochimique des Drepanocytaires SS et SC en Phase Stationnaire au Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou.
Mali Médical 2006 ; T XXI N° 1 p 8–11.

113. OLOUME E.M

Evaluation de la ferritinémie chez le drépanocytaire polytransfusé à l'Hôpital Central de Yaoundé.

The Journal Of Medicine And health Sciences 2013.

Disponible sur : <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/thesis/view/29>

114. Annaix V, Thuillier A.

Principaux types d'hémoglobinopathies.

Le Moniteur Internat 1989 ; 12:42-6

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخيراً زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

نمط أمراض الخضاب الدموي في مصلحة الكيمياء الحيوية بمستشفى ابن سينا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/22

من طرف

السيدة راضية العنايت

المزودة في 29 فبراير 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض الخضاب الدموي - دراسة الخضاب الدموي - الهجرة الكهربائية الشعرية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية

ص. شلاق

أستاذة الكيمياء الحيوية و الكيمياء

ع. بوخيرة

أستاذ الكيمياء الحيوية و الكيمياء

م. ايت عمرو

أستاذ مبرز في أمراض الدم البيولوجية

السيد

السيدة

السيد

السيد