



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

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



ANNEE : 2021

THESE N°:134

LES ASPECTS HÉMATOLOGIQUE DES HEMOGLOBINE INSTABLE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../2021

Par

Mr. JEBARI Youssef

Né le 01/01/1992 à KSAR EL KBIR

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

Mots Clés: hémoglobine humain instable - Diagnostic - Corp de Heinz -
physiopathologie

Membres de jury

Pr SOUAD BENKIRANE

Professeur d'hématologie Biologique

Pr AZLARAB MASRAR

Professeur de Microbiologie

Pr ABDELLAH DAMI

Professeur de Biochimie

Pr ANAS JEIDI

Professeur d'hématologie Biologique

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril, Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique	<u>Méd.Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness**
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie –Réanimation
urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

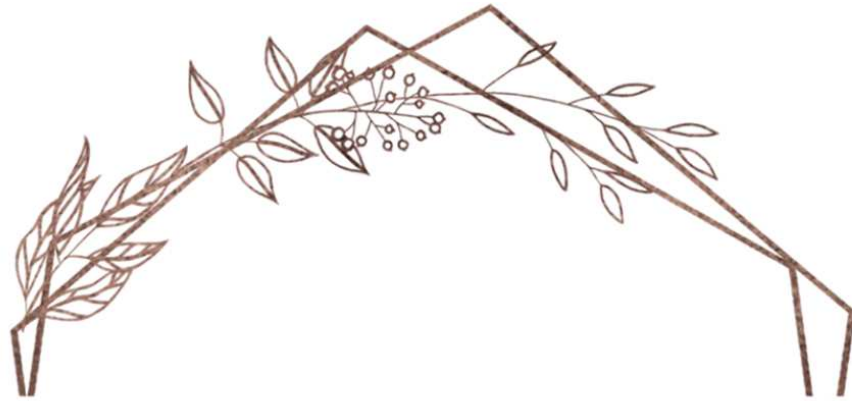
Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

À mes Chers parents

*Quoi que je dise ou quoi que je fasse, ce sera toujours très insignifiant à vos regards. J'espère que je parviendrai à rendre juste un peu de ce que vous avez fait pour moi. Je
Que Dieu vous benisse et vous accord encore une longue vie
vous aimerai toujours*

À mes grands-mères maternelle et paternelle,

J'ai eu la chance de passer mon enfance avec vous et vous étiez une deuxième maman pour moi. Merci beaucoup pour tous vos sacrifices, votre soutien et votre grandeur.

À ma soeur Amina

Merci beaucoup pour le formidable soutien que vous avez continué à m'offrir pendant que j'étudiais encore. tu me tenais toujours le dos et me donnais la motivation de continuer à avancer. Je suis très reconnaissant d'être ton frère.

À mon frere Simohamed et ma soeur Ayah,

Je vous souhaite bonne chance dans vos études et votre vie professionnelle et je suis sûr que vous nous rendrez fiers.

À mes oncles

Je vous offre ce travail et je remercie tout le soutien et la serviabilité, en particulier l'oncle Abdelghani et l'oncle Abdeltif. Merci d'être là pour moi et pour la famille.

*Au volontaires du croissant rouge a l hopital du compgne la foret
diplomatique covid 19 tanger:*

*Ce travail est un cadeau à tous les travailleurs et bénévoles de l'équipe
du Croissant-Rouge, des directeurs aux médecins, en particulier le
directeur général Mr.Mohamed Souali.*

A Dr Drissi

*Merci pour votre aide et vos conseil qui m ont aider enormement.
Que Dieu vous benisse*

A mon neveu Taha

*Mon Cher Je t offer ce travail et je te souhaite que tu devaindra
l homme que tu veux*

LISTE DES ABREVIATIONS

2,3-BPG : 2,3-bisphosphoglycérate

2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycérate

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien **ARN** : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AVC : accident vasculaire cérébral

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique

HU : hydroxurée

IEF : isoelectrofocalisation

kDa : kilodalton

LDH : Lactate déshydrogénase **NAD** :

nicotinamide adénine dinucléotide **pH** :

Potentiel hydrogène **PO** : Pression

partielle en O₂

PS : phosphatidylserine

S.F.B.C : Recommandations de la Société Française de Biologie Clinique.

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TF : transfusion **tR** : temps de rétention **VGM** : Volume globulaire moyen



**LISTE DES FIGURES
ET TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES

Figure 1: La structure de l'hémoglobine adulte	5
Figure 2: Structure de l'hème	6
Figure 3: Séquence primaire des acides aminés des chaînes α et β de globine	8
Figure 4: Les différents acides aminés et leurs codes	8
Figure 5: Schémas de l'hème (protoporphyrine IX)	10
Figure 6: Evolution de la synthèse des chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge.	13
Figure 7: Schéma de synthèse de l'hème.	16
Figure 8: Structure de l'hème et fixation de l'oxygène.....	17
Figure 9: La courbe de la dissociation de l'oxy-hémoglobine.....	19
Figure 10: La stratégie de la recherche des anomalies de l'Hémoglobine	36
Figure 11: migration électrophoretique des hémoglobines [35]	37
Figure 12: Détail de la focalisation isoélectrique pour le diagnostic de drépanocytose	38
Figure 13: Schéma de chromatographie [80]	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: La Nomenclature des Hémoglobines pathologiques selon leur ordre alphabétique (16).....	24
Tableau 2 :Les valeurs de référence des paramètres	35
Tableau 3 : Techniques de biologie moléculaire utilisées dans le diagnostic des anomalies génétiques de l'hémoglobine humaine.	45

SOMMAIRE



Introduction	1
PREMIÈRE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DES HÉMOGLOBINES INSTABLES	4
I-RAPPEL SUR LES HEMOGLOBINES HUMAINES NORMALES :	5
1. Structure des hémoglobines humaines	5
2. Biosynthèse de l'hémoglobine humaine	10
3. Fonctions de la molécule d'hémoglobine.....	17
2. Transport du CO2 dans le sang :	21
II-LES HEMOGLOBINES INSTABLES:.....	22
1. Définition.....	22
2. Nomenclature :	23
3. Epidémiologie.....	24
4. Physiopathologie des hémoglobines instables :	25
DEUXIÈME PARTIE: DU DIAGNOSTIC À L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE.....	32
I-CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC CLINIQUE DES HEMOGLOBINES INSTABLES :	33
1. Circonstances de découverte :	33
2. Diagnostic clinique :	33
II-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	34
1. Les outils du diagnostic biologique :	34
2-Prélèvement.....	36
3.Méthodes Biochimiques	37
5. Tests complémentaires :	41
6. Recherche du corps de Heinz :	42
7. Diagnostic Génotypique :	43
8. Diagnostic différentiel:.....	48

III-ATTITUDE THERAPEUTIQUE :.....	48
CONCLUSION	50
RÉSUMÉS	52
BIBLIOGRAPHIE	56

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies, responsables d'anémies hémolytiques, sont connues pour être un problème capital de santé publique partout dans le monde. Il est estimé à 5 % le nombre de sujets hétérozygotes.

Notre cher royaume reste une des régions du monde ayant une prédilection pour l'affection génétique, de un, par la localisation géographique du royaume le rendant terrain historique d'échange et de rencontre de peuple du bassin méditerranéen et d'Afrique sub-saharienne, octroyant à sa population une grande diversité ethnique et génétique, d'autre part grâce ou à cause de ses mœurs et sa culture où les mariages consanguins sont tolérés voire encouragés favorisant ainsi l'apparition de familles à risque plus grand de présenter des complications sévères [2].

La drepanocytose est la maladie phare de ce groupe d'affections. En effet, plus de 120 millions de personnes dans le monde sont porteuses de cette mutation. [3].

Au jour d'aujourd'hui nous dénommons plus de 1100 variants de l'hémoglobine dans le monde [4].

Le premier cas d'anémie hémolytique due à une hémoglobine instable a été décrit en 1952 par Cathie [1], ce terme d'hémoglobine instable fut initialement employé à fin de désigner un groupe d'anémies hémolytiques, résultante de l'instabilité moléculaire d'une hémoglobine « mutée » avec une tendance à la dénaturation et la formation de corps amorphes ou « corps de Heinz » à l'intérieur du globule rouge.

Ces mutations ont pour conséquence la diminution de la durée de vie des globules rouges ayant un défaut de stabilité, par l'action de l'hémolyse, généralement appelée anémie hémolytique à corps de Heinz.

Les objectifs de ce travail consistent en l'établissement d'une revue de littérature regroupant les connaissances scientifiques sur les hémoglobines humaine normales, ainsi que la description des aspects physiopathologique, moléculaire, diagnostique ; biologique et génotypique, et le principe de la conduite thérapeutique des hémoglobines instables.

PREMIÈRE PARTIE :
PHYSIOPATHOLOGIE
MOLÉCULAIRE DES HÉMOGLOBINES
INSTABLES

I-RAPPEL SUR LES HEMOGLOBINES HUMAINES NORMALES :

Grâce aux progrès technologique et biotechnologique, la science a pu, avec précision, de déterminer la structure exacte de la molécule de l'Hémoglobine, ainsi que les mécanismes moléculaires de sa fonction et l'organisation des gènes gouvernant sa biosynthèse.

Ce qui fait de l'Hémoglobine la protéine humaine la mieux connue .

1.Structure des hémoglobines humaines

1.1. Composition de la molécule d'hémoglobine :

La molécule de l'hémoglobine est un tétramère mesurant 65 kDa, elle se constitue de 4 sous unités identiques deux à deux (2 chaînes α et 2 chaînes β), qu'on appelle les globines.

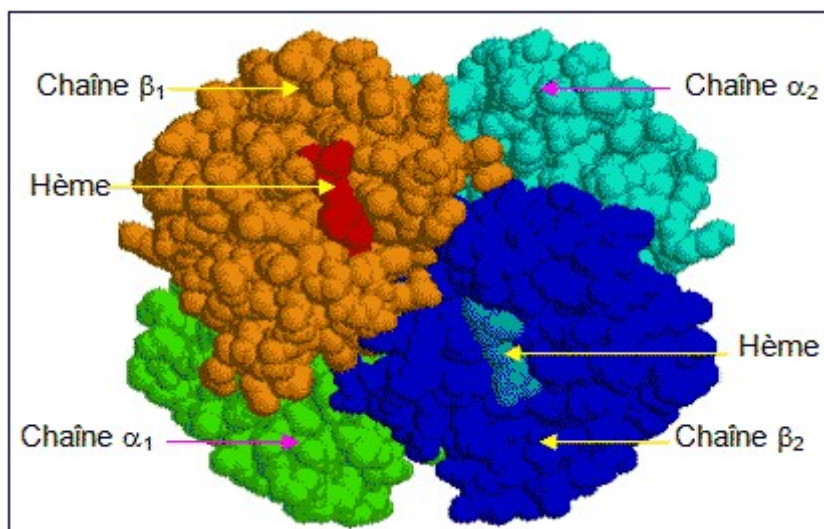


Figure 1: La structure de l'hémoglobine adulte

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 liaison de ces 2 chaînes (α) et (β) donne forme à une molécule symétrique et globulaire.

L'hème : est une molécule plane voir légèrement bombée, cela dépend du groupe lié à sa sixième valence de coordination.

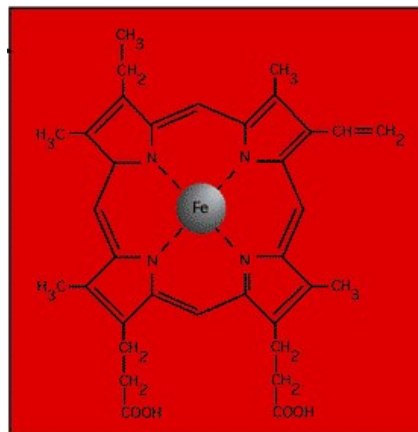


Figure 2: Structure de l'hème

1.2. Anatomie d'une sous-unité de globine

1.2.1. Structure primaire :

Il s'agit d'une chaîne polypeptidique, qui varie au cours du développement et c'est elle qui détermine le type de l'hémoglobine.

La chaîne α est observée tôt pendant la vie embryonnaire. Elle reste la même pour toutes les hémoglobines, passé les premières étapes de l'embryogenèse. Les chaînes non α varient entre l'hémoglobine fœtale (α_2, γ_2), l'hémoglobine adulte majeure A (α_2, β_2) et l'hémoglobine adulte mineure A2 (α_2, δ_2) (7). Chacune des chaînes polypeptidiques forme dans sa structure primaire une longue chaîne d'acides aminés (figure 3).

La chaîne α , est faite de 141 acides aminés, alors que les chaînes « non α » ont eu, 146 acides aminés et présentent plusieurs similitudes :

La chaîne δ ne diffère que par 10 acides aminés de la chaîne β

La chaîne γ est différente de la chaîne β par 39 acides aminés;

La chaîne γ contient de l'isoleucine contrairement à la chaîne β ;

Les gènes γ sont dupliqués et codent, l'un pour la Glycine 136 et l'autre pour l'Alanine 136 ;

On remarque en plus un polymorphisme assez fréquent lié à la substitution de la Thréonine par l'isoleucine en position 75 de la chaîne A γ .

Chaîne α : V-L-S-P-A-D-K-T-N-V-K-A-A-W-G-K-V-G-A-H-A-G-E-Y-G-A-E-A-L-E-R-M-F-L-SF-P-T-T-K-T-Y-F-P-H-F-D-L-S-H-G-S-A-Q-V-K-G-H-G-K-K-V-A-D-A-L-T-N-A-V-A-H-V-D-DM-P-N-A-L-S-A-L-S-D-L-H-A-H-K-L-R-V-D-P-V-N-F-K-L-L-S-H-C-L-L-V-T-L-A-A-H-L-P-A-EF-T-P-A-V-H-A-S-L-D-K-F-L-A-S-V-S-T-V-L-T-S-K-Y-R

Chaîne β : V-H-L-T-P-E-E-K-S-A-V-T-A-L-W-G-K-V-N-V-D-E-V-G-G-E-A-L-G-R-L-L-V-V-YP-W-T-Q-R-F-F-E-S-F-G-D-L-S-T-P-D-A-V-M-G-N-P-K-V-K-A-H-G-K-K-V-L-G-A-F-S-D-G-LA-H-L-D-N-L-K-G-T-F-A-T-L-S-E-L-H-C-D-K-L-H-V-D-P-E-N-F-R-L-L-G-N-V-L-V-C-V-L-A-HH-F-G-K-E-F-T-P-P-V-Q-A-A-Y-Q-K-V-V-A-G-V-A-N-A-L-A-H-K-Y-H

Figure 3: Séquence primaire des acides aminés des chaînes α et β de globine

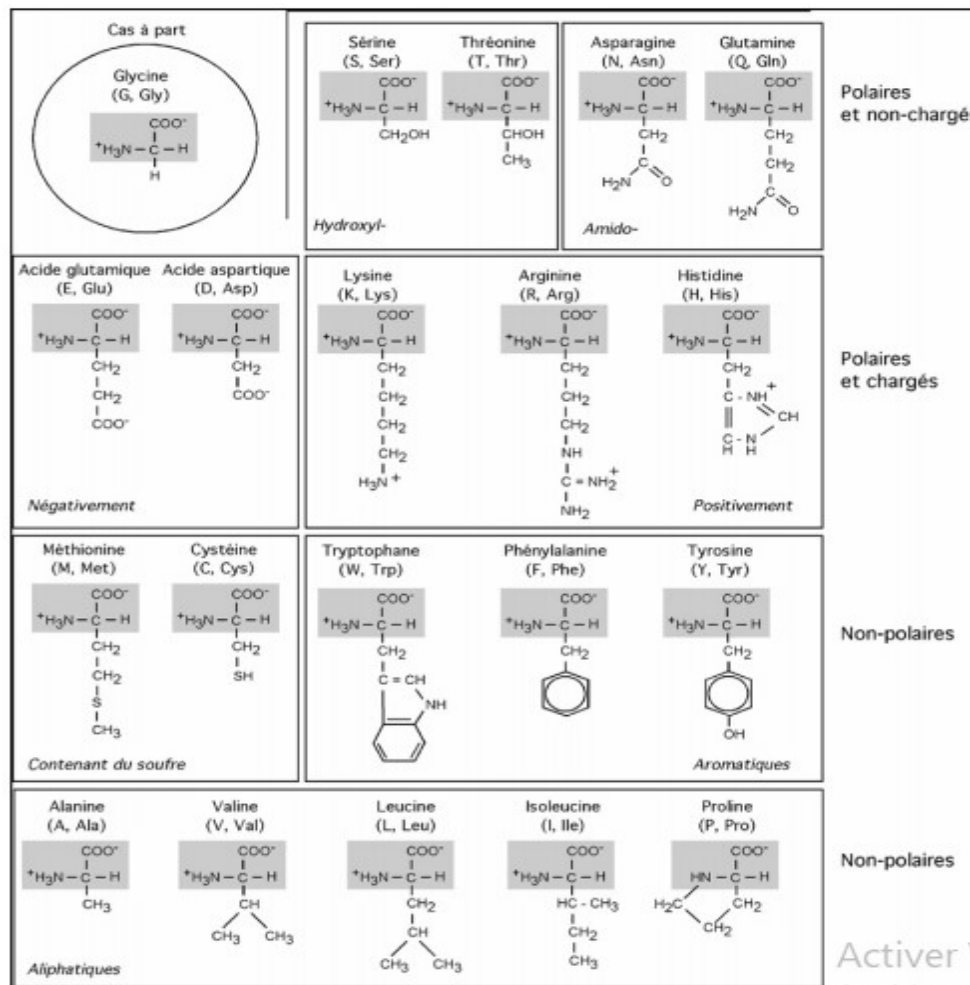


Figure 4: Les différents acides aminés et leurs codes

1.2.2 Structure secondaire :

La structure secondaire résulte de l'enroulement en spirale sur elle-même de la structure primaire pour réaliser une structure hélicoïdale. Chez l'Homme, dans chaque sous-unité d'Hémoglobine, α (ou β), on distingue, en allant de l'extrémité N terminale vers l'extrémité C-terminale, sept (ou huit) segments hélicoïdaux en forme d'hélices droites, désignés par une lettre de A à H, et des zones inter-hélicoïdales portant le nom des deux hélices qui leur sont adjacentes et comportant parfois des coudes (Figure 5).

1.2.3 Structure tertiaire :

La structure tertiaire est déterminée par la répartition dans l'espace des segments hélicoïdaux ou non-hélicoïdaux. L'enroulement des chaînes permettent la formation d'une poche pour accueillir l'hème.

1.2.4 Structure quaternaire :

A été pour la première fois élucidée à travers la diffraction du rayon X par deux chercheurs, John Kendrew et Max Perutz vers 1960. L'analyse des diagrammes par ce rayon montre une conformation sensiblement globulaire de la globine, avec un diamètre de 55 Å

1.3 La molécule de l'hème :

La molécule d'hème est une molécule plane, ou légèrement bombée, selon le groupe lié à sa sixième valence de coordination. la molécule d'hémoglobine soit oxygénée (oxyhémoglobine) ou désoxygénée (désoxyhémoglobine), le fer reste sous sa forme réduite (Fe ++).

Dans l'oxyhémoglobine, l'atome de fer présente six liaisons de coordination: quatre d'entre elles constituent la structure principale de « l'hème », la 5^{ème} donne place pour loger l'hème et la 6^{ème} quant à elle pour la fixation de la molécule de l'oxygène qu'on appelle « ligand ». Ce ligand est en rapport avec l'histidine E7 (histidine dite « distale »).

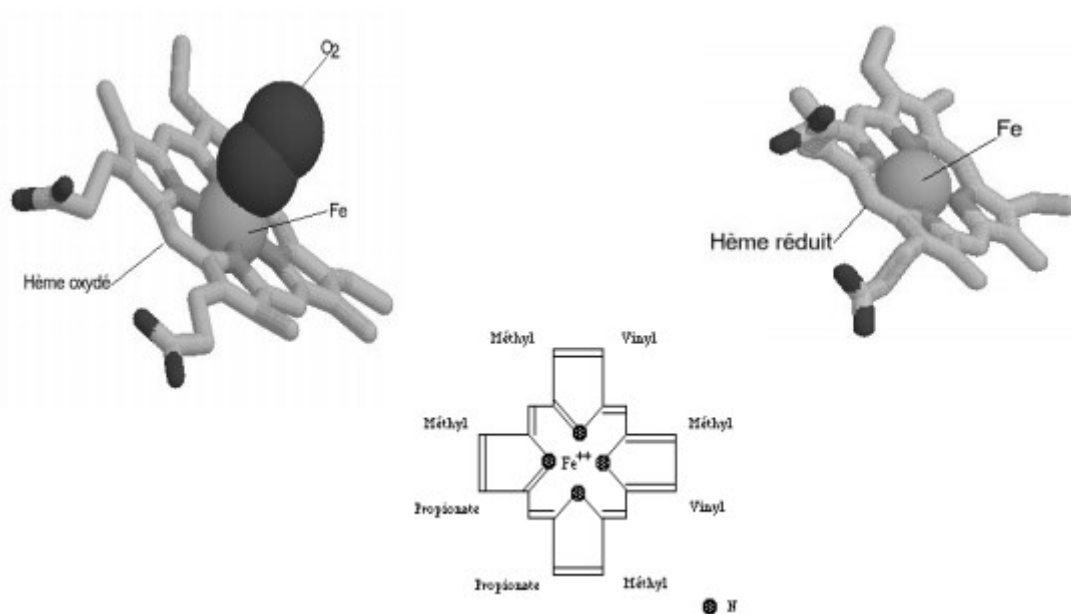


Figure 5: Schémas de l'hème (protoporphyrine IX)

2. Biosynthèse de l'hémoglobine humaine

La biosynthèse de l'Hémoglobine requière un matériel nucléaire complet qui ne se trouve que dans les cellules précurseur des hématies. L'hématie humaine est en réalité une cellule anucléée, ce qui veut dire qu'elle est dépourvue de matériel informationnel et enzymatique qui est nécessaire à la synthèse des protéines. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges fut donc synthétisée au cours des différentes étapes de l'érythropoïèse, qui ont

conduit à la formation de l'hématie mature. La biosynthèse de l'Hémoglobine débute par le stade de proérythroblaste et s'achève à celui de réticulocyte.

2.1. La synthèse des chaînes de globine :

Elle s'effectue selon les mécanismes généraux de la synthèse protéique, après transcription de l'ADN en ARN messager et maturation de ce dernier, il va subir une migration dans le cytoplasme où il sera traduit en protéines par les ribosomes. On y retrouve les trois étapes classiques, initiation, élongation et terminaison, dans lesquelles interviennent de nombreux facteurs. Elle est induite par l'hème, et donc le déficit en fer (donc en hème) entraîne l'arrêt de sa synthèse [1].

Un point important est la coordination de la biosynthèse des divers types de chaînes permettant d'obtenir une production égale de sous unités alpha et non-alpha.

2.2. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines :

Chez l'homme plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines se verra changer à deux reprises. [2].

2.2.1. Hémoglobines normales embryonnaires :

Durant la vie embryonnaire, deux chaînes de la famille α coexistent : δ , qui apparaît la première, puis α . De même, il existe deux chaînes de type β : ϵ , spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes γ (ou fœtales). [3 ; 4].

2.2.2. Hémoglobine normale fœtale :

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure $\alpha_2 \gamma_2$ est le constituant principal de la période fœtale. Sa synthèse débute dès les stades précoces de la gestation et s'élève, entre les 8^{ème} et 10^{ème} semaines, à un taux de 90 %. Peu avant la naissance, entre les 32^{ème} et 36^{ème} semaines de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte [5].

2.2.3. Hémoglobines normales adultes :

Normalement, six mois après la naissance, l'Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$), est exprimé à un taux d'environ 2,5% et dont la synthèse commence dès la période néonatale.

L'Hb F, quant à elle, ne se trouve plus qu'à l'état d'infimes traces (inférieures à 1 %). Cette faible quantité d'Hb F n'est pas due à une synthèse répartie de façon homogène dans toutes les cellules, mais à une faible population d'hématies, appelées cellules F, et dans lesquelles nous retrouvons en concomitance à la synthèse de l'Hb A la synthèse de l'Hb F.

Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il y a un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse : sac vitellin dans la vie embryonnaire, puis foie et rate dans la vie fœtale et enfin moelle osseuse chez l'adulte [8].

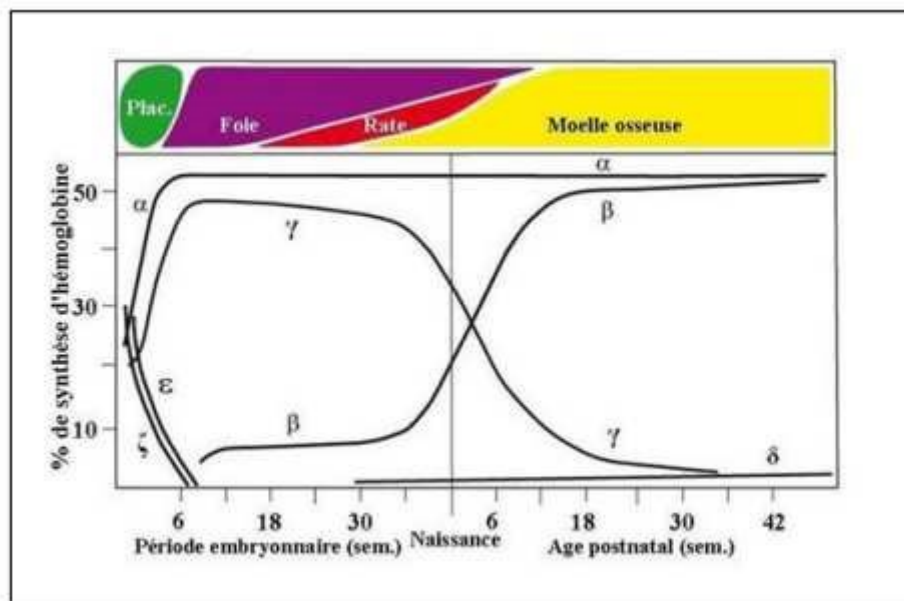


Figure 6: Evolution de la synthèse des chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge.

2.3 .Contrôle génique

2.3.1 Localisation et organisation des gènes de globine :

C'est par des techniques de fusion cellulaire et d'hybridation que la localisation exacte des gènes de globine a pu être déterminée. Ces gènes se répartissent en deux familles (figure 13) : - Famille des gènes α situés sur le bras court du chromosome 16 (16p 13.3) [9]. - Famille des gènes β situés sur le bras court du chromosome 11 (11p 15.5) [10].

Les séquences nucléotidiques des gènes de globine sont aujourd'hui bien établies. Chacun des gènes de globine comporte 3 zones codantes (ou exons) séparées par 2 zones non codantes (introns ou IVS). Le complexe α , qui s'étend sur une distance de 30 kb, comprend de 5' à 3': le gène δ codant pour une chaîne présente uniquement au stade embryonnaire, trois pseudogènes ($\alpha\alpha_2$, $\alpha\alpha_1$), et les deux gènes α_2 et α_1 codant une chaîne polypeptidique

identique α . En effet, ces deux gènes très homologues possèdent une séquence codante identique et ne diffèrent l'un de l'autre que par deux paires de bases (pb) et une insertion de 7 pb dans le second intron. Cette chaîne α est retrouvée au stade fœtal ainsi qu'à l'adulte. Le gène $\alpha 2$ est plus exprimé que le gène $\alpha 1$ avec un rapport de 3/1. En aval du gène $\alpha 1$, on retrouve le gène $\theta 1$, qui a été récemment découvert et qui pourrait avoir un rôle actif présent dans les tissus érythroïdes de l'embryon. Celui-ci pourrait résulter du gène $\alpha 1$ par la duplication [9].

On retrouve de 5' à 3' le gène embryonnaire ϵ , les deux gènes fœtaux $G \gamma$ et $A \gamma$, et les gènes adultes δ et β qui codent les chaînes δ et β des hémoglobines A2 et A respectivement [10]. En amont du gène embryonnaire de chaque locus, se trouve une région régulatrice dont l'importance dans l'expression des gènes a été démontrée par de nombreux travaux : β LCR (Locus Control Region), constituée de cinq sites hypersensibles à l'ADNase1 (HS1 \rightarrow 5, numérotés de 3' en 5'), pour le locus β et HS 40 (Site Hypersensible à 40 Kb en amont de δ) pour le locus α . [11].

2.3.2 Spécificité d'expression des gènes de globine :

Les gènes de globine possèdent une spécificité d'expression double, une expression tissulaire et une autre propre au stade de développement [12].

- Spécificité de l'expression tissulaire : Les gènes de globine ne sont exprimés qu'au sein des cellules et tissus strictement érythroïdes dont l'emplacement dépend du développement ontogénique.

Tel que le Sac vitellin lors de la période embryonnaire, la Rate et le Foie pendant la vie fœtale, à l'âge adulte dans la moelle osseuse.

• Spécificité de l'expression liée au stade de développement : les gènes s'activent de façon séquentielle pendant le développement ontogénique , résultant ainsi en une double commutation d'hémoglobine, (hémoglobine fœtale → hémoglobine adulte) chez l'Homme [13]. Cette double spécificité de l'expression des gènes de globine est le reflet de multiples interactions entre les régions régulatrices (β LCR et HS 40) et les régions promotrices des gènes d'une part, et d'autre part celle des facteurs protéiques agissant en trans.

Il est important de souligner que durant toutes les étapes de l'ontogénèse, les transcrits des gènes des deux familles α et β globine sont produits dans les mêmes proportions [14].

2.4. Biosynthèse de l'hème [15 ; 16] :

La synthèse de l'hème est indépendante de celle de la globine. L'hème ne vient que secondairement s'accrocher aux chaînes néo-synthétisées pour réaliser la sous unité d'Hb.

L'hème est produit dans les mêmes cellules ou est produite la globine, certaines étapes de sa synthèse sont localisées dans les mitochondries, d'autres dans le cytosol. La première réaction qui conduit à la formation d'acide δ amino-lévulinique (ALA), se déroule à l'intérieur de la mitochondrie.

Les réactions conduisant au porphobilinogène, à l'uroporphyrinogène et au coproporphyrinogène s'effectuent dans le cytosol.

Ces réactions sont à nouveau conduites en intra-mitochondriales, en résulte, le protoporphyrinogène, puis la protoporphyrine, et finalement après incorporation d'un atome de fer, l'hème..

Le fer représente environ 0,34 % de la masse totale de celle de l'hémoglobine, ce qui représente au total 3 grammes de fer, soit 75 % de

l'ensemble du capital martial de l'organisme qui sont ainsi stockés dans l'hémoglobine circulante. La régulation de la synthèse est assurée par le produit final : l'hème libre exerce une retro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine.

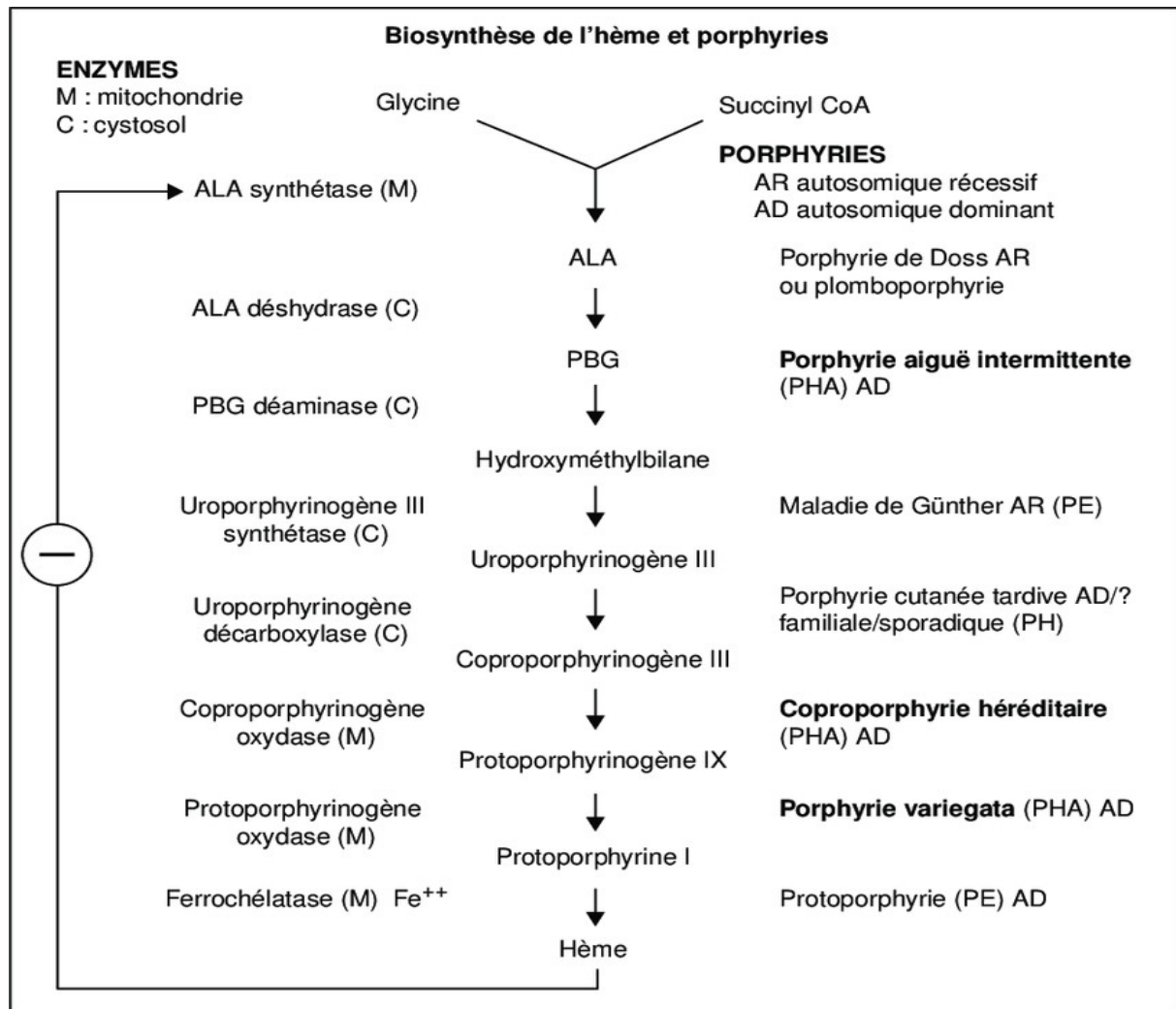


Figure 7: Schéma de synthèse de l'hème.

3. Fonctions de la molécule d'hémoglobine

L'atome de fer établit 4 liaisons covalentes avec le noyau tétrapyrrolique de l'hème, une 5ème liaison avec l'histidine F8 « histidine proximale » de la globine ce qui permet de lier l'hème à la globine. Il reste un site de coordination libre qui est le site de fixation de l'O₂, situé juste en face de l'histidine E7 « histidine distale ». Ainsi, chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'oxygène et constitue l'oxyhémoglobine (Fig. 3)

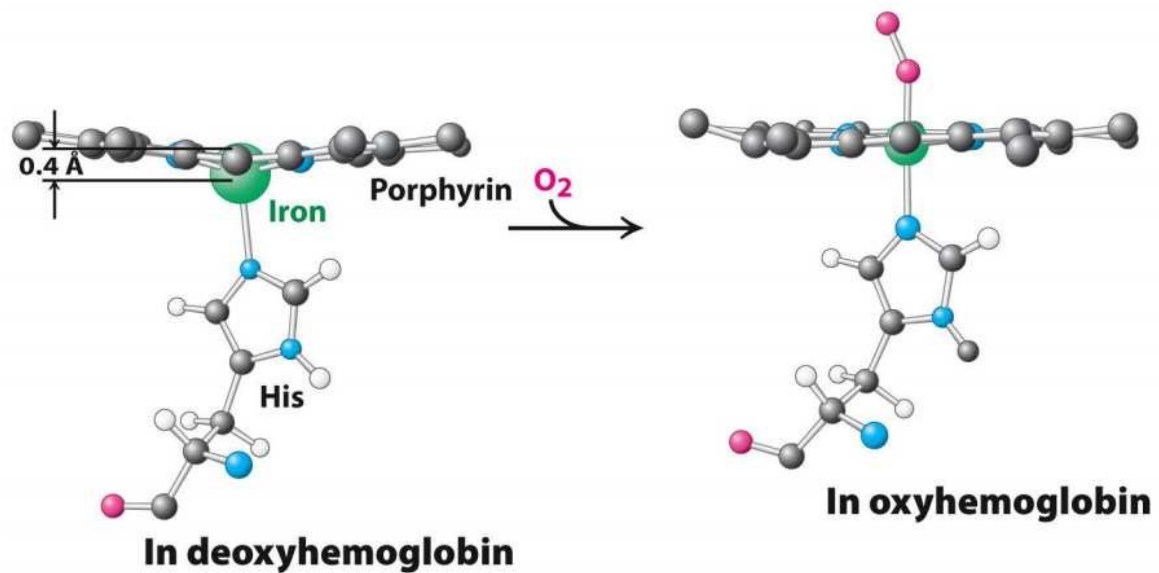


Figure 7.2
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

Figure 8: Structure de l'hème et fixation de l'oxygène

L'hémoglobine a une fonction de transporteur d'oxygène, les globules rouges qui contiennent 33% d'hémoglobine sont à l'origine de ce pouvoir oxyphorique du sang. Le transport de dioxygène se fait des échangeurs respiratoires vers les tissus. L'hémoglobine a également un rôle de transporteur de CO₂ de façon plus accessoire par un mécanisme de carbamylation (les groupements NH₂ terminaux des chaînes de globine vont réagir avec le CO₂). Ce qui octroi à l'hémoglobine une fonction tampon du Ph des érythrocytes.

3.1. Fixation de l'Oxygène par l'hémoglobine :

Grace aux courbes de dissociation de l'O₂ on peut définir l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et aussi d'évaluer sa capacité de transport du dioxygène. C'est en 1904 que Bohr publia les 1ères courbes de dissociation. Cette courbe d'allure sigmoïde démontre que l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène est d'autant plus faible que la P_{O2} est faible, ainsi au niveau des poumons elle fixera aisément des molécules d'Oxygène pour aller les libérer dans les tissus où la Pression de O₂ est faible. L'oxygène a la capacité de se fixer plus facilement sur une hématie déjà oxygénée et à l'inverse s'en libère plus facilement quand le globule rouge est peu oxygéné.

Ce phénomène témoigne d'un effet de coopérativité dans la fixation de l'oxygène, la courbe (sigmoïde) explique qu'au fur et à mesure de l'oxygénation la fixation se fait de plus en plus facilement. La courbe de dissociation de l'oxygène va permettre de définir l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ en mesurant la pression de demi-saturation ou P₅₀ qui correspond à une saturation de l'hémoglobine de 50 % (Fig. 4) .

3.1.1 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine :

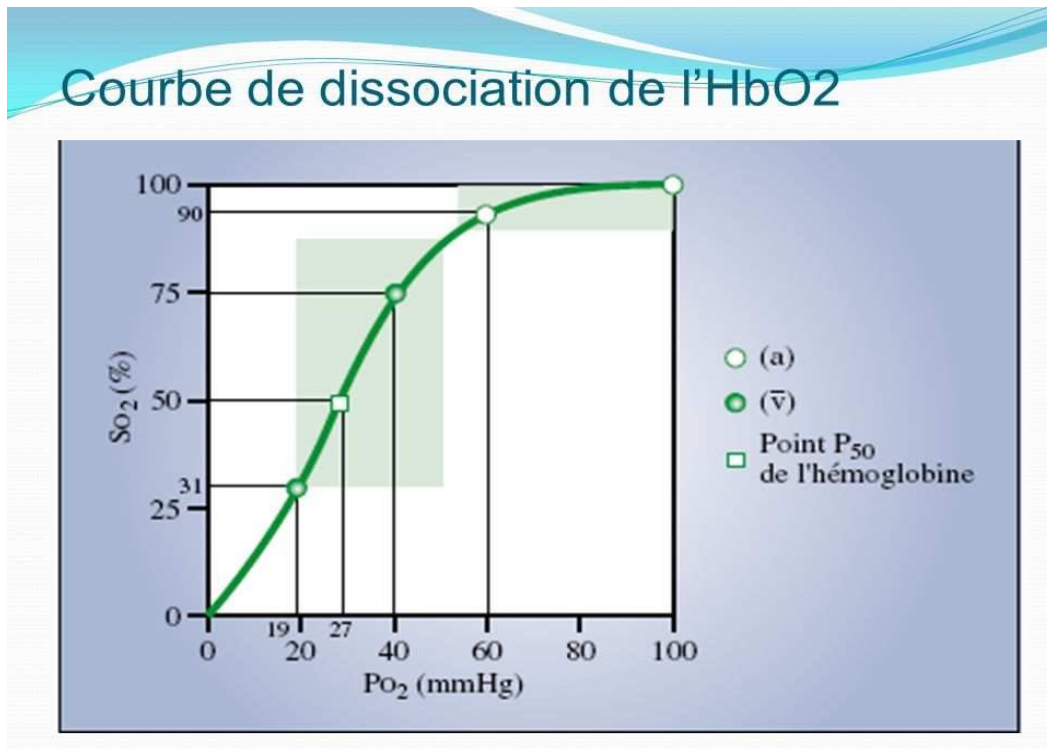


Figure 9: La courbe de la dissociation de l'oxy-hémoglobine

La P₅₀ normale chez l'humain équivaut à une valeur de PO₂ de 26 +/- 2 mmHg. Cette valeur va varier en sens inverse de l'affinité, c'est-à-dire qu'une hémoglobine qui aura une affinité augmentée pour l'oxygène aura une P₅₀ diminuée (déplacement de la courbe de dissociation vers la gauche) et inversement pour une diminution de l'affinité.

3.1.2. Equation de Hill :

Afin de pouvoir expliquer le phénomène de coopérativité, Hill a émis en 1910 l'hypothèse de l'association réversible des sous-unités d'hémoglobine et a proposé une équation pour décrire la courbe de dissociation de l'oxygène à partir de la réaction de la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine.

Equation de Hill : $Hb + nO_2 \rightarrow Hb(O_2)_n$ Avec : HbO_2 : fraction de l'hémoglobine saturée en O_2 . n : coefficient d'interaction (coefficient de Hill ; sa valeur est de 2,3 à 3 dans l'hémoglobine humaine).

Quand la pression partielle de l' O_2 est basse, toutes les molécules d'hémoglobine tendent vers la forme désoxygénée (T).

A contrario, quand la pression partielle est très haute, toutes les molécules tendent vers la forme (R). Aux deux extrémités de la courbe de dissociation il n'y a pas de coopération. L'hypoxie crée des conditions métaboliques qui impliquent une livraison active de l' O_2 aux tissus [17].

3.1.3. L'Effet Bohr :

En 1904, Bohr, Hasselbalch et Krogh ont montré que le CO_2 diminuait l'affinité pour l'oxygène, action essentiellement due à l'abaissement du pH. Dans les tissus, le CO_2 libéré diffuse dans le plasma puis dans les globules rouges. Sous l'action de l'anhydrase carbonique, l'acide carbonique se forme selon la réaction : $CO_2 + H_2O \rightarrow CO_3H^- + H^+$, Il entraîne ainsi une baisse du pH intra-érythrocytaire. La quantité de bicarbonates qui en résulte reviendra dans le plasma sous l'effet de protéine de la membrane érythrocytaire, l'échangeur d'anion érythrocytaire (ou bande 3). Dans les poumons, c'est la réaction inverse qui a lieu.

L'effet Bohr possède donc un effet régulateur de la fonction oxyphorique par la régulation du pH. La pression partielle de 40 mmHg dans les tissus est suivie de l'acidose du microenvironnement. A l'inverse, une pression partielle de 100 mmHg au niveau pulmonaire sature l'hémoglobine en O_2 [18].

3.1.4 .Le rôle du « 2,3 Diphosphoglycerate » :

Le 2,3 Diphosphoglycerate, ou « 2,3 DPG », est un phosphate organique synthétisé dans le Rapoport-Luebering-Shunt aussi appelé Rapport-Lueberingpathway situé en dérivation de la voie glycolytique d'Embden Meyerhof, et dont le résultat de la réaction a été pour la première fois isolé et décrit par un biochimiste autrichien du nom de Samuel Mitja Rapoport en 1925 [22].

Sa concentration intra-érythrocytaire est d'environ 5 mmol/l, équivalente à celle de l'Hb, alors qu'elle est faible dans les autres tissus. En 1967, Chanutin et Curnish [19] d'une part, et Benesch [20] d'autre part, ont démontré le rôle régulateur physiologique fondamental joué par cet organophosphoré. La fixation de 2,3 DPG augmente la P50, ainsi lorsque l'on passe d'une concentration nulle à celle de l'érythrocyte, la valeur de la P50 est multipliée par un facteur de 2,5.

L'augmentation du taux de 2,3 DPG est un mécanisme semi-rapide d'adaptation à des situations anoxiques. Dans le modèle classique il est admis que le (2,3 DPG) se fixe dans la cavité centrale stabilisant ainsi la structure quaternaire T [21].

2. Transport du CO₂ dans le sang :

Ce mécanisme est important au niveau des hématies circulantes.

Sous l'effet de l'anhydrase carbonique, la grande majorité du CO₂ total (90%) est transportée sous forme de bicarbonate et de protons (H⁺) puis seront captés par la désoxyhémoglobine.

Le reste du CO₂ se combinera avec la globine.

Se créent après cela des groupements dit « carbamylés » possédant des fonctions amines N-terminales des chaînes α et β de l'Hb.

L'affinité de l'Hémoglobine pour l'oxygène est ainsi diminuée par sa liaison avec le CO₂ qui se lie préférentiellement à la désoxy-Hémoglobine par rapport à la forme oxygénée.

II-LES HEMOGLOBINES INSTABLES:

1.Définition

Le terme d'hémoglobines instables a été employé initialement pour désigner un groupe d'anomalies hémolytiques qui sont dues à l'instabilité moléculaire dans une hémoglobine mutante.

La multiplicité des mutants mis en évidence depuis, et leur étude en fonction du module atomique tridimensionnel de l'hémoglobine, ont permis ces dernières années un développement fulgurant de nos connaissances dans ce domaine. Les premiers travaux, partant des localisations électives des mutations, avaient proposé des mécanismes physiopathologiques possibles, les trois principaux sont une instabilité de la liaison hème-globine, une tendance à la dissociation en subunités ou une modification de la structure tertiaire par rupture d'une hélice [23].

D'autres progrès ont été accomplis à la suite de travaux étudiant des hémoglobines mutées ou sur des hémoglobines artificiellement modifiées, la capacité de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine, ainsi que la régulation par différents effecteurs [24]. Plus récemment, la structure tridimensionnelle de plusieurs hémoglobines fonctionnellement anormales a été établie par Perutz et ses collaborateurs [25] [26] [27]. il est actuellement évident que l'explication

stéréochimique est l'unique explication moléculaire qui permet d'expliquer les anomalies physiopathologiques spécifiques de chaque différent cas [28].

2.Nomenclature :

Les hémoglobines instables présentent une double désignation, commune et scientifique.

Le nom commun est choisi par celui qui en fait la découverte et désigne en généralement la zone géographique, c'est-à-dire le nom de la ville ou le lieu où se trouve la personne chez laquelle l'hémoglobine instable a été identifiée.

Des lettres majuscules sont utilisées pour indiquer une caractéristique particulière des variants de l'hémoglobine, tels qu'une mobilité électrophorétique identique avec une différence au niveau de l'acide aminé substitué, comme le cas par exemple, de l'Hb G-Philadelphia, Hb GCopenhagen, et Hb C-Harlem. La description des variants peut également impliquer des appellations scientifiques qui indiquent le nom de la chaîne de globine du variant, la séquence et la position de l'acide aminé muté, et la nature de la substitution. La désignation scientifique, [β 63 (E7) His \rightarrow Arg], d'Hb Zurich indique la substitution de l'acide aminé Histidine, dans l'hélice E de la chaîne β à la septième position, par l'acide aminé Arginine [42].

Tableau 1: La Nomenclature des Hémoglobines pathologiques selon leur ordre alphabétique (16)

Nom de l'hémoglobine	Mutation décrite ou caractéristiques
Hb A	Hb adultes (A ₀ , A ₁ , A _{1a} , A ₂ .)
Hb C	β6 Glu→Lys
Hb D	Mutations β du groupe +1
Hb E	β26 Glu→Lys
Hb F	Hb foetale
Hb G	Mutations α du groupe +1
Hb H	Tétramère β
Hb I	Mutations α du groupe -2
Hb J	Variants α et β du groupe -1
Hb K	Variants α et β rapides entre -1 et -2
Hb M	Variants responsables de méthémoglobinémies
Hb N	Variants rapides β du groupe -2
Hb O	O-Arab β121 Glu→Lys
Hb P	P-Nilotic Gène-fusion
Hb Q	Variants α du groupe +1
Hb S	β6 Glu→Val
Hb T	T-Cambodia

3. Epidémiologie

Les hémoglobines instables sont des affections héréditaires dont la transmission est très souvent autosomique dominante et où la majorité des patients sont hétérozygotes [43 ; 44].

Selon la base de données des variants de l'hémoglobine humaine et de la thalassémie (« [http://www.globin gene server](http://www.globin_gene_server) »), ont été enregistrés en l'année 2001, 121 variants d'hémoglobines instables, ce chiffre monte à 134 en 2006, pour atteindre actuellement plus de 200 variants d'hémoglobine instable avec des mutations [45; 46; 47].

La plupart de ces mutés concerne la chaîne beta, certains la chaîne alpha, et rares sont les variants de la chaîne gamma et delta. La grande majorité des

hémoglobines instables ne sont pas significatifs cliniquement, mais la plupart ont une affinité augmenté pour l'oxygène.

Environ 25% des hémoglobines instables sont responsables d'une anémie hémolytique, qui varie d'une anémie légère compensée à des épisodes hémolytiques sévères [48]. Parmi ces hémoglobines instables, on trouve :

L'hémoglobine de Köln, aussi dénommée Hb San Francisco ou Hb Ube1, est la plus fréquente, la moins instable et responsable d'une anémie hémolytique chronique modérément sévère [47]. Il a été rencontré dans différents pays européens (Russie, France, République Tchèque, Espagne, etc.) et aussi dans plusieurs populations asiatiques et afro-américaines

(États-Unis, Chine, Taiwan, Japon, Corée, etc.) [49 ; 50 ; 51]. Mais de nombreux cas ont également été signalés dans le reste des régions du monde.

L'hémoglobine Hammersmith est un variant extrêmement instable, extrêmement rare, mais responsable d'une anémie très sévère au moindre stress oxydatif [47 ; 52].

Des hémoglobines instables sont décrites dans le pourtour du bassin méditerranéen, y compris l'Afrique du Nord : Tunisie (Hb Tunis-Bizerte) [53], Algérie (Hb Djelfa ; Hb Tizi-Ouzou) [54 ; 55] et au Maroc des cas sporadiques (Hb Casablanca ; Hb Tsukumi) [56 ; 57].

4. Physiopathologie des hémoglobines instables :

L'intégrité structurale de la molécule de l'hémoglobine est nécessaire au transport d'O₂ au cours duquel la molécule subit un changement de conformation, l'équilibre entre un état et un autre de cette conformation est fragile et l'on conclue que la substitution d'un acide aminé peut déséquilibrer complètement la structure de la molécule qui se dénature.

4.1. Anomalies moléculaires

Les anomalies moléculaires à l'origine des hémoglobines instables sont le plus souvent des mutations ponctuelles à l'origine de substitutions d'acides aminés des chaînes alpha ou beta, rarement gamma ou delta, modifiant la structure primaire de globine et qui peuvent entraîner des altérations de structure et provoquer une instabilité de la globine concernée ou du tétramère [58]. Une très grande variété de défauts moléculaires, responsables des hémoglobines instables, a été décrite et on ne citera que les plus connus.

Selon la position et la nature de l'acide aminé en cause, la substitution, le plus souvent d'un acide aminé unique, entraîne ou non des anomalies de stabilité de l'hémoglobine[59]. Plusieurs mécanismes sont possibles :

4.1.1. Fragilisation des interactions hème-globine

La liaison hème-globine participe activement à la stabilité de la structure tertiaire de la globine[60].

Il n'est donc pas surprenant que des mutations de ces résidus puissent entraîner une instabilité de la liaison hème-globine et par là-même occasion rendre la globine concernée complètement instable.

On peut les classer en plusieurs catégories :

Substitution, qui va introduire à l'intérieur de la poche de l'hème un groupement polaire au lieu d'un groupement non polaire (Exemple : Hb

Bristol [β 67 (E11)

Val \rightarrow Asp]) [61]. La présence d'un groupement polaire favorise l'apparition d'un résidu hydrophile à l'intérieur d'une zone, qui est normalement, fortement hydrophobe favorisant ainsi l'entrée de l'eau à la poche de l'hème et le dépliement de la molécule ; Délétions ou substitutions altérant directement les

liaisons globine-hème Exemple : Hb Gun Hill [β 91 (F7)- β 95 (FG2) Leu-His Cys-Asp-Lys \rightarrow 0]) [62] ;

Une modification de structure au voisinage de l'hème entraînant une fragilisation du lien hème-globine (Exemple : Hémoglobine Saint-Etienne [β 92 (F8) His \rightarrow Gln] où la glutamine remplace l'histidine proximale ne peut plus avoir de liaison de coordination avec l'hème, et l'Hb Zurich [β 63 (E7) His \rightarrow Arg] où l'Arginine prend place de l'Histidine distale ne peut se fixer à l'hème)[63; 64; 65].

Dans l'hémoglobine de « Zurich », la substitution de l'histidine distale par une arginine, dont l'encombrement stérique est moindre, élargit la poche de l'hème et permet l'accès de la poche à des agents oxydants, ce qui explique les poussées d'hémolyse et de méthémoglobinémie lors de la prise de certains médicaments comme la sulfanilamide. Par ailleurs, elle augmente l'affinité du mutant pour le monoxyde de carbone (CO), la fixation de ce dernier dans la poche élargie étant facilitée. Cette augmentation d'affinité est avantageuse car elle protège le mutant CO de la dénaturation oxydative, les sujets atteints qui fument, ce qui génère plus de CO, les épisodes d'hémolyse sont moins fréquents que chez les patients non-fumeurs [66].

4.1.2. Mutations qui interfèrent avec la structure secondaire :

75 % de la globine est structurée en hélices alpha : toute rupture de cette structure en hélices affaiblit la stabilité de la molécule. Une des modifications les plus fréquentes menant à une instabilité est due à l'introduction d'un acide aminé comme la proline à la place d'un acide aminé. La proline ne peut participer à la structure d'hélice alpha en dehors des trois premières positions de

l'hélice. Environ 10 % des hémoglobines instables sont dus à ce type de mutation (Exemple : Hb Genova [β 28 (B10) Leu \rightarrow Pro]) [67 ; 68].

4.1.3. Mutations qui interfèrent avec la structure tertiaire :

La stabilité de la molécule d'hémoglobine est intimement liée à sa structure globulaire compacte qui minimise l'exposition de résidus non polaires internes à la phase aqueuse et favorise l'exposition des résidus polaires vers cette même phase. Toute substitution introduisant, soit des groupements polaires à l'intérieur de la molécule, fréquemment dans la poche de l'hème, soit des résidus non polaires moins encombrants stériquement que les résidus non polaires originaux

(Exemple : Hb Hammersmith [β 42 (CD1) Phe \rightarrow Ser] dans laquelle la Phénylalanine, résidu invariant qui maintient l'hème dans sa poche, est remplacée par une Serine. L'ouverture qui en résulte permet à l'eau d'entrer dans la poche de l'hème et d'en chasser celui-ci) [69; 70], soit des groupements polaires à la place de certains groupements hydrophobes critiques à la surface de la globine, peut entraîner une instabilité.

4.1.4. Mutations qui interfèrent avec la structure quaternaire

Cette classe de mutations provoque surtout des altérations au niveau des contacts entre chaînes hétérologues, particulièrement les mutations dans les contacts α 1- β 1 (Exemple : Hb Philly [β 35 (C1) Tyr \rightarrow Phe] où la Tyrosine, qui participe au réseau de liaisons hydrogène à l'interface α 1- β 1, est remplacée par une Phénylalanine)[69].

4.1.5. Les Hémoglobines hyperinstables

Ces hémoglobines particulièrement instables sont quasi indécélables dans l'hémolysat des patients, par suite de leur destruction très précoce dans l'érythrocyte avec, comme conséquence, un syndrome thalassémique dominant (Exemples : Hb Terre Haute [β 106 (G8) Leu \rightarrow Arg] [71] ; Hb Dresden [β 33(B15)- β 35(C1) Val-Val-Tyr \rightarrow 0-0-Asp][72].

Dans ce groupe des hémoglobines instables réalisant un phénotype thalassémique, l'hémolyse est au contraire très précoce et conduit à un avortement intra-médullaire comparable à celui observé dans les thalassémies. L'anomalie structurale de ces hémoglobines instables est souvent localisée sur le 3^{ème} exon de la chaîne β [73 ; 74].

Les chaînes β particulièrement instables sont incapables de s'associer en tétramères avec les chaînes α , des corps de Heinz se forment alors par un mécanisme double : il y a d'une part précipitation de la sous-unité anormale s'agrégeant volontiers et d'autre part précipitation des chaînes α en excès. L'instabilité majeure de ces mutants serait liée à une perturbation de la structure de l'hélice H déstabilisant les contacts entre la globine et l'hème et les interactions avec l'hélice G indispensables à la stabilité du tétramère.

4.1.6. Combinaison d'hémoglobines instables et de thalassémie :

Quelques rares cas d'hémoglobine instable combinée à une β^0 thalassémie conduisant à une thalassémie intermédiaire ont été décrits (Exemple : Hb Köln [β 98 (FG5) Val \rightarrow Met]) [75].

4.2. Formation d'hémichromes et de corps de Heinz

Les mécanismes qui président à la formation d'inclusions intraérythrocytaires dans les hémoglobines instables ont été notamment étudiés par Winterbourn, Carrel [76] et Rachmilewitz (figure 17) [77 ; 78]. Les hémoglobines instables s'auto-oxydent en méthémoglobines anormales, plus rapidement que l'Hb adulte normale, proportionnellement à leur degré d'instabilité. Les hémichromes sont des dérivés de cette méthémoglobine instable dans laquelle la sixième position de coordination du Fe^{+++} est occupée par un résidu d'acide aminé de la globine : ils sont générés lorsque l'hème quitte sa poche et vient se fixer à un autre endroit de la globine qui a subi une dénaturation. Les hémichromes sont d'abord réversibles, puis irréversibles et sont aisément démontrés en spectrophotométrie. Ils précipitent ensuite sous forme de corps de Heinz intra-érythrocytaires, fréquemment liés à la protéine bande 3 de la membrane érythrocytaire. Les globules rouges ainsi modifiés perdent leur élasticité et sont sélectivement détruits dans la rate, entraînant une hémolyse d'intensité variable.

L'anémie hémolytique est alors la conséquence de deux processus :

- la séquestration splénique favorisée par les déformations cellulaires dues à la précipitation intra-érythrocytaire de l'hémoglobine ;
- l'agression du biface lipidique de la membrane par les ions superoxyde libérés lors de l'oxydation des molécules d'hémoglobine.

4.3. Conséquences sur la fonction oxyphorique :

En cas de mutation se situant près de la poche de l'hème, en plus de l'instabilité, peut s'ajouter une altération de la fonction oxyphorique de l'hémoglobine instable: de cette manière l'affinité de la chaîne mutée pour

l'oxygène est augmentée avec un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche (Exemple : Hb Köln) [79], ou diminuée avec la courbe de dissociation déplacé vers la droite et la présence d'un effet Bohr (Exemple : Hb Hammersmith) [80 ; 36].

**DEUXIÈME PARTIE
DU DIAGNOSTIC À L'ATTITUDE
THÉRAPEUTIQUE**

I-CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC CLINIQUE DES HEMOGLOBINES INSTABLES :

1. Circonstances de découverte :

On peut évoquer le dg d'hémoglobines instable devant plusieurs situations et contexte, on peut en citer :

- Les consultations prénatales de routine chez la femme enceinte d'ethnie dite « à risque » (Afrique, bassin méditerranéen, Antilles, Asie) avec possibilité de faire l'étude de l'hémoglobine également chez le conjoint si contexte évocateur.

- Le dépistage systématique chez un nouveau-né d'ethnie dite « à risque » (afrique, asie)

- Dans le cadre d'une enquête familiale, effectuée suite au diagnostic d'une hémoglobinopathie chez un proche.

- La découverte fortuite d'HB pathologique pendant le dosage de l'Hémoglobine glyqué au cours du suivi des diabétiques.

- Le diagnostic étiologique d'un tableau clinique évocateur tel un syndrome anémique ou encore des signes d'hémolyse telle une splénomégalie.

2. Diagnostic clinique :

Le tableau clinique est fluctuant et varié pouvant ainsi présenter une ,[29].

. **L'anémie** : L'anémie est la plus présente, son intensité est variable pour chaque cas . Alors que dans les thalassémies, on retrouve une microcytose constante et une TCMH abaissée et le CCMH reste en général normal. La valeur

du fer sérique est le plus souvent normal. Le taux de réticulocytes est également variable. La splénomégalie est fréquemment retrouvée.

. **Microcytose** : oriente le plus souvent vers une thalassémie « hétérozygote ».

. **Polyglobulie** : oriente, spécialement chez le jeune, vers une anomalie de l'affinité de l'oxy-hémoglobine pour l'O₂, conséquence d'une hémoglobine pathologique ou vers un défaut de la synthèse de 2,3 DPG.

II-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1. Les outils du diagnostic biologique :

L'exploration d'une maladie due à une hémoglobine instable varie d'un laboratoire spécialisé à un autre en fonction de l'environnement et des équipements. Dans la majorité des cas, le diagnostic d'une anomalie de l'hémoglobine repose sur l'analyse du phénotype. En pratique courante, le diagnostic des hémoglobines instables repose sur des données biologiques associées aux données de l'interrogatoire et celles de l'enquête familiale.

1.1. Examen hématologique :

Ce base sur plusieurs valeurs classiques de routine tel que :

- 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 2 :Les valeurs de référence des paramètres

	Homme	Femme	Enfant 3-12ans	Nourrisson 3 mois-1an	Nouveau-né
Nombre de GR $10^{12}/l$	4.5-5.8	4-5.4	3.6-5.5	3.2-4.2	3.9-5.5
Hb (g/dl)	13-18	12.16	11-15	10-12.5	13.5-19.5
VGM (fl)	83-98	83-98	76-93	72-85	98-118
TGMH (pg)	27-32	27-32	24-32	25-34	30-36
Hématocrite (l/l)	40-54	35-47	36-44	30-41	42-62
CCMH (g/dl)	32-36	32-36	32-36	32-36	32-36
Nombre de GB $10^9/l$	4-10	4-10	4.5-12	6-17	10-25
neutrophiles	1.8-7	1.8-7	1.5-8	1-8.7	6-25
éosinophiles	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.7	0.05-0.7	0.05-0.6
basophiles	0-0.05	0-0.05	0-0.05	0-0.05	0-0.05
lymphocytes	1.5-4	1.5-4	1.5-6.5	3.5-16	2-15
monocytes	0.1-0.9	0.1-0.9	0.1-0.6	0.1-0.8	0.1-1.5
Plaquettes $10^9/l$	150-500	150-500	150-450	150-600	150-600

1.2. Etude de l'Hémoglobine :

L'utilisation de différentes techniques est nécessaire a fin de pouvoir arriver à une étude détaillé et significative. L'iso-électro-focalisation sera d'abord utilisé en premier, et devra être suivi par au moins la CLHP a fin de la compléter et arriver à un résultats concluant[31][32].

Ainsi, la difference de la valeur de la charge électrique dans l'hémoglobine qui varie fonction de la méthode choisidonnera des resultats flucutuant de migration. [32] [31].

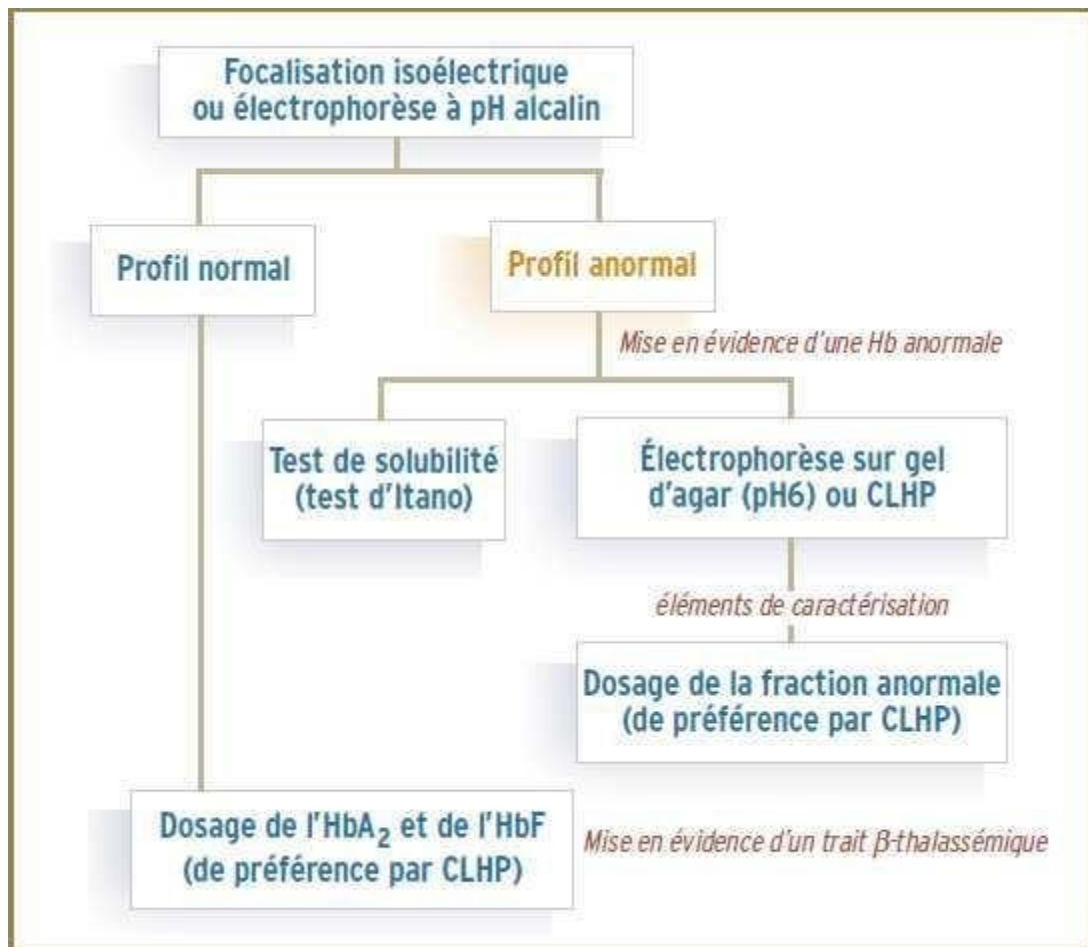


Figure 10: La stratégie de la recherche des anomalies de l'Hémoglobine

[34].

2-Prélèvement

Les techniques d'exploration des hémoglobines instables sont réalisées le plus souvent sur « sang total » frais de moins de quatre jours ainsi on minimise les difficultés d'interprétation liées aux fractions hémoglobiniques dénaturées. Un délai de trois mois minimum après toute transfusion, avant que l'analyse ne puisse être effectuée.

3.Méthodes Biochimiques

3.1.Techniques électrophoretiques

3.1.1.L'Electrophorèse sur acétate à pH alcalin

Reste la technique standard la plus simple de réalisation. Ainsi permetelle la séparation des différentes Hb, et sela en fonction de la position de l'acide aminé muté dans la molécule et aussi de sa charge . Elle permet ainsi la séparation de fractions hémoglobiniques « normales » « A » « F » « A2 » et le dépistage des syndromes thalassémiques

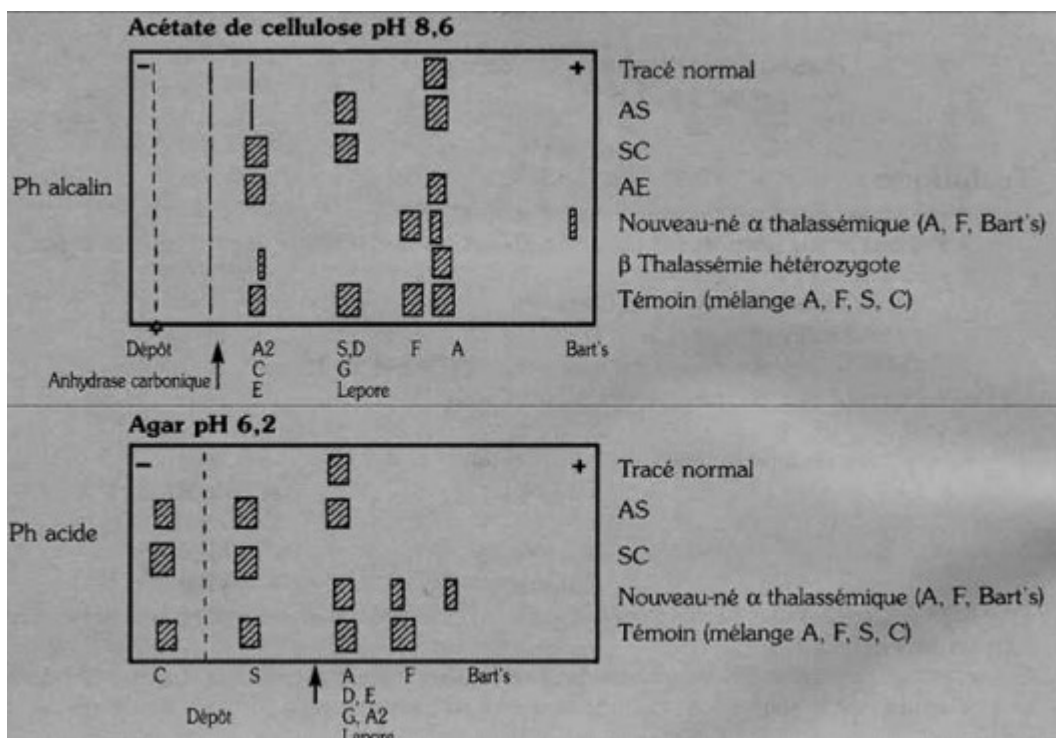


Figure 11: migration électrophoretique des hémoglobines [35]

3.1.2. La focalisation isoélectrique

L'iso-électro-focalisation est une technique sur gel se basant sur le gradient de pH, utilisant un voltage élevé. Les variants de l'hémoglobine se feront en fonction de leur point isoélectrique séparés.

Par exemple, l'Hémoglobine A1 et l'Hémoglobines A2 ont un p_i de 6,98 et de 7,42 respectivement alors que l'Hémoglobine S à une valeur de 7,20. Cette technique possède une résolution remarquable. Le bute etant de faire le dit Screening en faveur dumaximum d'échantillons en concomitance. L'unique désavantage est la qualité de l'interprétation, qui exige un certain niveau de maîtrise, et aussi le fait que cette technique est inadaptée à la quantification de variants et reste seulement une méthode qualitative.

Le prélèvement est réalisé en prelevant du sang dans le talon. En Comparaison avec une électrophorèse simple, la focalisation isoelectrique permet la réalisation de plusieurs tests en une seule série, ce qui la rend très intéressante dans les dépistages massifs de drépanocytose dans une population.

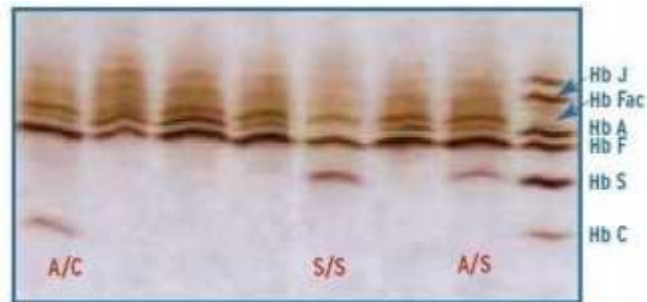


Figure 12: Détail de la focalisation isoélectrique pour le diagnostic de drépanocytose

3.1.3. Electrophorèse sur agar à pH acide

Cette technique est complémentaire à l'électrophorèse sur le pH alcalin. Cette migration des hémoglobinepathologique dépend et de la localisation de la mutation et du changement de charge ; cette migration est le résultat de l'électroendosmose, de la liaison avec l'agaropectine et aussi de l'effet de l'ion citrate. Effectivement, elle permet la séparation des variants possédant la même mobilité que celle des hémoglobines A, S ou C.

3.1.4. L'électrophorèse capillaire(EC)

Le principe d'EC L'électrophorèse consiste en une le faite de séparer des espèces chargés, en general en se basant sur le rapportde la charge à la masse. Dans les années soixante que fut inventé l'électrophorèse capillaire, c'est Hjertén puis Everaerts et en suite Keulemans qui montrèrent pour la première fois que les problèmes de convection liés à l'effet Joule qui ont été observés par électrophorèse sur le support solide [38].

Elle est réalisée dans le tube en silice, d'abord fondue puis recouvert par une couche de polyamide d'une longueur de 20 à 200 et un diamètre interne d'une valeur de 20 à 200 μ m.

D'où un pouvoir de séparation supérieur à celui de l'HPLC. C'est une technique d'électrophorèse liquide plus récemment développée pour l'étude de l'hémoglobine [39].

La migration se fait dans un capillaire de silice avec un tampon alcalin soumis à un haut voltage.

Suite à l'injection de l'hémolysat dans le système et à l'application du courant électrique, les différentes fractions d'hémoglobines se séparent en

fonction de leur mobilité électrophorétique (donc de leur charge) mais aussi en fonction du courant d'électro-endosmose (donc de leur rapport charge/masse). Les hauts voltages appliqués permettent une séparation rapide et sensible des différentes fractions. L'ordre de séparation est équivalent à celui observé pour l'électrophorèse sur gel à pH alcalin. La détection par spectrophotométrie UV visible se fait à 415 nm (maximum d'absorption de l'oxyhémoglobine).

3.2. Chromatographie liquide à haute pression ou CLHP

En 1970, c'est-à-dire avant l'invention de la CLHP, les techniques se basant sur la chromatographies dites « classiques » étaient courantes d'utilisation pour étudier les HB instables. Cette technique a innové les techniques anciennes pour la séparation. Certaines techniques ont été intégrées à une chaîne chromatographique dite conventionnelle, alors que d'autres se sont automatisées. [79].

Cette technique de chromatographie à haute performance repose sur un principe qui est : ou un liquide est entraîné et séparé par haute pression et ainsi en 2 phases, mobile et stationnaire.

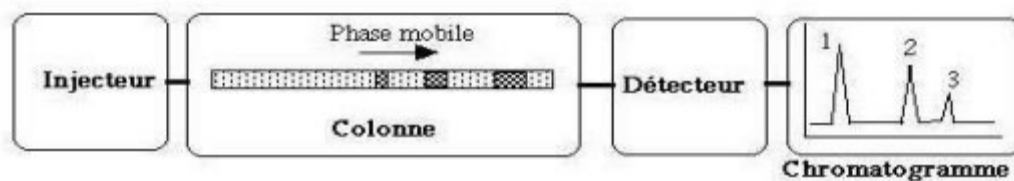


Figure 13: Schéma de chromatographie [80]

5. Tests complémentaires :

5.1. Etude de la composition en acides aminés :

Cette étude s'effectue après digestion par la trypsine de la chaîne de globine purifiée, et analyse chromatographique des peptides digérés. Elle n'est effectuée que dans certains laboratoires spécialisés. Elle permet d'identifier une hémoglobine anormale présentant une mutation d'un acide aminé, c'est le cas de la majorité des hémoglobines instables [81].

5.2. Etude de stabilité de l'hémoglobine

5.2.1. Test de stabilité à la chaleur

Le test de stabilité à la chaleur est un test simple qui permet le diagnostic. Il consiste en une incubation de l'hémolysat une à deux heures à 50 °C : la présence d'un précipité visible témoigne la présence d'une Hb instable. Certains mutants instables précipitent à des températures plus élevées, c'est le cas par exemple de l'Hb Hasharon [82].

5.2.2. Test de stabilité à l'isopropanol

Le test à l'isopropanol est un test spécifique et constitue une variante du test à la chaleur, utilisé concomitamment ou isolément par certains laboratoires spécialisés. Son principe consiste à incuber un hémolysat à 37°C dans un tampon (pH 7,4) contenant 17 % d'isopropanol pendant un temps insuffisant pour faire précipiter l'Hb A, et la mesure spectrophotométrique du taux d'Hb précipitée. Généralement cette incubation n'entraîne pas la précipitation d'Hb A

avant 50 minutes. Les hémoglobines instables donnent un trouble ou un précipité avant la 30^{ème} minute [84].

Exemple : L'hémoglobine Djelfa présente une instabilité accrue par rapport à une hémoglobine normale. Au bout de 15 minutes d'incubation, 13 % des hémoglobines du patient hétérozygote pour l'hémoglobine Djelfa précipitent contre 4 % pour le sujet normal. Au bout de 45 minutes, il s'agit de 34 % contre 9 % [85].

Ce test doit être réalisé sur un prélèvement frais, conservé à 4°C depuis moins de 6 heures. Il donne des résultats faussement positifs en présence d'une concentration d'Hb fœtale (Hb F) supérieure à 5 % [86 ; 83].

5.3. Exploration de la fixation de l'oxygène (mesure de la P50 et du 2,3-diphosphoglycérate):

L'affinité des hématies pour l'oxygène est définie par la pression partielle d'oxygène à laquelle l'hémoglobine contenue dans les globules rouges est à moitié saturée (P50). Cette détermination nécessite un équipement particulier et ne peut être réalisée que sur un prélèvement extemporané [87].

6. Recherche du corps de Heinz :

Le test Cyto-chimique pour la recherche des corps de Heinz constitue une étape importante dans le diagnostic des hémoglobines instables. La mise en évidence des corps de Heinz requiert généralement une coloration supra-vital par incubation prolongée des érythrocytes à 37 °C pendant plusieurs temps (1/2h, 1h, 2h, 4h, 24h, 48h), en l'absence de glucose, avec un agent oxydant comme le bleu de crésyl brillant ou le violet de méthyl. Après examen de toutes

les lames, les corps de Heinz apparaissent comme des inclusions, souvent attachées à la membrane (hématies en balles de golf) (figure 22) [88].

Les corps de Heinz ne sont pas visibles dans le sang périphérique de la plupart des patients atteints d'hémoglobines instables, surtout si la fonction splénique est intacte [89].

Après splénectomie, les corps de Heinz sont souvent visibles sur des frottis de sang frais [90].

7.Diagnostique Génotypique :

A fin de déterminer exactement quelle anomalies et sur quel gène précisément provoquant ainsi l'apparition d'hémoglobines pathologiques, la seule alternative repose sur les techniques de la biologie moléculaire.

En routine , nous dénombrant 2 techniques soit la cartographie par clivage enzymatiques.

7.1 Préparation de l'ADN :

L'ADN des cellules nucléées est caractérisé pour être inchangé chez toutes les cellules nucléées du corps humain.

A fin de le préparer , ce sont les globules blanc « leucocytes » qui sont d'usage le plus fréquent. L'ADN va subir après cela une extraction-purification.

7.2 Principales techniques de diagnostic génotypique :

Plusieurs techniques de biologie moléculaire ont été utilisées dans le diagnostic et l'identification des anomalies génétiques à l'origine des hémoglobines instables (**Tableau 4**) [91].

L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) et le séquençage des gènes de globine constituent respectivement des outils importants dans le dépistage et la confirmation du diagnostic de ces variants rares d'hémoglobines anormales [92].

Tableau 3 : Techniques de biologie moléculaire utilisées dans le diagnostic des anomalies génétiques de l'hémoglobine humaine.

<i>Type</i>	<i>Techniques</i>
<i>Mutations connues</i>	<p>Analyse de restriction</p> <p>dot-blot inverse</p> <p>PCR-ASO (Réaction de Chaîne de Polymérisation associée à l'hybridation à l'aide d'oligonucléotides spécifiques d'allèle)</p> <p>PCR-ARMS (PCR utilisant le système d'amplification réfractaire de mutation)</p> <p>Real-time PCR</p> <p>GAP-PCR Microarrays (Biopuces)</p>
<i>Mutations inconnues</i>	<p>SSCP (Polymorphisme de conformation simple brin, single strand conformation polymorphism)</p> <p>DGGE (Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant)</p> <p>DG-DGGE (Double gradient- Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant)</p> <p>DHPLC (Chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante)</p>

7.2.1. Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) :

Cette technique consiste à effectuer une électrophorèse d'un produit PCR (ADN double brin) dans un gel de polyacrylamide contenant un gradient linéaire croissant de dénaturants chimiques (urée et formamide) à une température de 60 °C. Ce gradient de pH, faible puis élevé, dénature les différents fragments de gènes de globine et retarde leur mobilité sur le gel. Un décalage de mobilité peut être détecté même avec une différence minimale dans la séquence de paires de bases [93].

C'est une technique de screening de mutations. Elle est très sensible puisqu'il est possible de détecter plus de 95 % de mutations par cette technique. Elle est appliquée à la détection de mutations inconnues, telles que des mutations ponctuelles, des délétions ou des insertions, à l'origine des hémoglobines instables [94].

7.2.2. Analyse de séquences des gènes de globine :

Le séquençage reste souvent l'étape ultime d'une analyse moléculaire et permet de connaître la suite des bases d'un fragment d'ADN [95]. Plusieurs techniques de séquençage ont actuellement été mises au point.

La méthode de Sanger (1977) est la plus fréquemment utilisée. Ce procédé permettra l'identification et la caractérisation d'un gène au niveau des séquences linéaires des bases ACGT.

Depuis que cette séquence est connue, il est facile, grâce au code génétique, de prédire la séquence d'acides aminés correspondant à la protéine recherchée. Actuellement cette méthode est de moins en moins utilisée. Les

séquenceurs automatiques l'on remplacé, ils se basent sur des marqueurs fluorochromes, un système de laser et de détecteur va ensuite détecter les pics fluorochromes. Un logiciel transforme les pics en bases.

Le séquençage, après amplification sélective des gènes de globine, permet pour la plus part l'identification des mutations responsables de l'apparition des hémoglobines instables, et par la même occasion pose et confirme le diagnostique.

Cependant, il ne met pas en évidence les modifications post traductionnelles (rares cas de mutations suivies d'oxydation, de désamidation ou de création de ponts disulfures), et les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype.

7.2.3. Polymorphisme moléculaire des hémoglobines instables :

Les hémoglobines instables décrites jusqu'à l'heure actuelle à l'aide des différentes méthodes génotypiques en général et le séquençage des gènes de globine en particulier présentent, en tant que des protéines, l'exemple d'un polymorphisme moléculaire d'origine génétique caractérisé par une variation au niveau des structure des mutations en cause. La majorité de ces hémoglobines instables, sont des variants de la chaîne β globine dont les anomalies moléculaires en cause sont, le plus souvent, des mutations ponctuelles à l'origine de substitutions d'acides aminés dans la séquence de la chaîne de beta globine.

8. Diagnostic différentiel [96 ; 97] :

Les hémoglobines instables fonctionnellement anormales se présentent avec une symptomatologie clinique et hématologique qui leur est propre.

Dans le cas d'une hémolyse provoquée par des médicaments ou tout autre agent oxydant avec formation de corps de Heinz, il faudra aussi penser à un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).

III-ATTITUDE THERAPEUTIQUE :

L'attitude thérapeutique ainsi que le traitement à mettre en place chez les patients souffrant d'hémoglobine instables va dépendre et varier en fonction de la gravité et de la profondeur de l'anémie hémolytique induite par ces hématies mutantes.

Ainsi, plusieurs sortes de méthodes thérapeutiques, médicales qu'elles soient ou chirurgicales sont employées :

Dans les cas modérés, le traitement est le plus souvent préventif et supplémentaire. Il faut surtout prévenir et traiter rapidement les infections, et limiter au maximum les épisodes fébriles avec de l'aspirine pour éviter l'aggravation de l'anémie hémolytique sous l'effet de ces derniers.

NB : Attention !! les médicaments oxydants (paracétamol, sulfamides) sont à proscrire.

Une surveillance de lithiase biliaire et une supplémentation en acide folique sont le plus souvent indispensables.

La splénectomie devra être évoquée devant tout patient présentant une anémie hémolytique chronique, sans oublier bien sûr et en tenant compte du rôle primordial que joue la rate dans la lutte contre les infections bactériennes pendant

la petite enfance, et donc la vaccination anti-pneumococcique ainsi qu'une antibioprofylaxie par la pénicilline doivent de suite être initié dans les cas de splénectomie. La splénectomie n'est cependant pas toujours bénéfique. Certain cas graves de patients d'hémoglobines instables ont été traités par l'hydroxyurée ont présenté une élévation du taux de l'Hémoglobine F et diminution du taux d'Hb instable par le mécanisme de compensation de la mutation de la chaîne beta-globine.

CONCLUSION

Pour conclure, nous devons rappeler que les « Hémoglobines instables » font partie, malgré leur rareté, des anomalies génétiques qui touchent l'hémoglobine et qui peuvent être à l'origine de manifestations et tableaux cliniques de niveau de sévérité différent et nécessitant dans plusieurs cas une prise en charge hospitalière.

Chez nous, au Maroc, on compte des cas sporadiques, mais reste une des régions du monde ayant une prédilection pour l'affection génétique concernant l'hémoglobine, de ce fait, par la localisation géographique du royaume le rendant terrain historique d'échange et de rencontre de peuple du bassin méditerranéen et d'Afrique sub-saharienne, octroyant à sa population une grande diversité ethnique et génétique, d'autre part grâce ou à cause de ses mœurs et sa culture où les mariages consanguins sont tolérés voire encouragés favorisant ainsi l'apparition de familles à risque plus grand de présenter des complications sévères.

Le diagnostic repose sur plusieurs techniques biologiques et chimiques plus ou moins complémentaires les unes aux autres, ainsi l'analyse phénotypique des maladies liées aux hémoglobines instables n'est pas exhaustive et peut s'avérer insuffisante mais si une étude familiale complète a été effectuée, d'où l'importance capitale du diagnostic et de l'analyse génétique qui, seule, permet avec certitude de poser le diagnostic d'hémoglobine instable.

Cependant, l'identification avec précision d'une nouvelle hémoglobine instable ; mutation inconnue jusqu'à ce jour ; requiert des investigations aussi longues que coûteuses, malgré que l'intérêt pratique est discuté et n'est pas toujours évident voire utile surtout en l'absence de tableau clinique.



RÉSUMÉS

RESUME

Titre : les aspects hématologique des hemoglobine instable

Rapporteur : Pr AZLARAB MASRAR

Auteur : Mr. JEBARI Youssef

Mots clés : hémoglobine humain instable-Diagnostic - Corp de Heinz - physiopathologie

Les hémoglobines instables sont des anomalies génétiques de l'hémoglobine, et constituent un groupe de variant rares d'hémoglobines structurellement anormales caractérisées par un défaut de stabilité. Un nombre important d'entre eux montre une instabilité anormale avec tendance à la dénaturation et formation de corps amorphes ou corps de Heinz à l'intérieur du globule rouge. Ces inclusions diminuent la survie des globules rouges en produisant une anémie hémolytique d'intensité variable chez l'hétérozygote, généralement appelée anémie hémolytique à corps de Heinz. En conséquence les patients présentant une hémoglobine instable peuvent avoir des manifestations cliniques telles qu'une anémie hémolytique chronique avec jaunisse, une splénomégalie et parfois une cyanose.

L'objectif poursuivi à travers ce travail est double. Il s'agit d'abord, d'établir une revue des connaissances relatives aux hémoglobines humaines normales, puis le but ultime de ce travail est de rapporter les principaux aspects physiopathologiques moléculaires, diagnostics et thérapeutiques des hémoglobines instables en soulignant l'intérêt du diagnostic génotypique. Les hémoglobines instables peuvent être associées à d'autres anomalies de l'hémoglobine telles que les thalassémies ou entraîner l'apparition d'anémies chroniques sévères transfusion-dépendantes.

ABSTRACT

Title: the hématological aspects of unstable hemoglobin

Author:JEBARI Youssef

Thesis Reporter Pr. AZLARAB MASRAR

Keywords: unstable human hemoglobin- diagnostic - Heinz Body - pathophysiology.

Unstable hemoglobin are a rare group of hemoglobin variants, resulting from genetic abnormalities in hemoglobin leading to structural molecular instability. In this group of variants, several show high instability, a short lifespan which causes hemolysis, and a tendency for denaturation which results in the formation of Heinz bodies in the red blood cell, which progresses to hemolytic anemia. Heinz body.

The association of unstable hemoglobin with hemoglobin pathologies is frequent, and can worsen the clinical picture and lead to severe chronic transfusion-dependent anemia, hence the interest of genetic counseling and education of the population about the risks of consanguineous marriages.

This work aims to constitute a literature review of scientific and medical knowledge relating to human physiological hemoglobins initially, then will address the various physiopathological, diagnostic, molecular and therapeutic principles, and at the same time detail the importance capital of genotypic diagnosis.

ملخص

العنوان: الجوانب الدموية للهِيموجلوبينات غير المستقرة

المؤلف: يوسف الجباري

المقرر: ذ. عز العرب مسرار

كلمات مفتاحية: هيموجلوبينات بشرية غير مستقرة - تشخيصي - جسم - Heinz فيزيولوجيا مرضية .

الهِيموجلوبين غير المستقر عبارة عن مجموعة نادرة من متغيرات الهيموجلوبين الناتجة عن التشوّهات الجينية في الهيموجلوبين مما يؤدي إلى عدم الاستقرار الجزيئي الهيكلي.

في هذه المجموعة من المتغيرات، يظهر العديد من المتغيرات عدم استقرار عالي، وعمر قصير يسبب انحلال الدم، وميل إلى تمسخ مما يؤدي إلى تكوين أجسام هائيز في خلايا الدم الحمراء ، والتي تتطور إلى فقر الدم الانحلالي.

إن ارتباط الهيموجلوبين غير المستقر باعتلال الهيموجلوبين متكرر، ويمكن أن يؤدي إلى تفاقم الصورة السريرية ويؤدي إلى فقر الدم المزمن المعتمد على نقل الدم ، ومن ثم الاهتمام بالإرشاد الجيني وتنقيف السكان حول مخاطر زواج الأقارب.

يهدف هذا العمل إلى تكوين مراجعة أدبية للمعرفة العلمية والطبية المتعلقة بالهِيموجلوبين الفسيولوجي البشري في البداية ، ثم سيتناول المبادئ الفيزيولوجية المرضية والتشخيصية والجزيئية والعلاجية المختلفة ، وفي نفس الوقت بالتفصيل أهمية رأس المال للتشخيص الوراثي.



BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. Paris : s.n. Med Sci. 2004. Vol. 20, pp. 68-72.
- [2]. Grosveld F, Dillon N, Higgs D. « The regulation of human globin gene expression », in the Haemoglobinopathies. Bailliere's editor. 1993.
- [3]. Gale RE, Clegg JB, Huehns ER. Human embryonic haemoglobins Gower 1 and 2. Nature. 1979. Vol. 280, pp. 162-4.
- [4]. M. H. Steinberg. " Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease". Trends Pharmacol Sci. 2006. Vol. 27, (4), pp. 204-10.
- [5]. Atul B. Mehta, A. Victor Hoffbrand. Hématologie. De Boeck Université. 2003. p. 15.
- [6]. Wood WG, Clegg JB, Weatherall DJ. Developmental biology of human hemoglobins. Prog Hematol. 1977. Vol. 10, pp. 43-90.
- [7]. Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC. Hématologie et transfusion. s.l. : Masson, 2001. pp. 42-49.
- [8]. Stamatoyannopoulos G. Molecular and cellular basis of hemoglobin switching. In: Disorders of hemoglobins, genetics, pathophysiology, and clinical management. [éd.] Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, Steinberg ML. New York: Cambridge University Press : s.n., 2000. pp. 131-45.
- [9]. Higgs DR, Wood WG, Jarman AP, Sharpe J, Lida J, Pretorius IM, et al. A major positive regulatory region located far upstream of the human α -globin gene locus. Genes Dev. 1990. Vol. 4, pp. 1588-601.
- [10]. Grosveld F, van Assendelft GB, Greaves DR, Kolias G. Positionindependent, high-level expression of the human β -globin gene in transgenic mice. Cell. 1987. Vol. 51, pp. 975-85.
- [11]. P. S. Frenette and G. F. Atweh. "sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise". J Clin Invest. 2007. Vol. 117, (4), pp. 850-8.
- [12]. Stamatoyannopoulos G, Grosveld F. Hemoglobin switching. The molecular basis of blood diseases. [éd.] Majerus PW, Perlmutter RM,

- Varmus H Stamatoyannopoulos G. Philadelphia : WB Saunders, 2001. pp. 135–82.
- [13]. KAZAZIAN HH & ANTONARAKIS S. Molecular genetics of hemoglobin genes. In: Exploring the genetic mechanisms. [éd.] SINGER M & BERG P. Sausalito, California : s.n., University Science Book. 1997. pp. 301- 336.
- [14]. Dusanter I Mignotte V., Morlé F., Roméo P.H. De la globine à l'hématopoïèse. 11ème conférence hemoglobin switching, hématologie. 1999. Vol. 5, p. 161.
- [15]. Deisseroth A, Nienhuis A, Lawrence J, Giles R, Turner P, Ruddle FH. Chromosomal localization of the human beta-globin structural gene on chromosome 11 in somatic cell hybrids. Proc Natl Acad Sci. 1978. Vol. 75, pp. 1459-1460.
- [16]. Annaix V, Thuillier A. Hématologie: Pharmacie-Biologie- Préparation de l'internat-Enseignement post-universitaire. Tome 3. 2e édition. 2000.
- [17]. G.A. Truskey, F. Yuan, D.F. Katz. Transport Phenomena in Biological Systems. NJ : Paerson Prentice Hill, Upper Saddle River. 2004.
- [18]. Kilmartin JV, Rossi-Bernardi L. Interaction of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates. Physiol Rev. 1973. Vol. 53, pp. 836–89.
- [19]. Chanutin A, Curnish RR. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch Biochem Biophys. 1967. Vol. 121, pp. 96–102.
- [20]. Benesch R, Benesch RE. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. Biochem Biophys Res Commun. 1967. Vol. 26, pp. 162–7.
- [21]. Arnone A. X-ray diffraction study of binding of 2,3-diphosphoglycerate to human deoxyhemoglobin. Nature. 1972. Vol. 237. pp. 146–9.
- [22]. Truffs , Annette (2004-08-07).« Samuel Mitija Rapport ». BMJ. 329(7461) : 353

- [23]. Carrell, R. W. & Lehmann H. (1969) The unstable haemoglobin haemolysis anaemias. *Seminars in hematology*, 6, 116.
- [24]. Simon, S. R., Arndt, D. J. & Konigsberg, W. H. (1969) Structure and functional properties of chemically modified horse hemoglobin. I - Determination of the functional properties. *J. Mol Biol.*, 58, 69.
- [25]. Greer, J. & Perutz, M. F. (1971) Three-dimensional structure of haemoglobin Rainier. *Nature New Biology*, 230, 261.
- [26]. Greer, J. (1971) Three-dimensional structure of abnormal human haemoglobins Kansas and Richmond. *J. Mol. Biol*, 59, 199.
- [27]. Greer, J. (1971) Three-dimensional structure of abnormal human haemoglobins M Hyde Park and M. *Mol. Biol.*, 59, 107.
- [28]. Morimoto, H. Lehmann, H. & Perutz, M. F. (1971) Molecular pathology of human haemoglobin: stereochemical interpretation of abnormal oxygen affinities. *Nature*, 232, 408.
- [29] Bardakdjian-M J , Dhondt JL, Ducrocq R, Galacteros F, Guyard A, Huchet FX Lahary A, Lena-Russo D, Maboudou P, North ML, Prehu C, Soummer AM, VERSCHELEDE M , wajcman H. bonnes pratique de l'étude de l'hémoglobine .ANN biol clin 2003,61 :401-9
- [30] Zandecki M., Geneviève F. Hémogramme: valeur, de, référence. http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/page2g.html
- [31] Bardakdjian-Michau J., Dhondt J.-L., Ducrocq R., Galactéros F., Guyard A., Huchet F.-X., Lahary A., Lena-Russo D., Maboudou P., North M.-L., Prehu C., Soummer A.-M., Verschelde M., Wajcman H. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Annales de Biologie Clinique* (2003), 61: p. 401-9.
- [32] http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgifiche?p_code_nabm=1120&p-date-jo-arrete=%25&p-menu=FICHE&p-site=AMELI (2011).
- [33] Kaddari-Himeur F., Couprie N., Ducrocq R., Préhu C., Francina A., Cailliez M., Rivière-Albinet H., Cartier B., Couaillac J.-P., Gibaud C., Poulin G., Szymanowicz A. Groupe de travail CNBH, Laboratoire de

Biochimie, CH de Saint-Denis. Recommandations pour le diagnostic des anomalies de l'hémoglobine en pratique quotidienne.

- [34] Isabelle Vinatier, Biologiste Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine - laboratoire CERBA / Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. 2eme edition. Oxford : Blackwell Publishing, 2006.
- [35] Pr GOOSSENS Dora BACHIR et Josiane BARDAKDJIAN-MICHAU BONNES PRATIQUES DE L'ETUDE DE L'HEMOGLOBINE Groupe de travail hémoglobinopathies Laboratoire de Biochimie Centre de la drépanocytose / 2003.
- [36]. May A, Huehns ER. The oxygen affinity of haemoglobin Hammersmith. 1975. Vol. 30, (2), pp. 185-95.
- [37]. Wajcman H, Galacteros F. The unstable hemoglobins : Some genetic aspects. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2002. Vol. 5, (3), pp. 3-10.
- [38]. Stratta O, Capaldi A, Rege Cambrin G, Cravetto C, Furlani C, Bertello PD, Izzo P, Izzo P, Massa E, Ricco G. A new case of Hb Torino found in a Lebanese woman. *Panminerva Med*. 1983. Vol. 24, (3), pp. 227-30.
- [39]. Feliu-Torres A, Eberle SE, Bragos IM, Sciuccati G, Ojeda MJ, et al. Hb SSan Martin: a new sickling hemoglobin with two amino acid substitutions [beta6(A3) Glu → Val ; beta105 (G7) Leu → Pro] in an Argentinean family. *Hemoglobin*. 2010. Vol. 34, (5), pp. 500-4.
- [40]. Brennan SO, Shaw JG, George PM, Huisman TH. Post translational modification of beta 141 Leu associated with the beta 75(E19)Leu-->Pro mutation in Hb Atlanta. *Hemoglobin*. 1993. Vol. 17, (1), pp. 1-7
- [41]. Prehu C, Mazurier E, Riou J, Kister J, Prome D, Richelme-David S, Al Jassem L, et al. A new unstable alpha2-globin gene variant: Hb Chartres [alpha33(B14)Phe--> Ser]. *Hemoglobin*. 2003. Vol. 27, (2), pp. 111-5.
- [42]. Bernadette F. Rodak, George A. Fritsma, Kathryn Doig. *Hematology: clinical principles and applications*. 3e édition . s.l. : Elsevier Health Sciences, 2007. p. 336. ISBN: 13:978-1-4160-3006-5.

- [43] Hematology: clinical principles and applications. 3e édition. s.l.: Elsevier Health Sciences. 2007. p. 348. ISBN: 13:978-1-4160-3006-5.
- [44]. Beutler E. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Williams hematology. [éd.] Beutler E, Kaushansky K, et al. Lichtman MA. 7e édition. 2006. pp. 667-700.
- [45]. Belinda Giardine et al. HbVar Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations. Human mutation Database in Brief. 2007.
- [46]. (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu/html>). HbVar : A Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations.
- [47]. M. Oliver, F. Simon, F. de Monbrison, A.H. Beavogui, B. Pradines, C. Ragot, J.L. Moalic, C. Rapp, S. Picot. Médecine et maladies infectieuses. 2008. Vol. 38, pp. 169–179.
- [48]. Bernadette F. Rodak, George A. Fritsma, Kathryn Doig. Hematology: clinical principles and applications/ Erythrocyte disorders: Unstable hemoglobin variants. 3e édition. s.l. : Saunders Elsevier Health Sciences, 2007. p. 348. ISBN-13: 978-1-4160-3006-5.
- [49]. Chang YH, Hur M, Lee DS, Park SS, Kim BK, Park S, Ohba Y, Hattori Y, Cho HI. The first case of Hb Köln [b98(FG5) Val → Met] in Korea. 23, 1999, Hemoglobin, Vol. 3. pp. 287-289.
- [50]. Chang J-G, Yang T-Y, Perng L-I, Wang J-C, Tsan K-W. Hb Köln [b98(FG5) Val → Met] : the first case found in a Chinese family. Hemoglobin. 1998. Vol. 22, (5 & 6), pp. 535-536.
- [51]. SCHIAVETO, Emanuele C. et al. Hemoglobina Köln diagnosticada em programa de triagem neonatal em São José do Rio Preto, SP. Rev. Bras. Hematol. 2002. Vol. 24, (1), pp. 41-44.
- [52]. Silvia J Eandi Eberle et al. Severe hemolytic anemia due to hemoglobin Hammersmith. Arch. Argent. Pediatr. 2009. Vol. 107, (4), pp. 347-349 .
- [53]. Darbellay R., Mach-Pascual S., Rose K., Graf J., Beris P. Haemoglobin Tunis-Bizerte: a new alpha 1 globin 129 Leu → Pro unstable variant with thalassaemic phenotype. Br. J. Haematol. 1995. Vol. 90, pp. 71-76 .

- [54]. Lacan P, Aubry M, Francina A, Couprie N, Dementhon L, Becchi M. Characterization of Hb Djelfa [β 98(FG5) Val \rightarrow Ala] by DNA sequencing in a French Caucasian family. *Hemoglobin*. 1999. Vol. 23, (1), pp. 73-7.
- [55]. Lacan P, Becchi M, Zanella-Cleon I, Aubry M, French M, Couprie N, Francina A. Two new beta-chain variants: Hb Tripoli [β 26(B8)Glu \rightarrow Ala] and Hb Tizi-Ouzou [β 29(B11)Gly \rightarrow Ser]. *Hemoglobin*. 2004. Vol. 28, 3, pp. 205-12.
- [56]. Wajcman H, Drupt F, Henthorn JS, Kister J, Prehu C, Riou J, Promé D, Galactéros F. Two new variants with the same substitution at position β 122:
Hb Bushey [β 122(GH5) Phe \rightarrow Leu] and Hb Casablanca [β 65(E9) Lys \rightarrow Met; β 122(GH5) Phe \rightarrow Leu]. *Hemoglobin*. May 2000. Vol. 24, (2), pp. 125-32.
- [57]. North ML, Duwig I, Riou J, Prome D, Yapo AP, Kister J, Bardakdjian Michau J, Cazenave JP, Wajcman H. Hb Tsukumi [β 117(G19) His \rightarrow Tyr] found in a Moroccan woman. *Hemoglobin*. 2001, Vol. 25, (1), pp. 107-10. .
- [58]. B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen. Hémoglobines anormales rares. Hémoglobines instables : Physiopathologie. EMC-Hématologie. Elsevier. 2004. Vol. 1, pp. 108.
- [59]. Carver MF, Huisman TH. International Hemoglobin Information Center variant list. *Hemoglobin*. Aug. 1996. Vol. 20. (3), pp. 213-312.
- [60]. Huang Yue, Poyart Claude. Interaction hème-protéine: discrimination du rôle de l'histidine proximale dans la fonction de l'hémoglobine. s.l. : Université de Paris. Travaux Universitaires - Thèse nouveau doctorat. 92 PA11 2071. p.149. 1992.
- [61]. Rees DC, Rochette J. A novel post translational mechanism converts methionine to aspartate in Hemoglobin Bristol (β 67 [E11] Val-Met \rightarrow Asp). *Blood*. 1996, Vol. 88, pp. 341-348.
- [62]. Robert L. Nussbaum, Roderick R. Mc Innes, Huntington F. Willard, Margaret Wilson Thompson. *Thompson and Thompson genetics in*

medicine. [éd.] Alexandra Stibbe. 6e édition. s.l. : SAUNDER ELSEVEIR. 2004. p. 191. ISBN: 0 7 2160 244 4.

- [63]. Beuzard Y, Courvalin J, Solal M, Garel M, Rosa J, Brizard C, et al. Structural studies of hemoglobin Saint Etienne beta92 (F8) his →GLN: a new abnormal hemoglobin with beta chains. FEBS Lett. 1972. Vol. 27, pp. 76–80. [64]. Weinstein B. I, Plaseska-Karanfilska D, E fremov G. D. Hb Saint Etienne or Hb Istanbul (beta-92(F8)his-to-gln) found in an Argentinean (sic) family. Hemoglobin. 2000. Vol. 24, pp. 149-152.
- [65]. Aguinaga MP, Wright CJ, Roa PD, Terrell F, Turner EA, Houston M. Molecular diagnosis and characterization of Hb Zurich [beta63(E7) His → Arg] carriers in a Kentucky family. Hemoglobin. March 1998. Vol. 22 , (5-6), pp. 509-15 .
- [66]. Giacometti GM, Brunori M, Antonini E, Di Iorio EE, Winterhalter KH. The reaction of Hemoglobin Zurich with oxygen and carbon monoxide. J Biol Chem. 1980. Vol. 255, pp. 6160-6165.
- [67]. Solal MC, Labie D. A new case of hemoglobin Genova $\alpha_2 \beta_2$ 28(B10) Leu leads to Pro. Further studies on the mechanism of instability and defective synthesis. Biochim Biophys Acta. 1973. Vol. 295, (1), pp. 67-76.
- [68]. David L. Rimoin, J. Michael Connor, Reed E. Pyeritz, Bruce R. Korf, [éd.]. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5e édition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2006. p. 1651. Vol. 2. ISBN: 13:978-0-443-06870-6.
- [69]. Donald Voet, Judith G. Voet, Guy Rousseau. Biochimie (Hémoglobine : fonction d'une protéine dans un microsome). 2e édition. s.l. : Chapitre 10. De Boeck Université. 2005. p. 340.
- [70]. Dacie J, Shinton N, Gaffney P, Carell R, Lehmann H. Hb Hammer smith (b42 (CD1) Phe → Ser). Nature . 1967. Vol. 276, pp. 663–5.
- [71]. COLEMAN MB, STEINBERG MH, ADAMS JG. Hemoglobin Terre Haute arginine β 106. J Biol Chem. 1991. Vol. 266, pp. 5798-5800.

- [72]. Vetter B, Vetter B, Neu-Yilik G, Kohne E, Arnold R, Sinha P, Gaedicke G, Ivancevic V, Kulozik AE. Dominant β -thalassaemia: a highly unstable haemoglobin is caused by a novel 6 bp deletion of the β -globin gene. [éd.] Oxford, ROYAUME-UNI Blackwell. British journal of haematology. 2000. Vol. 108, (1), pp. 176-181.
- [73]. LABIE D. Une forme de β -thalassémie avec inclusions cellulaires, à transmission dominante. Médecine-Sciences. 1991. Vol. 7, pp. 388-390.
- [74]. E fremov GD. Dominantly Inherited beta-Thalassemia. Hemoglobin. 2007. Vol. 31, (2), pp. 193-207.
- [75]. Galacteros F, Loukopoulos D, Fessas P, Kister J, Arous N, Bohn B, et al. Hemoglobin Köln occurring in association with a beta zero thalassemia: hematologic and functional consequences. Blood. 1989. Vol. 74, pp. 496–500.
- [76]. Winterbourne C, Carell R. Characterization of Heinz bodies in instable haemoglobin haemolytic anaemia. Nature. 1972. Vol. 240, pp. 150– 4.
- [77]. Rachmilewitz E. Denaturation of the normal and abnormal hemoglobin molecule. Semin Hematol. 1974. Vol. 11, pp. 441–52.
- [78]. CHRISTINE C. WINTERBOURN and R. W. CARRELL. Studies of Hemoglobin Denaturation and Heinz Body Formation in the Unstable Hemoglobins. September. The Journal of Clinical Investigation. 1974. Vol. 54 , pp. 678-689.
- [79]. Bain Barbara J. Haemoglobinopathy Diagnosis. 2e édition. s.l. : Blackwell Publishing. 2005. pp. 220-314. ISBN: 13: 9-7814-0513-516-0.
- [80]. Bunn HF. Human hemoglobins : sickle hemoglobin and other mutants. In : The molecular basis of blood diseases. [éd.] Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H Stamatoyannopoulos G. 3e édition. 2001. pp. 227-74.
- [81]. P. Aguilar-Martinez. Exploration de la pathologie Erythrocytaire. Module de base 1 : Hématologie. Octobre 2004. p. 7.

- [82]. Bender J, Reilly M, Asakura T. Molecular stability and function of hemoglobins Hasharon (alpha(2)47 [CD5] Asp → His beta 2) and Hasharon (alpha(2)47 [CD5] Asp → His delta 2). *Hemoglobin*. 1984. Vol. 8, pp. 61–73.
- [83]. Carrell RW, Kay R. A simple method for the detection of unstable hemoglobins. *Br J Haematol*. 1972. Vol. 23, pp. 615-9.
- [84]. V. Siguret, J.-P. Andreux. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. *Annales de Biologie Clinique*. Mars - Avril 1997. Vol. 55, (2), pp. 103-12.
- [85]. Nicole COUPRIE. *Les Hémoglobinopathies*. [éd.] Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée. Formation Continue. 2000.
- [86]. J. Bardakdjian-Michau, J.-L. Dhondt, R. Ducrocq³, F. Galactéros¹, et al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin. Revue générale*. juillet-août 2003, Vol. 61, (4), p. 405.
- [87]. Wajcman H, Galacteros F. Abnormal hemoglobin with high oxygen affinity and erythrocytes. *Hematol Cell Therapy*. 1996. Vol. 38, pp. 305-12.
- [88]. Patricia Aguilar Martinez. Diagnostic d'une hémoglobine instables. Recherche du corps de Heinz. *Congrès Tuniso-Français*. Tunis : s.n., 6-7 Sept, 2007.
- [89]. Robert I. Handin, Samuel E. Lux, Thomas P. Stossel. *Blood: principles and practice of hematology*. 2e édition. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 17. Vol. 1. ISBN: 0-7817-1993-3.
- [90]. B. Gulbis, F. Cotton, F. Vertongen. Hémoglobines anormales rares. Examen hématologique et corps de Heinz. *EMC-Hématologie* . 2004. Vol. 1, p. 110.
- [91]. Belinda Giardine, Sjozef van Baal, Polynikiis Kaimakis, Cathy Riemer, et al. HbVar Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations : 2007 Update. *Human Mutation Database in Brief*. 2007. p. 6.

- [92]. Patricia Aguilar Martinez. Diagnostic d'une hémoglobine instable. Diagnostic moléculaire. Congrès Tuniso-français. Tunis : s.n., 6-7 Sept. 2007.
- [93]. Supaporn Kradtap Hartwella, Boonraksa Srisawanga, Prachya Kongtawelertb. Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. [éd.] Kate Grudpana Gary D. Christianc. Talanta, 15 March, 2005. Vol. 65, pp. 1149-1161.
- [94]. Nedjma Ameziane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril. Principes de biologie moléculaire en biologie clinique : Principale technique de détéctions des mutations. [éd.] Dragos Bobu. Paris : Elsevier Masson SAS. 2005. p. 312. ISBN: 2-84299-685-2.
- [95]. Nejma Ameziane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril . Principe des biologie moléculaire en biologie clinique : Les Techniques de séquençage de l'ADN. [éd.] Dragos Bobu. Paris : Elsevier Masson SAS. 2005. p. 409-410. ISBN: 2- 84299-685-2.
- [96]. D. Labie, J. Elionn. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2. 2005. p. 222.
- [97]. Martinez, Patricia Aguilar. Diagnostic d'une hémoglobine instable. Diagnostic différentiel. Tunisie : s.n. Congrès Tuniso-français. 6-7 Sept. 2007.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 134

سنة: 2021

الجوانب الدموية لهيموجلوبينات غير المستقرة

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد : يوسف الجباري

المزاداد في 1 يناير 1992 بالقصر الكبير

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: هيموجلوبينات بشرية غير مستقرة - تشخيصي - جسم - Heinz فيزيولوجيا مرضية .

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

السيد أناس الجعيدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي