



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

Année 2018

Thèse N° 116

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2018

PAR

Mme : Zahra OUAATOU

Née le 28 Mai 1991 à kelaa M'gouna

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES : Frottis sanguin, Hémoglobinopathies, Electrophorèse de l'hémoglobine.

JURY

Mr.	M. CHAKOUR		PRESIDENT
	Professeur d'hématologie biologique		
Mr.	M. AIT AMEUR		RAPPORTEUR
	Professeur agrégé d'hématologie biologique		
Mme.	S. CHELLAK	}	JUGES
	Professeur de biochimie-chimie		
Mr.	A. BOUKHIRA		
	Professeur de biochimie-chimie		
Mr.	I. TAZI		
	Professeur agrégé d'hématologie clinique		



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

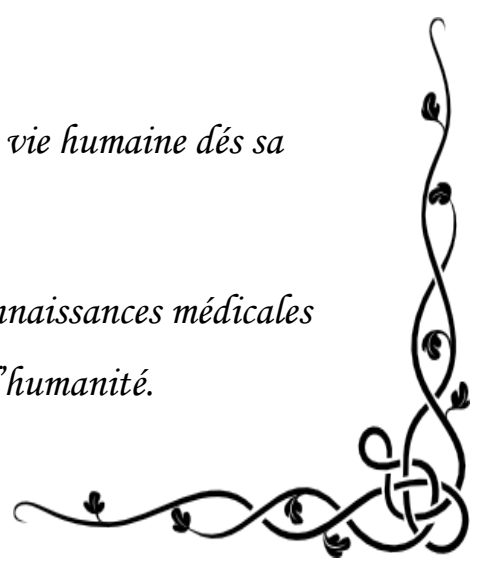
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

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

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-reanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgiepédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologiebiologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologiemédicale	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anésthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo-ptisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 



*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A mes très chers parents

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect, mon grand amour et toute ma gratitude pour les immenses sacrifices que vous avez consenti. Vous m'avez donné toute l'attention et tout l'amour qu'un être puisse espérer. Sans votre présence et vos encouragements, je ne serai pas devenue ce que je suis. Vos prières et vos conseils m'ont toujours accompagné et ont éclairé mon chemin. Aucun de mes mots ne saurait exprimer l'ampleur de ma reconnaissance et mon amour. Ce modeste travail qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Puisse le tout puissant vous accorder meilleure santé et longue vie. Je vous aime beaucoup !

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَّبَّنِي إِصْفِيرَا

سورة الاسراء 24



A mes chères sœurs et mes chers frères

Trouvez en ce travail le témoignage de mon amour et ma reconnaissance pour votre sympathie. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Que dieu vous apporte bonheur, prospérité et beaucoup de réussite.

A La mémoire de mes grands-parents maternels et paternels

Je sais que si vous étiez parmi nous, vous aurez été heureux et fiers. Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mon cher époux

En gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Que ce travail puisse t'exprimer mon profond amour.

A Mes très chers amis

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.

*A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.
Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*



REMERCIEMENTS



A notre Maître et rapporteur de thèse professeur M. AIT AMEUR

Professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait En acceptant de nous confier ce travail. Vous m'avez inspiré ce sujet. Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie Tout au long de l'élaboration de ce travail que vous avez guidé par vos précieux conseils. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre gratitude. Puisse Dieu, tout puissant vous accorde longue vie, santé et bonheur.

A notre maître et président de thèse professeur M. CHAKOUR

Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant Aimablement la présidence de notre jury. Un grand merci pour la qualité de votre enseignement. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration. Nous vous remercions pour votre accueil chaleureux au sein de votre service. Veuillez accepter ce travail, et y trouver, cher maître, L'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse professeur CHELLAK Salih

Professeur de l'enseignement supérieur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury. L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail, cher maître, l'expression de mon estime et de ma considération

*A notre maître et juge de thèse professeur BOUKHIRA Abderrahman Professeur
de l'enseignement supérieur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

*Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté
aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous
exprimer ma profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse professeur M.I. TAZI Professeur agrégé
d'Hématologie au CHU Mohammed VI Marrakech*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande Amabilité de siéger parmi
notre jury de thèse. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées.
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères Remerciements et toute
la reconnaissance que nous vous témoignons.*



LISTE DES ABREVIATIONS



A/C	: Hétérozygote AC.
A/O	: Hétérozygote A/O–Arabe.
A/S	: <i>drépanocytose</i> hétérozygote.
C/C	: Homozygote C.
CVO	: Crise Vaso Occlusive.
EDTA	: Éthylène Diamine Tétracétique.
F	: Femme
GR	: Globule Rouge.
H	: Homme
Hb	: Hémoglobine.
HbA	: Hémoglobine Adulte.
HbF	: Hémoglobine Fœtale.
HbP	: Hémoglobinopathie.
HMA	: Hôpital Militaire Avicenne.
HPLC	: Chromatographie Liquide à Haute Performance.
LDH	: Lactate déshydrogénase.
MGG	: May–Grünwald Giemsa.
NFS	: Numération de la Formule Sanguine.

NO	: Monoxyde d'azote.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
P	: Plasmodium.
PCR	: <i>Polymérase Chain Réaction.</i>
RET	: Réticulocyte.
S/C	: La double hétérozygotie SC.
Sd	: Syndrome
SMG	: Splénomégalie.
S/S	: <i>Drépanocytose homozygote.</i>
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
Thal	: Thalassémie.
VGM	: Volume Globulaire Moyen.



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients	5
1. Type et population d'étude	5
2. Lieu et période d'étude	5
3. Critères d'inclusion et critères d'exclusion	5
II. Méthodes	6
1. Collecte des données	6
2. Circonstances d'étude de l'hémoglobine	6
3. Recommandations pré-analytiques	7
4. Méthodes d'analyse	8
5. Méthodes d'analyse et traitement des données	21
RESULTATS	22
I. Aspects épidémiologiques et cliniques des hémoglobinopathies	23
1. Répartition des hémoglobinopathies	23
II. Aspects biologiques	36
1. Le trait β thalassémique	36
2. La drépanocytose	41
3. L'hémoglobinopathie C	45
4. Hémoglobinopathie O-Arabe	48
DISCUSSION	50
I. Rappel	52
1. Les hémoglobines	52
2. Les hémoglobinopathies	58
II. Discussion des résultats	92
1. Aspects épidémiologiques et cliniques des hémoglobinopathies	92
2. Aspects biologiques	111
RECOMMANDATIONS	128
CONCLUSION	130
ANNEXES	132
RESUMES	137
BIBLIOGRAPHIE	144



INTRODUCTION



Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Les hémoglobinopathies ou hémoglobinoses regroupent l'ensemble des pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine. Ce sont des affections héréditaires à transmission autosomique récessive, reconnues comme étant un important problème de santé publique dans le monde. On estime que près de 7% de la population mondiale serait porteuse d'un gène de l'hémoglobine potentiellement pathologique [1].

La répartition géographique des hémoglobinopathies était historiquement limitée à certaines régions du globe (en Afrique et en Asie principalement), ces affections se sont ensuite rapidement étendues aux pays occidentaux en raison des différents flux migratoires observés ces dernières décennies [2].

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies n'est pas connue de façon exacte, l'OMS estime le taux des personnes touchées à près de 6,5% [2].

Il faut distinguer deux grands groupes d'anomalies de l'Hémoglobine (Hb) :

- soit des anomalies qualitatives de l'Hb, lorsqu'il y a production d'une chaîne de globine anormale. Les plus fréquentes sont l'HbS, l'HbC et l'HbE.
- soit des anomalies quantitatives (thalassémies) lorsqu'il y a un déficit partiel ou complet de la production de β -globine (β -thalassémies) ou d' α -globine (α -thalassémies), sans altération de la protéine. Ces différentes anomalies peuvent être associées [3].

Un diagnostic précoce de certaines de ces anomalies permet une prise en charge précoce et une amélioration considérable de la qualité de vie des patients.

L'étude de la morphologie érythrocytaire sur le frottis sanguin permet souvent d'orienter le diagnostic dans les pathologies constitutionnelles du globule rouge, et les examens complémentaires nécessaires qui conduiront au diagnostic précis.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Différentes techniques d'étude de l'Hb ont été développées, telles que l'électrophorèse de l'hémoglobine et la chromatographie liquide de haute performance qui a contribué à l'identification plus rapide d'un grand nombre de variants de l'Hb et à une quantification plus précise de l'hémoglobine A₂ et F, nécessaire pour établir une orientation diagnostique [4].

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Dégager l'intérêt du frottis sanguin dans l'orientation diagnostique des maladies de l'hémoglobine.
- Sensibiliser les praticiens biologistes ou cliniciens sur l'importance d'une bonne interprétation de la NFS et de demander un frottis sanguin si nécessaire.

*PATIENTS ET
MÉTHODES*

I. Patients

1. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les sujets atteints d'une hémoglobinopathie.

2. Lieu et période d'étude

Cette étude a été menée au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 5 ans allant de juin 2012 au juin 2017.

3. Critères d'inclusion et critères d'exclusion

a) Critères d'inclusion

Cette étude a impliqué tous les sujets dont le diagnostic de l'hémoglobinopathie a été confirmé par l'électrophorèse de l'Hb au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

b) Critères d'exclusion

Ils sont exclus dans cette étude :

- Les sujets diagnostiqués en dehors de notre période d'étude ;
- Les sujets dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par l'électrophorèse de l'Hb ;
- Les sujets dont le diagnostic par électrophorèse a été fait en dehors du laboratoire de biochimie de l'HMA.

II. Méthodes

1. Collecte des données

a) Source de collecte des données

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée ;
- Des fiches de bilans ;
- Du contact direct avec les patients par téléphone.

b) Fiche d'exploitation (voir annexe 1)

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, à savoir: l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe et l'origine ;
- Les caractéristiques cliniques et biologiques au moment du diagnostic.

2. Circonstances d'étude de l'hémoglobine

Plusieurs situations peuvent conduire à la recherche d'une anomalie de l'Hb, dont :

- ✓ Le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques :
 - Signes d'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, souffle cardiaque) ;
 - Les consultations prénatales chez la femme enceinte d'ethnie « à risque » (Afrique, bassin méditerranéen, Asie, Antilles) avec étude de l'hémoglobine également chez le conjoint si nécessaire ;
 - L'enquête familiale suite à la découverte d'une hémoglobinopathie chez un proche.
- ✓ Le diagnostic étiologique d'anomalies biologiques :

- Anomalie de l'hémogramme (anémie, microcytose, pseudopolyglobulie) et/ou du frottis sanguin (hématies cibles, drépanocytes, poikilocytose) ;
- Signes d'hémolyse (bilirubine libre augmentée, haptoglobine effondrée) ;
- Découverte d'une fraction hémoglobinique anormale au cours d'une exploration électrophorétique ou chromatographique chez des patients explorés pour des raisons hématologiques, génétiques ou métaboliques (Hémoglobine A glyquée « HbA1c »,...) [5,6].

3. Recommandations pré-analytiques

➤ Prélèvement

Pour chacun des patients inclus dans la présente étude, les prélèvements sanguins utilisés sont des échantillons de sang total recueillis sur EDTA.

L'identification du patient est mentionnée sur les tubes. On dénombre au total :

- Deux tubes EDTA (bouchon violet) : le premier est adressé au service d'hématologie pour hémogramme et étude du frottis sanguin ; le deuxième est utilisé au laboratoire de biochimie pour explorations biochimiques et étude de l'hémoglobine (électrophorèse capillaire, analyse chromatographique).
- Un tube sec (bouchon rouge) : pour le bilan martial, LDH, bilirubine, haptoglobine lorsque ces examens ont été réalisés.

A la température de +4°C, l'échantillon de sang total se conserve au maximum 8 jours, il ne faut pas congeler l'échantillon mais l'analyser le plus rapidement possible. La date de prélèvement, l'identification du patient et sa date de naissance sont à mentionner sur les tubes. En cas de recherche d'une hémoglobinopathie par instabilité, l'échantillon est à traiter dans les 2 à 3 heures qui suivent le prélèvement. Tout prélèvement doit impérativement être accompagné de la feuille de demande d'examens avec les renseignements indispensables [7].

Par ailleurs, l'étude des hémoglobines doit se faire à distance (3 à 4 mois) de toute transfusion et en l'absence de carence martiale de préférence [8].

4. Méthodes d'analyse

a) Méthode hématologique

Avant toute recherche d'anomalie de l'Hb, un bilan biologique relativement complet doit être réalisé. Il comprend les paramètres suivants :

a.1 Hémogramme :

L'hémogramme ou NFS (Numération Formule Sanguine) consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines (leucocytes, hématies et plaquettes sanguines) et renseigne sur le taux des réticulocytes. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il se fait à distance de toute transfusion [9].

a.2 Le frottis sanguin :

Malgré le perfectionnement des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin au microscope reste indispensable lorsque les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales, ou demandent une confirmation. Il apporte alors des informations que l'analyseur d'hématologie seul ne peut pas fournir, permettant dans nombre de cas la validation technique du résultat [10].

Indication du frottis sanguin [11]

Un frottis sanguin est souvent demandé par le clinicien traitant en raison d'une suspicion clinique ou au moins fréquemment initié par le laboratoire. Ce dernier peut réaliser un frottis sanguin en se basant sur des résultats anormaux d'une NFS ou d'informations cliniques, où le diagnostic peut être soutenu par un frottis sanguin.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Les indications cliniques communes pour l'analyse du frottis sanguin comprennent :

- Une cytopénie inexpliquée : anémie, leucopénie ou thrombocytopénie ;
- Leucocytose inexpliquée, lymphocytose ou monocytose ;
- Ictère inexpliqué ou hémolyse ;
- Les signes d'anémie hémolytique congénitale tels que la splénomégalie, l'ictère ou les douleurs osseuses ;
- Suspicion de maladie myéloproliférative chronique ou aiguë, par ex. la leucémie myéloïde chronique ;
- Insuffisance soupçonnée d'organe telle que la maladie rénale, l'insuffisance hépatique, caractéristiques du syndrome d'hyperviscosité comme dans les para-protéïnémies ;
- L'hyperleucocytose leucémique ;
- La polycythémie, septicémie bactérienne sévère et infections parasitaires ;
- Tumeurs malignes avec atteinte possible de la moelle osseuse ;
- Suspicion de maladies lymphoprolifératives chroniques telles que la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes ;
- Evaluation de la réponse thérapeutique chez les patients atteints d'une hémopathie.

Identification du frottis sanguin

Le frottis sanguin doit, au moins, porter une double identification, c'est à dire : nom et prénom du patient et numéro d'identification personnalisé. De plus, la date devrait être inscrite sur chaque frottis.

Délais pour confectionner un frottis [12]

Idéalement, pour un échantillon de sang avec EDTA, le frottis sanguin devrait être confectionné dans l'heure suivante le prélèvement. Cependant, un frottis sanguin de qualité acceptable peut être confectionné dans les délais suivants :

- ❖ Pour un échantillon capillaire, dans un tube à micro-prélèvement contenant de l'EDTA, confectionner le frottis idéalement de moins de 3 heures après le prélèvement, deux frottis sanguins devraient être confectionnés directement à partir du site de ponction capillaire. Ceci élimine toute distorsion ou interférence due à l'anticoagulant.
- ❖ Pour un échantillon veineux avec EDTA, confectionner le frottis dans un délai de moins de 3 heures. Ne réfrigérer pas le spécimen avant la confection du frottis.

Confection du frottis sanguin

La confection du frottis sanguin, qui consiste à étaler une goutte de sang sur une lame de verre, peut être effectuée manuellement ou mécaniquement à l'aide d'appareils automatiques et semi-automatiques [12].

Réactifs [13] :

Il est recommandé de n'utiliser que des produits certifiés par leurs Colour Index (CI) et le numéro de référence unique de la base de données CAS (Chemical Abstract Service).

Si une technique utilisant deux colorants est choisie (de type Wright, Wright-Giemsa ou Giemsa seul), il est recommandé de n'utiliser que des solutions-mères alcooliques contenant les produits certifiés suivants :

- **azur B** CI 52010, CAS N° 531-55-5, de formule chimique $C_{15}H_{16}ClN_3S$.
- **éosine Y**, CI 52010, CAS N° 72-87-1, de formule chimique $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$.

Mode opératoire :

- **Préparation du frottis sanguin :**

On dépose une petite goutte de sang de deux millimètres de diamètre environ à un centimètre à l'une des extrémités d'une lame propre posée horizontalement sur un plan dur. Puis, on place le bord de la lame rodée ou de la lamelle sur la lame et on fait glisser celle-ci jusqu'à ce qu'elle entre au contact avec la goutte, en maintenant un angle de 45° (Figure 1). La goutte s'étale le long de l'arête par capillarité. Puis, on pousse dans un mouvement uniforme vers l'autre extrémité de la lame sans atteindre celle-ci. Il ne faut pas oublier de noter l'identité du patient (N°) avec un crayon sur la tête du frottis.

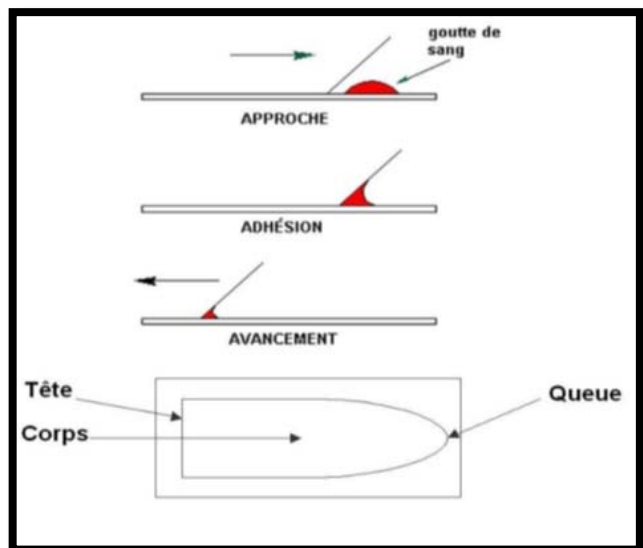
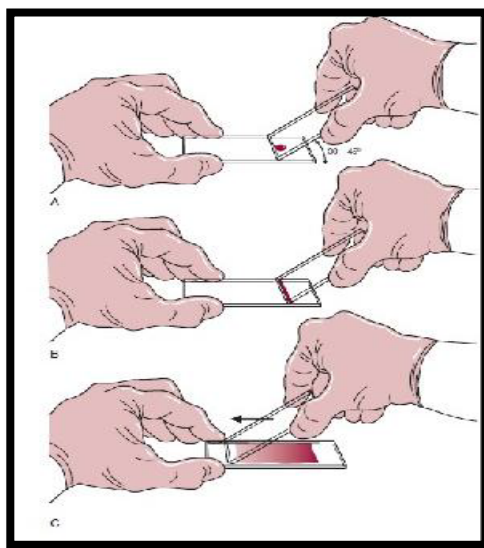


Figure 1 Schéma de la procédure de réalisation d'un frottis [12]

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Un frottis de qualité doit respecter les critères suivants (Figure 2,3) :

- Il doit posséder une tête, un corps et une queue en empreinte de pouce ;
 - Il ne doit être ni trop mince (pauvre en éléments), ni trop épais (éléments rétractés non identifiables) et régulier avec des bords parallèles à la lame mais distants d'eux avec une extrémité arrondie ;
 - Il ne doit atteindre ni les bords, ni les extrémités de la lame (les éléments les plus volumineux seront perdus) ;
 - Il doit être correctement séché (sinon présence d'artefacts, hématies crénelées) ;
 - Il ne doit pas présenter de stries (étaleur mal rodé) ou des trous (lame mal dégraissée)
- [12].

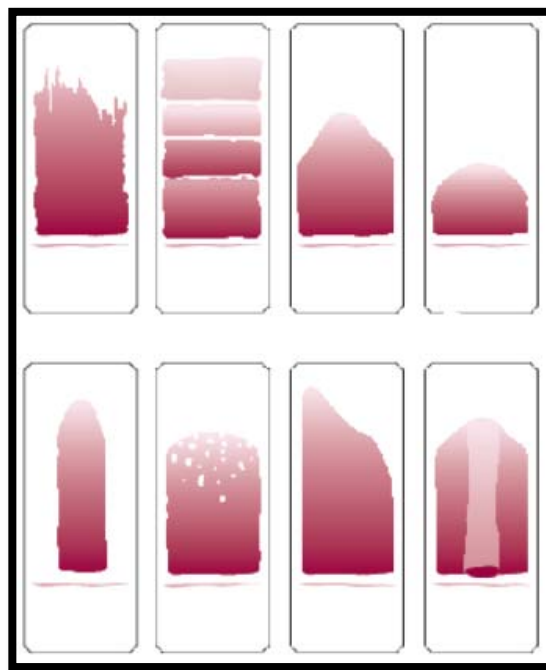


Figure 2 : Exemples de frottis non acceptés, associés aux erreurs de réalisation les plus communes.

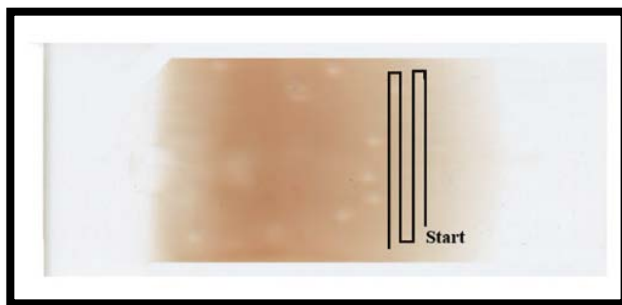


Figure 3 : Exemple du frottis sanguin correctement réalisé. Le "bord à plumes" situé vers la droite est l'endroit où la revue morphologique devrait commencer suivant un modèle systématique comme indiqué par les lignes [12]

- **Coloration du frottis [13]**

Étapes pré-analytiques : Séchage rapide et fixation au méthanol absolu.

Les frottis ou les appositions en couche mince doivent être séchés immédiatement après leur réalisation par agitation à l'air, sèche-cheveux sur position froide ou ventilation sous hotte chimique les frottis ou les appositions doivent être fixés après séchage pendant 3 à 10 min dans le méthanol absolu ou le May-Grünwald pur en solution alcoolique.

Exemple de procédé opératoire en méthode manuelle (le bac à coloration est recommandé)

Premier temps: May-Grünwald pur (fixation)

On verse le nombre de gouttes (ou le volume correspondant en ml) de May-Grünwald nécessaire pour que les frottis/appositions soient entièrement couverts : 3 à 10 min.

Deuxième temps : coloration de May-Grünwald

On ajoute autant d'eau tamponnée à pH 6,8 (v/v) que de May-Grünwald : 3 à 5 min.

Troisième temps : coloration de Giemsa

On élimine le May-Grünwald dilué et, sans laver, on passe les lames dans la solution de Giemsa durée de la coloration : 10 à 30 min.

Les frottis sont ensuite lavés sous un fort courant d'eau (1 à 2 minutes), ensuite séchés.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Il est recommandé d'utiliser une eau tamponnée : tampon de pH optimal 6,8.

Préparation extemporanée de la coloration de Giemsa 30 ml d'eau tamponnée ainsi que 15 gouttes de Giemsa (ou Giemsa à 10% dans le tampon).

Frottis si possible à la face inférieure pour éviter des précipités sur les lames.

Exemple de protocole MGG en automate (avec le VWR Automatic stainer Mirastainer® II)

May-Grünwald pur (ou fixation par le méthanol absolu) : 3 min.

May-Grünwald dilué (v/v) dans l'eau tamponnée pH 6,8 : 3 min.

Giemsa au 10e dans l'eau tamponnée pH 6,8 : 2×10 min.

Rinçage (tampon pH 6,8 ou eau distillée) : 5 min.

Séchage et montage des lames.

Etude du frottis sanguin :

Le frottis est d'abord examiné à faible grossissement (X100 ou X200) dans sa totalité pour vérifier la qualité de l'étalement, de la coloration et l'absence d'éléments volumineux anormaux. Ensuite on évalue la densité et la distribution des différentes catégories cellulaires. La distribution des globules rouges pourra révéler des phénomènes d'agglutination éventuellement déjà suspectés macroscopiquement. Ensuite on estime au grossissement X400, la richesse du frottis en leucocytes et en plaquettes en tenant compte de la répartition des cellules. En fin, on détermine la zone de lecture où se réalise le reste de l'examen.

Une étude de la morphologie des éléments figurés du sang doit être réalisée à fort grossissement. La formule leucocytaire classique est établie en comptant au moins une centaine de leucocytes lors du balayage de la zone de lecture [14].

Au cours de la lecture du frottis, le biologiste doit signaler la présence éventuelle de cellules hématopoïétiques jeunes appartenant à la lignée médullaire. De même, il doit informer le clinicien de tout parasite observé sur le frottis.

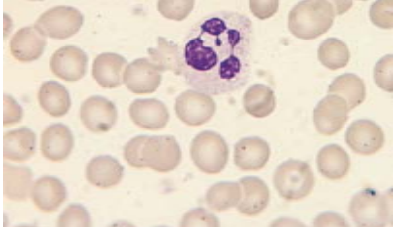
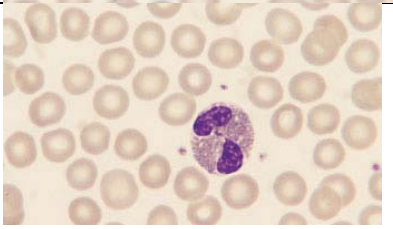
Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Résultats du frottis sanguin :

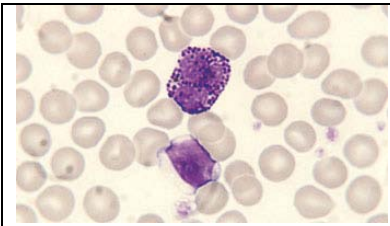
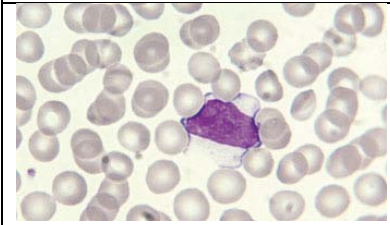
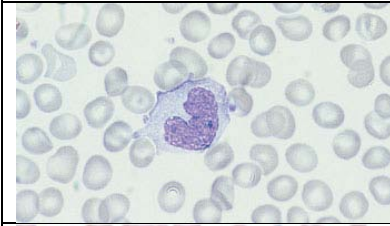
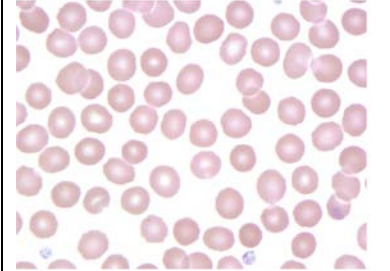
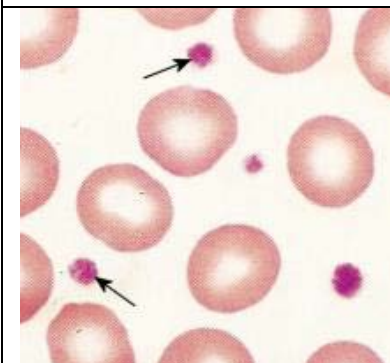
Critères de lecture [13] :

- Noyaux : rouge violet, violet rose, ou violet tirant sur le bleu foncé ;
- Globules rouges : rose, gris rose, gris « chamois » ;
- Cytoplasmes basophiles : bleu ciel à bleu foncé ;
- Cytoplasmes acidophiles : rouge clair ou rosé ;
- Granulations des polynucléaires neutrophiles : marron, rose sale ;
- Granulations des polynucléaires éosinophiles : orangées ;
- Granulations basophiles et des mastocytes : violet foncé à rouge pourpre ;
- Le cytoplasme des polynucléaires est normalement quasi incolore. S'il est franchement rosé, il ne faudra pas s'étonner que le cytoplasme des lymphocytes soit violet.

Tableau I : Quelques aspects normaux des cellules sanguines sous microscope optique [15].

Aspect au microscope optique après coloration		Description
		Un neutrophile normal montrant un noyau avec quatre lobes et un «pilon».
		Un éosinophile bilobé normal, avec des granules qui sont rouge-orangées.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

	Un basophile normal. Le noyau a trois lobes. Le cytoplasme est emballé avec de gros granules pourpres. (La cellule en bas est un lymphocyte).
	Un gros lymphocyte avec un noyau peu dense et un cytoplasme bleu pâle plus abondant. Son nucléole est apparent, en haut à gauche dans le noyau.
	Un monocyte, montrant un noyau lobulé et volumineux, cytoplasme opaque contenant de très fins granules azurophiles. Les plaquettes sont Nombreuses et également visibles.
	Les érythrocytes normaux, apparaissent comme des disques de 7 μm avec une pâleur centrale occupant le tiers intérieur à un demi du diamètre de la cellule, entourée par une bordure d'hémoglobine de coloration rose.
	Les plaquettes ne sont pas des cellules mais des fragments cellulaires sans noyau. Ces plaquettes sont indiquées par les flèches.

Alternatives à la coloration de MGG [13]

La coloration RAL, quant à elle, présentée comme une « variante rapide de la coloration de MGG », permet une coloration en 15 secondes en utilisant des produits prêts à l'emploi sous forme de kit (RAL 555). Les réactifs sont les suivants : un fixateur qui est composé de méthanol à 80%, de l'«éosine-RAL » avec éosine Y qui associe le méthyl-chlorothiazolinone

(C4H4CLNOS), conservateur antibactérien et antifongique, et le méthyl-isothiazolinone (C4H5NOS), composé bactéricide, et un « bleu-RAL » qui est un bleu de méthylène pur pour analyse.

Ce kit de coloration rapide est la technique la plus pratiquée au service d'hématologie biologique de l'hôpital militaire Avicenne (voir annexe 2).

Test d'Emmel (test de falciformation)

Il s'agit d'un test simple consistant à provoquer in vitro la désoxygénation puis la polymérisation de l'hémoglobine [16]. Après incubation d'une goutte de sang avec une substance réductrice comme le métabisulfite de sodium, on observe au microscope la falciformation des hématies (Figure 4).

Le test de falciformation ne peut être utilisé isolément pour diagnostiquer l'HbS par manque de sensibilité et de spécificité : de nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés, et la distinction entre la forme hétérozygote et la forme homozygote ne peut être faite de façon fiable. Ainsi il est de plus en plus moins demandé dernièrement.

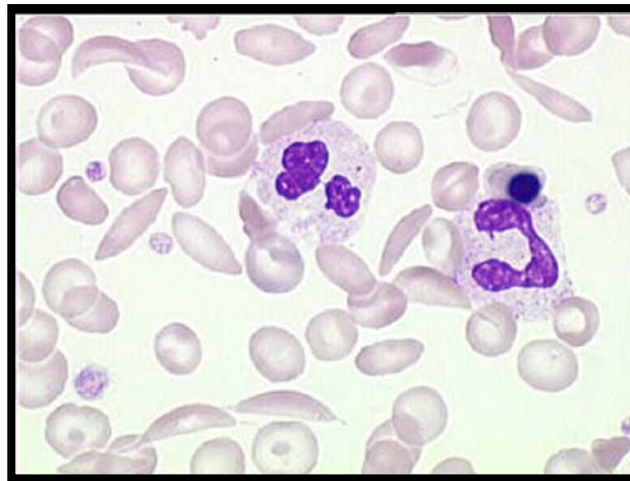


Figure 4 : Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin en MGG Gx1000 [15].

b) Les méthodes biochimiques :

b.1 L'électrophorèse de l'hémoglobine :

La recherche d'une anomalie de l'hémoglobine nécessite au moins une technique d'électrophorèse, et deux autres tests adaptés selon les besoins pour un résultat diagnostique d'orientation.

– Électrophorèse capillaire

L'électrophorèse implique la séparation d'espèces chargées sous l'influence d'un champ électrique, généralement sur base de leur rapport charge/masse.

Classiquement, l'électrophorèse capillaire est pratiquée dans un tube de silice fondue recouvert d'une couche de polyimide de 20 à 200 cm de longueur pour un diamètre interne de 20 à 200 μm (Figure 5). Le capillaire, enfermé dans un système de thermostatisation, est rempli de tampon et plonge dans deux réservoirs contenant cette même solution. Chaque réservoir est connecté à une électrode reliée à un générateur de courant. L'appareillage comporte de plus un système de détection, le plus souvent un spectrophotomètre UV-visible ou un fluorimètre. La connexion à un spectromètre de masse est également possible.

La caractéristique essentielle de l'électrophorèse capillaire vient de l'interface solide-liquide entre la paroi du capillaire en silice et le tampon qui le remplit. En fonction du pH, les groupements silanols de la silice s'ionisent, conférant à la paroi des charges négatives à l'origine du flux électro-osmotique (EOF) orienté vers la cathode. L'EOF prend naissance au niveau des parois du capillaire et génère un profil de migration élution plat (plug flow), contrairement à l'écoulement laminaire observé en chromatographie liquide. Cela se traduit en un pouvoir de séparation supérieur à celui de la chromatographie liquide.

Les avantages de l'électrophorèse capillaire sont nombreux. Elle permet d'analyser des composés hydrosolubles. Toutes les molécules, chargées ou non, peuvent potentiellement être analysées : ions inorganiques, molécules organiques et macromolécules [17].

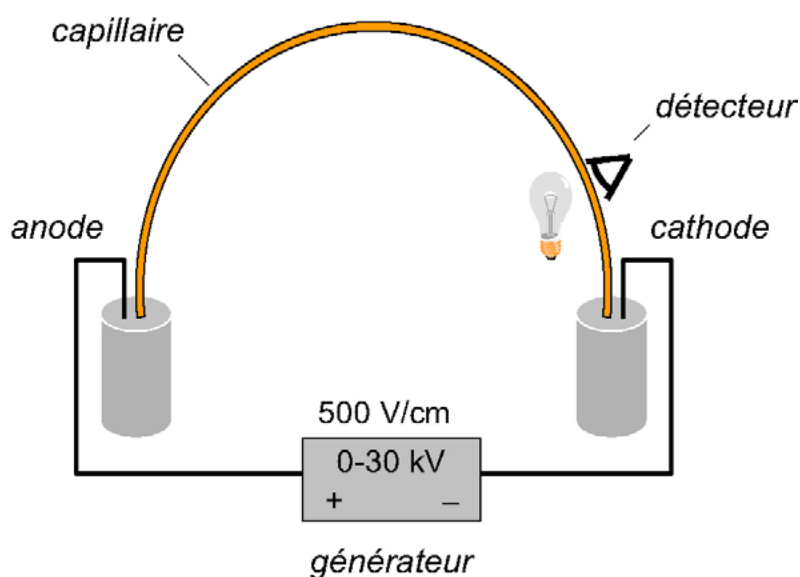


Figure 5 : Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire [17]

L'obtention d'un profil avec les différentes hémoglobines retrouvées va permettre d'effectuer une analyse qualitative et quantitative de celles-ci. Cette technique permet de confirmer l'identification des variants de l'hémoglobine. Elle permet entre autres de différencier l'HbS de l'HbD, et l'HbE de l'HbC. On pourra également quantifier l'HbA2, et ce même en présence d'HbE.

L'électrophorèse capillaire dans notre étude a été réalisée en utilisant le système Minicap, en exécutant des contrôles avec chaque test. Le système Minicap utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre. Les molécules chargées sont séparées par leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de pH spécifique. La séparation se produit également en fonction du pH de l'électrolyte et du flux électro-osmotique. Ce nouveau système a des capillaires en parallèle permettant une analyse multiple et simultanée [17].

Limites de la technique:

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

Les techniques d'électrophorèses ne permettent pas une quantification précise des différentes fractions hémoglobiques: HbA2 et HbF. De plus, une technique d'électrophorèse isolée, utilisée en dépistage, peut méconnaître une anomalie de l'hémoglobine.

Par ailleurs d'autres méthodes d'analyse sont disponibles :

- **La chromatographie liquide haute performance** qui permet une quantification précise des fractions mineures de l'hémoglobine (HbA2 et HbF).
- **L'isoélectrofocalisation.**

b.2 Le bilan biochimique complémentaire :

- Bilan martial (ferritine) :

Pour éliminer une carence en fer. En effet lors d'une carence martiale, la fraction A2 de l'Hb est la première touchée. Cette carence peut donc masquer une bêta-thalassémie hétérozygote ou conduire à évoquer à tort la présence d'une alpha-thalassémie mineure [18].

- Bilan d'hémolyse (bilirubine, Haptoglobine et LDH) :

Il comprend notamment le dosage de la bilirubine libre et conjuguée, le dosage de l'haptoglobine, et éventuellement la quantification de la LDH, permet de confirmer le caractère hémolytique de l'anémie [18].

c) La biologie moléculaire [19]

La transmission des hémoglobinopathies se fait principalement selon un mode autosomique récessif. La caractérisation moléculaire est utile voire nécessaire pour le conseil génétique de couples à risque, pour affirmer ou simplement préciser le phénotype des cas index, de façon sporadique, pour caractériser des mutants.

Le préalable à toute analyse génétique est l'obtention du consentement écrit du patient (ou de ses parents pour un mineur).

Les techniques utilisées sont des techniques de biologie moléculaire classiques : séquençage, dot-blot, gap-PCR, recherche de délétion par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

5. Méthodes d'analyse et traitement des données

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels tableur Excel et Sphinx plus2-v5, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients porteurs d'une hémoglobinopathie.



RESULTATS



I. Aspects épidémiologiques et cliniques des hémoglobinopathies

1. Répartition des hémoglobinopathies

1.1 Selon la fréquence

Durant la période allant de juin 2012 à juin 2017, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, le laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire de Marrakech a colligé 84 cas d'hémoglobinopathies parmi 480 électrophorèses de l'hémoglobine réalisées.

Notre étude trouve une répartition inégale du nombre des patients admis sur les années objets d'étude (Figure 6) :

- 13 patients, soit 15,4% des cas, ont été admis en 2012 ;
- 15 patients, soit 17,8% des cas, ont été admis en 2013 ;
- 10 patients, soit 11,9% des cas, ont été admis en 2014 ;
- 17 patients, soit 20,2% des cas, ont été admis en 2015 ;
- 13 patients, soit 15,5% des cas, ont été admis en 2016 ;
- 16 patients, soit 19% des cas, ont été admis en 2017.

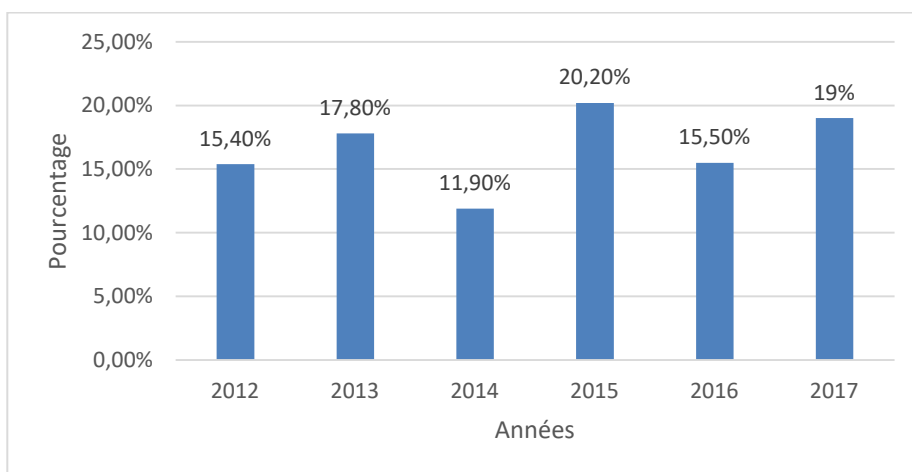


Figure 6 Nombre de nouveaux cas d'hémoglobinopathie par année d'étude.

1.2 Selon l'âge du diagnostic

L'âge des patients varie entre 2 ans et 79 ans, avec une moyenne de 37 ans et 9 mois et un écart type de 18,65 ans.

- 6 patients ont un âge moins de 10 ans, soit 7,1% des cas ;
- 26 patients ont un âge entre 10 et 30 ans, soit 31% des cas ;
- 25 patients ont un âge entre 30 et 50 ans, soit 29,8 % des cas ;
- 27 patients ont un âge supérieur à 50 ans, soit 32,2% des cas.

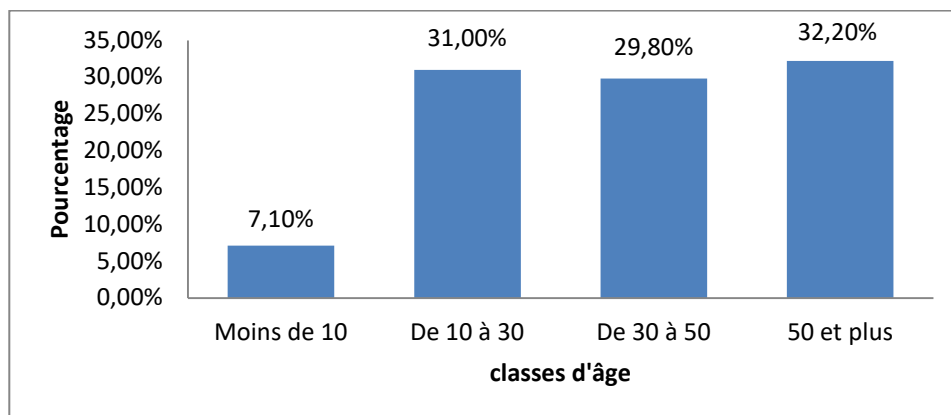


Figure 7 Répartition des patients selon l'âge

1.3 selon le sexe

Les patients de notre série sont répartis en 28 sujets féminins (33,3%), et 56 sujets masculins (66,7%). On note une prédominance masculine avec un sex-ratio M/F de 2.

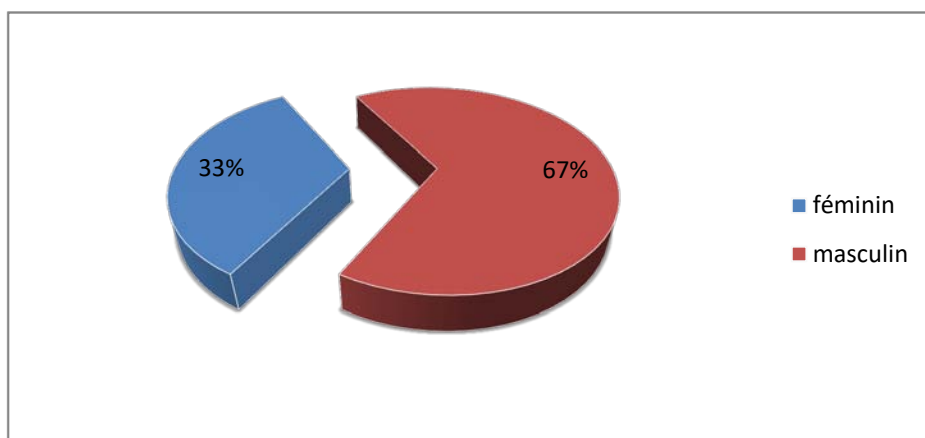


Figure 8 Répartition des patients selon le sexe.

1.4 Selon l'origine géographique

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

Les autres cas étaient répartis comme suit sur les autres régions:

- 10,7% des cas étaient de la région de Béni mellal–Khénifra (Béni mellal, Khouribga) ;
- 7,1% des cas étaient de la région de Casa–Settat (Casablanca, Settat, Sidi Bennour, El–Jadida) ;
- 4,8% des cas étaient de la région de Fès–Meknès (Fès, Taza) ;
- 9,8% des cas étaient de la région Souss–Massa (Tata) ;
- 1,2% des cas étaient de l'Afrique subsaharienne.

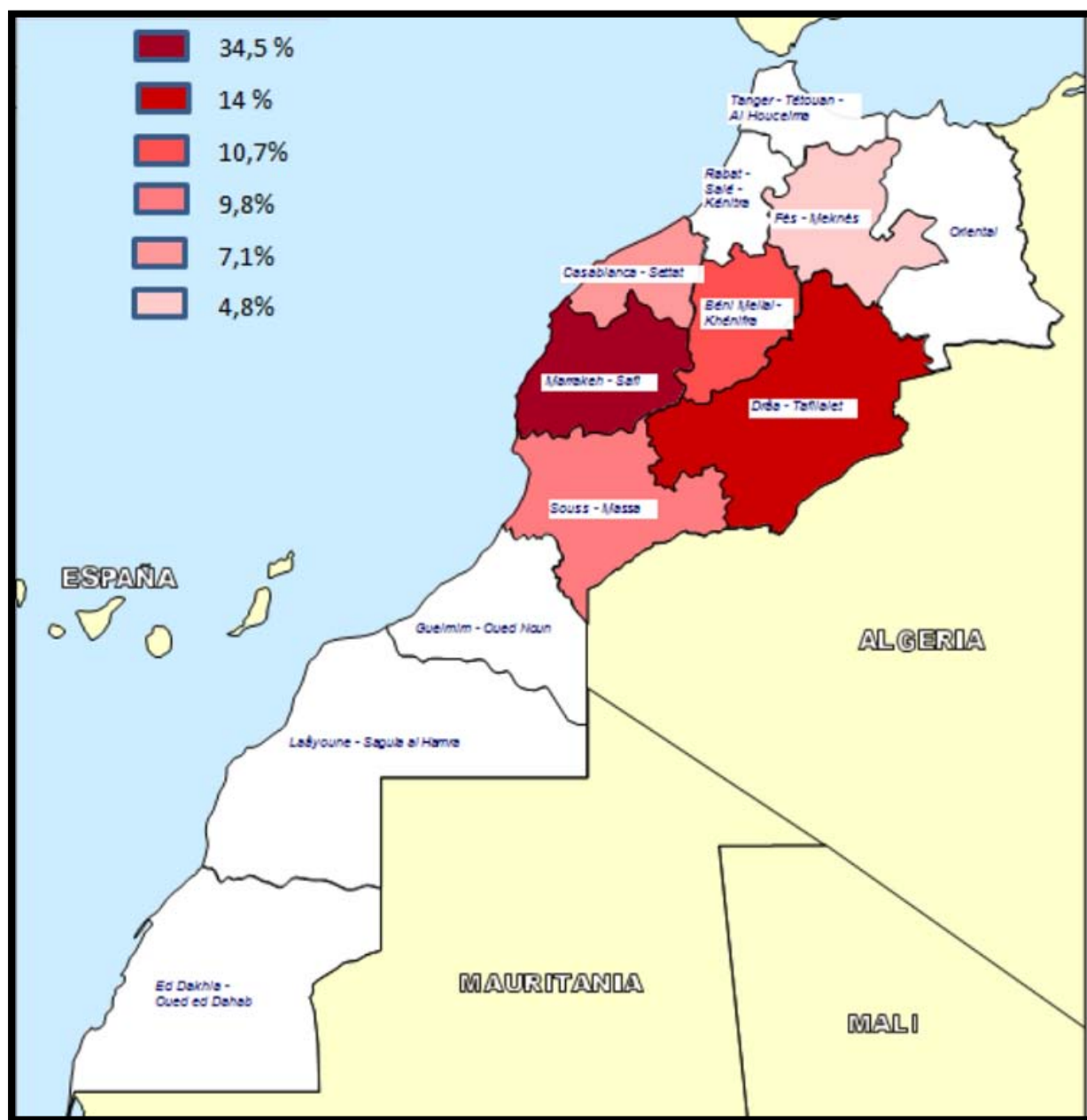


Figure 9 : Répartition géographique des cas d'hémoglobinopathie selon les régions.

1.5 Selon les antécédents et circonstances de découverte

Ces paramètres ont été étudiés chez 54 patients parmi les 84 cas colligés, les résultats étaient répartis comme suit :

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Dans notre série, 12 des patients n'ont aucun antécédent, soit 22,2% des cas, et 42 patients, soit 77,7% ont des antécédents pathologiques en rapport avec les hémoglobinopathies.

Les antécédents sont dominés par :

- Pâleur chez 25 patients (soit 59%) ;
- Notion d'hémolyse chez 3 patients (soit 7,4%) ;
- Notion de transfusion chez 4 patients (soit 7,1%) ;
- Notion de consanguinité chez 3 patients (soit 4,8%) ;
- Cas similaires dans la famille chez 18 patients (soit 21,4%) ;
- On note que 8 patients, soit 19%, ont été diagnostiqués lors d'un dépistage.

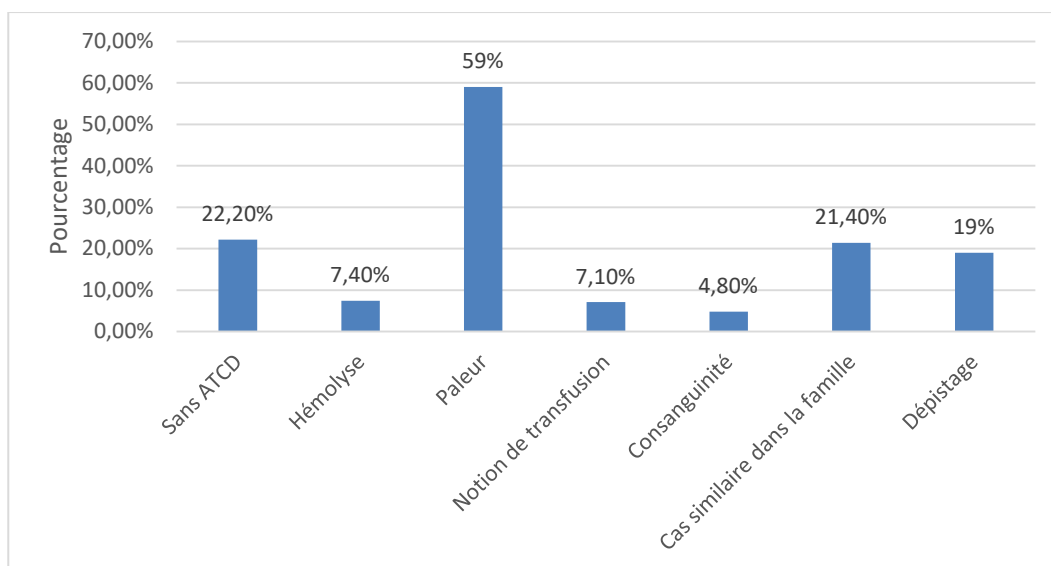


Figure 10 Répartition des patients selon les antécédents et circonstance de découverte.

1.6 En fonction du diagnostic étiologique

a) β -thalassémie mineure

➤ Distribution selon l'âge du diagnostic

L'âge des patients atteints de la β -thalassémie mineure au moment du diagnostic a varié entre 2 ans et 79 ans, avec une moyenne de 37ans et 10 mois et l'écart type est de 18,09 ans.

- 3 patients ont un âge moins de 10 ans, soit 4,76 % des cas ;
- 14 patients ont un âge entre 10 et 25 ans, soit 22,22 % des cas ;
- 20 patients ont un âge entre 25 et 40 ans, soit 31,74 % des cas ;
- 13 patients ont un âge entre 40 et 55 ans, soit 20,63 % des cas ;
- 13 patients ont un âge entre 55 et 70 ans, soit 20,63 % des cas.

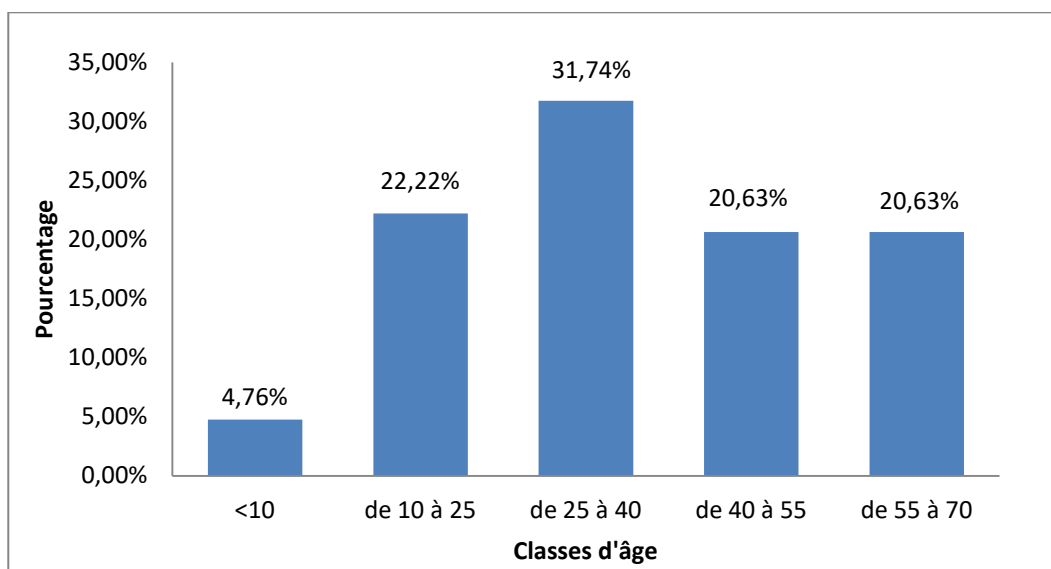


Figure 11 Répartition des patients selon l'âge du diagnostic de la β -thalassémie.

➤ **Distribution selon le sexe**

Les patients, de notre série atteints de la β -thalassémie mineure, sont répartis en 20 sujets féminins (32%), et 43 sujets masculins (68%). On note une prédominance masculine avec un sex-ratio M/F de 2,15.

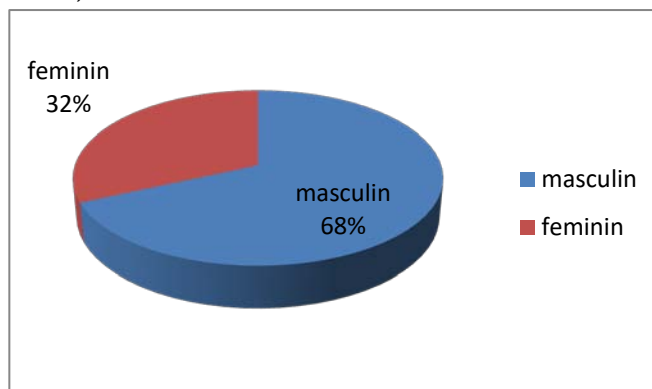


Figure 12 Répartition des patients selon le sexe.

➤ **Distribution selon l'origine géographique**

Dans 15,4% des cas, l'origine géographique des patients inclus était inconnue ou non renseignée. Nous avons enregistré, néanmoins, une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi (Marrakech, ben guérir), soit près de 33,3 %.

Les autres cas étaient répartis comme suit sur les autres régions :

- 11,1% des cas étaient de la région de Béni mellal-Khénifra (Béni mellal, Khouribga) ;
- 12,7% des cas étaient de la région de Drâa-Tafilalt (Ouarzazate) ;
- 7,9% des cas étaient de la région de Casa-Settat (Casablanca, Settat, Sidi Bennour, El-Jadida) ;
- 4,7% des cas étaient de la région de Fès-Meknès (Fès, Taza) ;
- 9,5% des cas étaient de la région Souss-Massa (Tata).

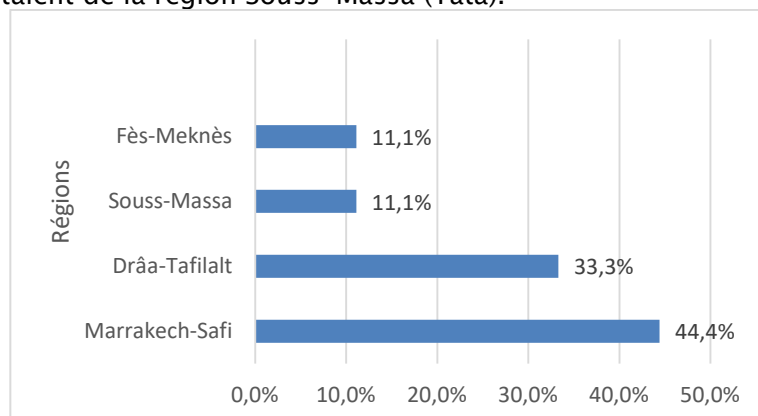


Figure 13 Répartition des cas de la β -thalassémie mineure selon leur origine géographique.

➤ **Distribution selon la clinique**

Les données cliniques ont été exploitables sur 34 dossiers parmi 63 cas de β -thalassémie diagnostiqués.

Les différents signes révélateurs étaient dominés par le syndrome anémique présent chez 26 patients, soit 76% des cas.

Les autres signes cliniques étaient répartis comme suit :

- 1 patient présentait un ictère, soit 3% ;
- 1 patient présentait une splénomégalie, soit 3% ;
- 6 patients ne présentaient aucune anomalie à l'examen clinique, soit 17,6%.

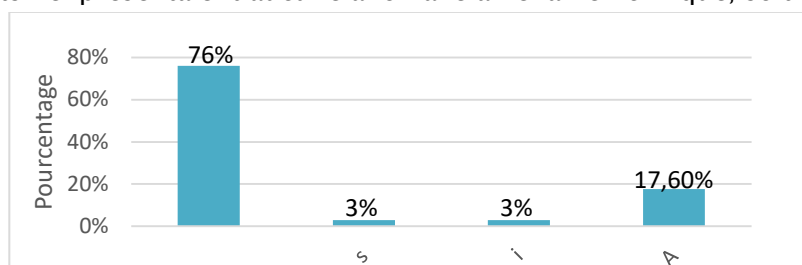


Figure 14 Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique.

b) **Drépanocytose**

➤ **Distribution selon l'âge du diagnostic**

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

- 2 patients ont un âge moins de 20 ans, soit 22,2 % des cas ;
- 4 patients ont un âge entre 20 et 40 ans, soit 44,4 % des cas ;
- 3 patients ont un âge supérieur à 60 ans, soit 33,3 % des cas.

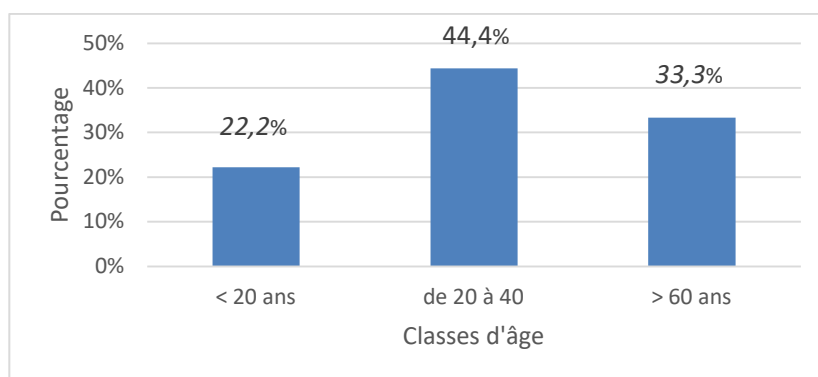


Figure 15 Répartition des patients selon l'âge.

➤ **Distribution selon le sexe**

Les patients de notre série atteints de la drépanocytose sont répartis en 3 sujets féminins (33,3%), et 6 sujets masculins (66,6%). On note une prédominance masculine avec un sex-ratio M/F de 2.

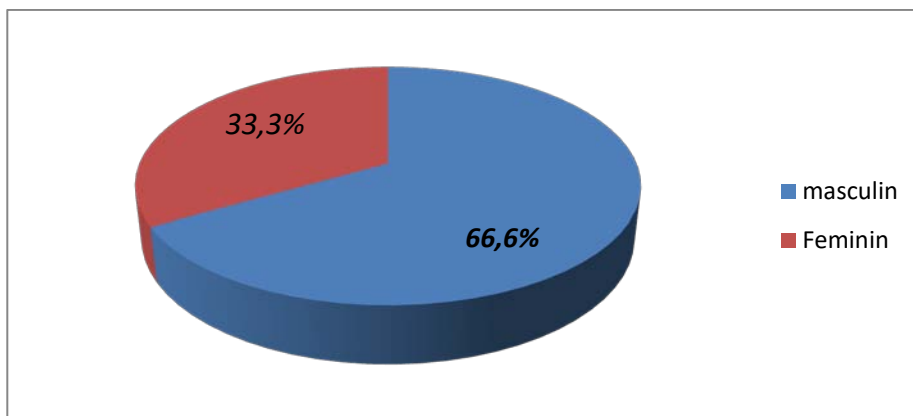


Figure 16 Répartition des patients selon le sexe.

➤ **Distribution selon l'origine géographique**

L'origine des patients drépanocytaires est variable (Figure 17) :

- 4 patients sont originaires de la région de Marrakech-Safi, soit 44,4% des cas ;
- 3 patients sont originaires de la région de Drâa-Tafilalt, soit 33,3% des cas ;
- 1 patient est originaire de la région de Souss-Massa, soit 11,1% des cas ;
- 1 patient est originaire de Fès-Meknès, soit 11,1% des cas.

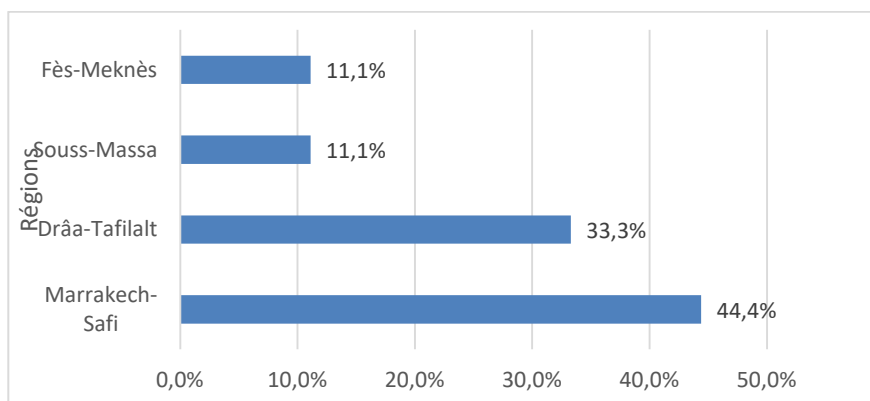


Figure 17 Répartition des cas selon leur origine géographique.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

➤ Distribution selon la clinique

Les différents signes cliniques révélateurs, sont regroupés dans le tableau (2) et la figure (18).

Tableau II Les signes cliniques révélateurs chez les patients drépanocytaires

Groupe étiologique	Sd anémique	Hémolyse	Ictère	Asymptomatique
Groupe S/S (n=3)	100%	66%	66%	0
Groupe A/S (n=5)	40%	0	0	60%
Groupe S/C (n=1)	100%	100%	100%	0

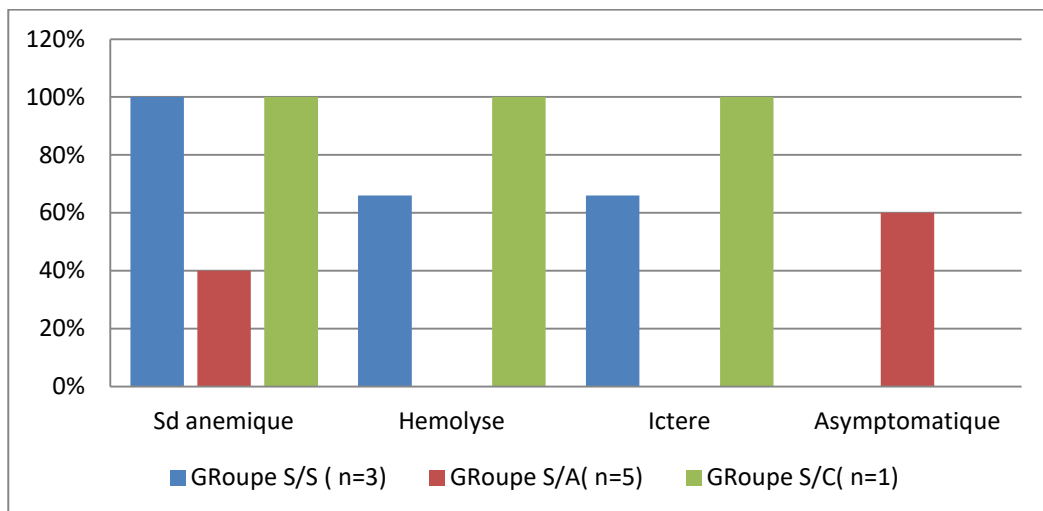


Figure 18 Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique.

c) Hémoglobinopathie C

➤ **Distribution selon l'âge du diagnostic**

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

- 1 patient a un âge moins de 20 ans, soit 10% des cas ;
- 4 patients ont un âge entre 20 et 40 ans, soit 40% des cas ;
- 3 patients ont un âge entre 40 et 60 ans, soit 30% des cas.
- 2 patients ont un âge supérieur à 60 ans, soit 20% des cas.

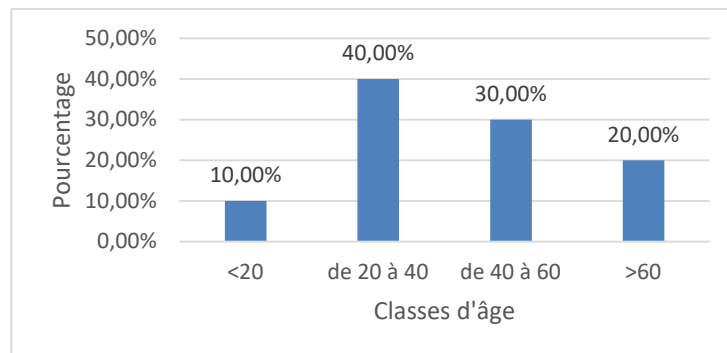


Figure 19 Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.

➤ **Distribution selon le sexe**

Les patients de notre série atteints de l'hémoglobinopathie C sont répartis en 5 sujets féminins (50%), et 5 sujets masculins (50%). On note une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio M/F de 1.

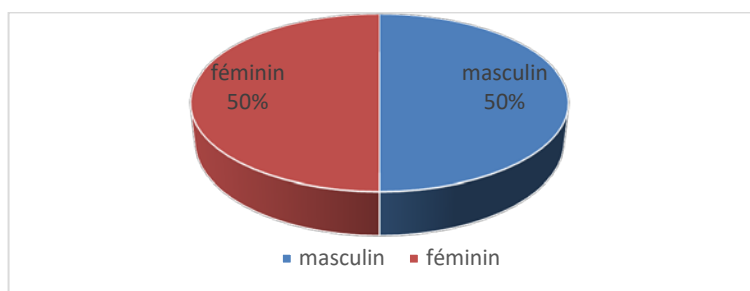


Figure 20 Répartition des patients selon le sexe.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

➤ **Distribution selon l'origine géographique**

Dans 20% des cas, l'origine géographique des patients inclus était inconnue ou non renseignée. Les autres cas sont répartis comme suit :

- 4 patients sont originaires de la région de Marrakech-Safi, soit 40% des cas ;
- 2 patients sont originaires de la région de Drâa-Tafilalt, soit 20% des cas ;
- 1 patient est originaire de la région de Souss-Massa, soit 10% des cas ;
- 1 patient est originaire de la région de Béni mellal-Khénifra, soit 10% des cas.

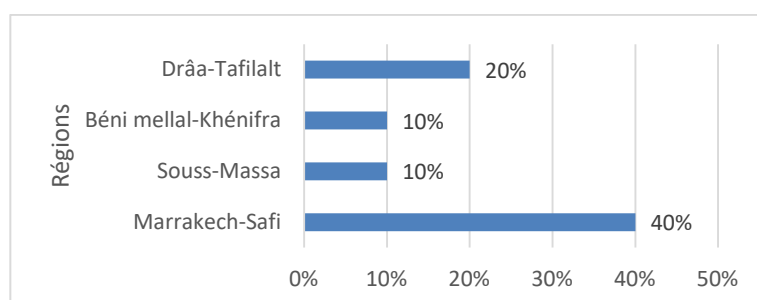


Figure 21 Répartition des cas selon leur origine géographique.

➤ **Distribution selon la clinique**

Les différents signes cliniques révélateurs, sont regroupés dans le tableau III et la figure 22.

Tableau III Les signes cliniques révélateurs chez les patients atteints d'hémoglobinopathie C.

Groupe étiologique	Sd anémique	Ictère	SPM	Asymptomatique
Groupe C/C (n=2)	100%	50%	100%	0
Groupe A/C (n=7)	57%	0	0	43%

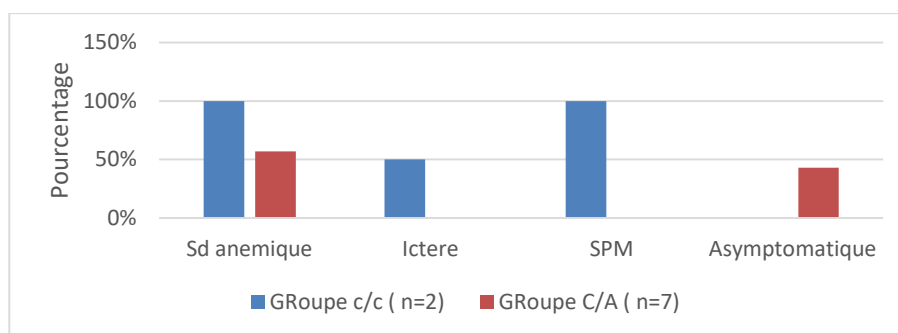


Figure 22 Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique.

d) Hémoglobinopathie O-Arabe

➤ **Répartition selon l'âge du diagnostic**

Pour les deux cas colligés d'hémoglobinopathie O-Arabe l'âge des patients était de 24 et 30 ans.

➤ **Répartition selon le sexe**

Pendant notre étude on a colligé deux cas d'hémoglobinopathie O-Arabe, un cas du sexe masculin et un cas du sexe féminin, on note donc une équivalence avec un sex-ratio M/F de 1.

➤ **Répartition selon l'origine géographique**

Les deux cas qu'on a colligé pour l'hémoglobinopathie O-Arabe, sont originaires de la région de Marrakech-Safi et Béni Mellal-Khénifra.

➤ **Répartition selon la clinique**

Les principaux signes cliniques présentés par les cas atteints d'hémoglobinopathie O-Arabe, sont représentés dans le tableau IV.

Tableau IV Les signes cliniques révélateurs chez les patients atteints d'hémoglobinopathie O-Arabe.

Groupe étiologique	Sd anémique	Splénomégalie
O-Arabe (n=2)	100%	50%

e) Répartition étiologique globale

Les cas d'hémoglobinopathie colligés étaient dominés par les cas de thalassémie mineure présente chez 63 patients, soit 75%, les autres cas étaient répartis comme suit:

- Une drépanocytose homozygote chez 3 patients (soit 3,5%),
- Une drépanocytose hétérozygote chez 5 patients (soit 6%),
- Une hémoglobinopathie C homozygote chez 2 patients (soit 2,4%),
- Une hémoglobinopathie C hétérozygote chez 8 patients (soit 9,5%),
- Une hémoglobinopathie O-Arabe hétérozygote chez 2 patients (soit 2,4%),
- Une double hétérozygotie S/C chez un patient (soit 1,2%).

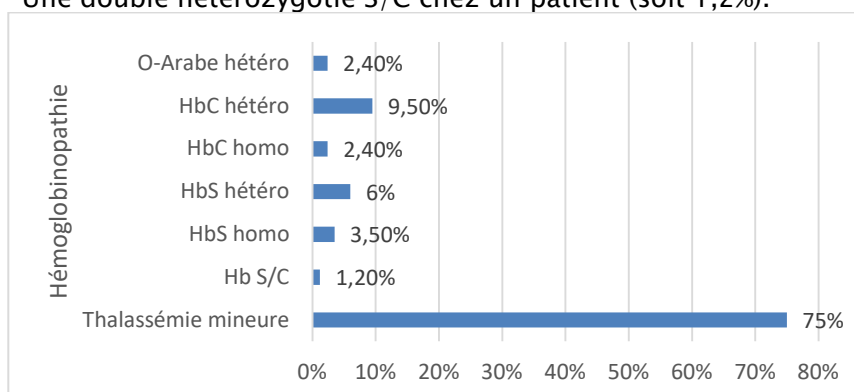


Figure 23 Répartition des patients en fonction du diagnostic étiologique.

II. Aspects biologiques

1. Le trait β thalassémique

✚ Bilan hématologique :

➤ Hémoglobine

La numération de la formule sanguine était faite chez seulement 53 patients parmi 63 patients diagnostiqués pour β -thalassémie mineure.

Les valeurs d'Hb au diagnostic ont varié entre 7 et 13,9g/dl avec une moyenne de 11,5g/dl et un écart-type de 1,2g/dl.

➤ Volume globulaire moyen (VGM) et Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

- Les valeurs du VGM ont varié entre 53 et 87fl, avec une moyenne de 67,9fl avec un écart-type de 9,4fl.
- Les valeurs du TCMH ont varié entre 15,2 et 28,2pg avec une moyenne de 22,6pg et un écart-type de 3,7pg.

➤ Réticulocytes

- Le nombre des réticulocytes a varié entre 89 et 267G/L, avec une moyenne de 130,31G/L et un écart-type de 29,2G/L.
- Le caractère régénératif est déterminé par un nombre de réticulocytes compris entre 89060 et 267000.

➤ Globules rouges

- Le nombre des globules rouges a varié entre $4,04.10^6$ et $7,27.10^6/\mu\text{l}$, avec une moyenne de $6,1.10^6/\mu\text{l}$.
- On a noté la présence d'une pseudopolyglobulie chez 81% de nos patients.

➤ **Différents aspects trouvés à l'héogramme**

- 13 patients présentaient un héogramme normal soit 24,5% des cas.
- 40 patients présentaient au moins une anomalie à l'héogramme, ceci est réparti comme suit :

→ Anémie hypochrome microcytaire chez 32 patients soit 60,5% des cas.

→ Microcytose isolée chez 8 patients soit 15% des cas.

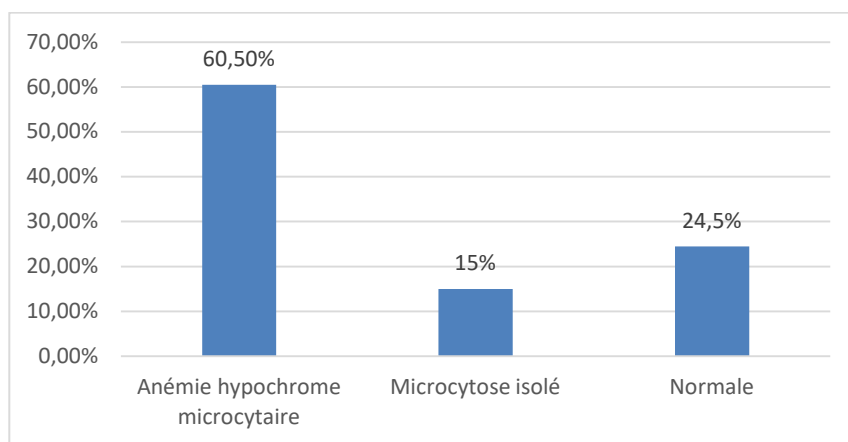


Figure 24 Les différents aspects trouvés à l'héogramme

➤ **Frottis sanguin**

Dans notre étude, 38 patients parmi les 63 atteints de la β -thalassémie mineure ont bénéficié d'un frottis sanguin, dont l'aspect prédominant était « les hématies en cible » chez 24 patients (soit 63,1%).

Les autres aspects rencontrés sont comme suit:

- L'anisopoikilocytose chez 8 patients (soit 21%).
- Une microcytose chez 6 patients (soit 15,7%).

La figure ci-dessous montre deux photos du frottis sanguin de deux patients de notre série atteints de la bêta-thalassémie hétérozygote.

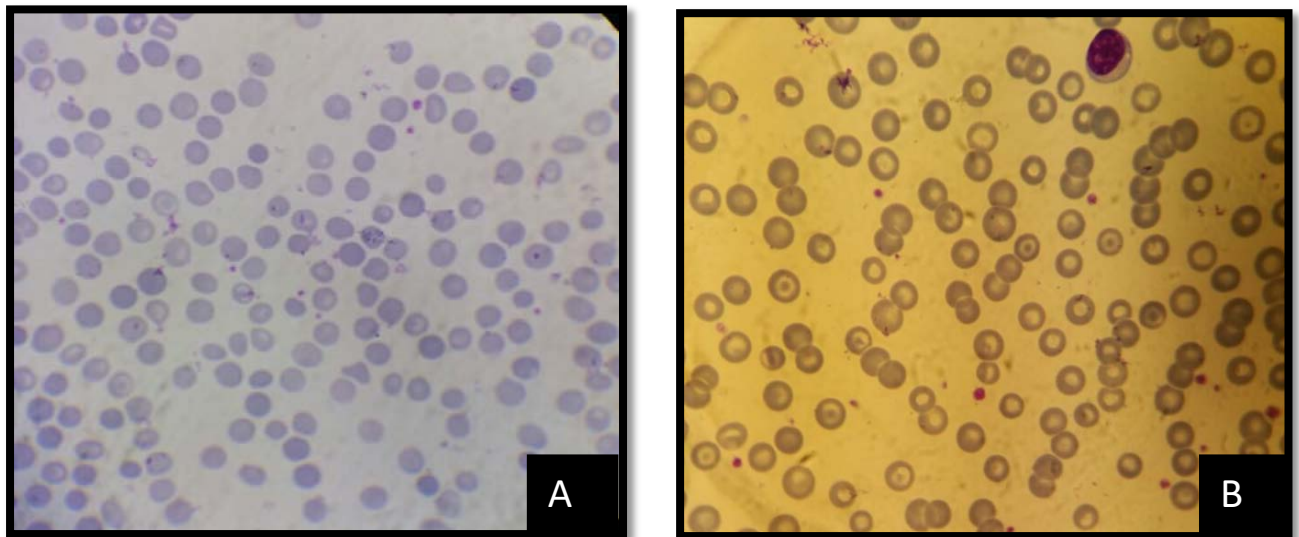


Figure 25 Photos-lames montrant l'aniso-poïkilocytose (A) :

Hématies en cible (B)



Bilan biochimique

➤ **Electrophorèse de l'hémoglobine :**

Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine chez les patients atteints de la β -thalassémie mineure sont rapportés dans le tableau V.

On note un taux d'HbA compris entre 63,6% et 96,3%, associé à un taux augmenté de d'HbA₂ (5,5%) et de l'HbF (1,3%) chez le groupe des patients atteints de β -thalassémique hétérozygote.

Tableau V Les résultats de l'électrophorèse chez les patients atteints de thalassémie.

<i>Groupe étiologique</i>		
β -thalassémie hétérozygote (n=63)		Valeurs de référence
HbA (%)	$93,1 \pm 5,2$	96,8 – 97,8
HbA2 (%)	$5,5 \pm 4$	2,2 – 3,2
HbF (%)	$1,3 \pm 4,1$	≤ 0.5

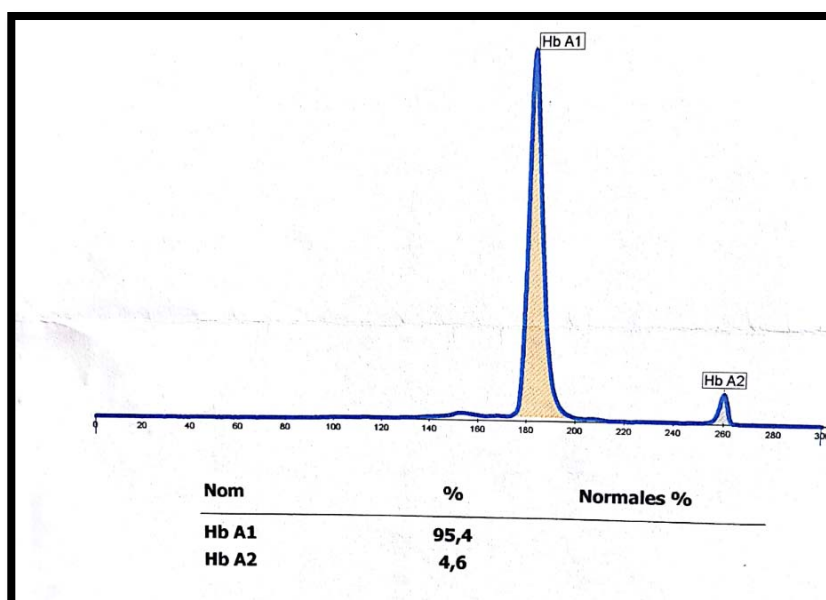


Figure 26 Profil électrophorétique de l'Hb chez un patient atteint de la β -thalassémie hétérozygote.

➤ Ferritinémie

Dans notre série, 21 patients parmi 63 diagnostiqués pour β thalassémie hétérozygote ont bénéficié d'un dosage de la ferritine dans le sang, soit 33,3% des cas. La ferritinémie au diagnostic a varié entre 44 et 280ng/ml, avec une moyenne de 125,9ng/ml et un écart-type

de 56,7ng/ml chez les sujets du sexe masculin, et une moyenne de 81,2ng/ml et un écart-type de 28,9ng/ml chez les sujets du sexe féminin.

- 5 patientes, soit 23,8% des cas, ont une valeur normale de la ferritinémie située entre 13 et 150ng/ml.
- 16 patients du sexe masculin, soit 76,2% des cas, ont une valeur normale de la ferritinémie entre 30 et 400ng/ml.

➤ **LDH**

Dans notre étude, Parmi les 63 patients diagnostiqués pour β -thalassémie mineure seulement 14 patients ont bénéficié d'un dosage de la LDH, soit 22,2% des cas, les valeurs ont varié entre 197 et 384 UI/l, avec une moyenne de 249 UI/l et un écart-type de 63,3UI/l.

- 2 patients, soit 14,3% des cas, ont une valeur de LDH élevée supérieur à 320 UI/l.
- 12 patients, soit 85,7% des cas, ont une valeur de LDH normale entre 160 et 320 UI/l.

➤ **Bilirubine libre**

Dans notre étude, parmi les 63 patients diagnostiqués pour un trait β -thalassémique seulement 13 patients ont bénéficié d'un dosage de la bilirubine libre, soit 20,6% des cas, les valeurs ont varié entre 2,3 et 17,9 mg/l, avec une moyenne de 6,9 mg/l et un écart-type de 4,9mg/l.

- 2 patients, soit 15,4% des cas, ont une valeur de la bilirubine libre élevée supérieur à 10 mg/l.
- 11 patients, soit 84,6% des cas, ont une valeur de la bilirubine libre normale inférieure à 10 mg/l.

➤ **Haptoglobine**

Parmi les 63 patients diagnostiqués pour β thalassémie hétérozygote mineure seulement trois patients, soit 4,7%, ont bénéficié du dosage de l'haptoglobine avec une moyenne de 1,26g/l, ces trois patients avaient des valeurs normales entre 0,7 et 2,5g/l.

2. La drépanocytose

🏠 **Bilan hématologique**

➤ **Hémogramme**

Le tableau VI présente les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients présentant une hémoglobinose S, et chez qui on note :

- Une valeur d'Hb normale chez les sujets A/S, très diminuée chez les sujets S/C et chez les sujets S/S, avec une normochromie et normocytose commune chez tous les groupes étiologiques.
- Un nombre de réticulocytes > 120 G/L, attestant du caractère régénératif de l'anémie dans tous les cas où cet examen a été réalisé.

Tableau VI Les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients atteints d'une hémoglobinopathie S.

	<i>Groupe étiologique</i>			
	S/S (n=3)	A/S (n=5)	S/C (n=1)	Valeurs de référence
Hb (g/dl)	9,3 $\pm$ 0,9	12,08 $\pm$ 2,2	9	12 - 16
VGM (fl)	92,9 $\pm$ 0,9	87,9 $\pm$ 6,9	81,7	82 - 98
TCMH (pg)	31,6 $\pm$ 2,2	27,6 $\pm$ 1,1	28	27 - 33
RET (G/L)	246,6 $\pm$ 52,9	146,3 $\pm$ 13,6	235	120

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

➤ Les différents aspects trouvés à l'hémogramme:

- 2 patients présentaient un hémogramme normal soit 22,2% des cas.
- 7 patients présentaient au moins une anomalie à l'hémogramme, ceci est réparti comme suit :

→Anémie normochrome normocytaire chez 6 patients soit 66,6% des cas.

→Microcytose isolée chez un patient soit 11,1% des cas.

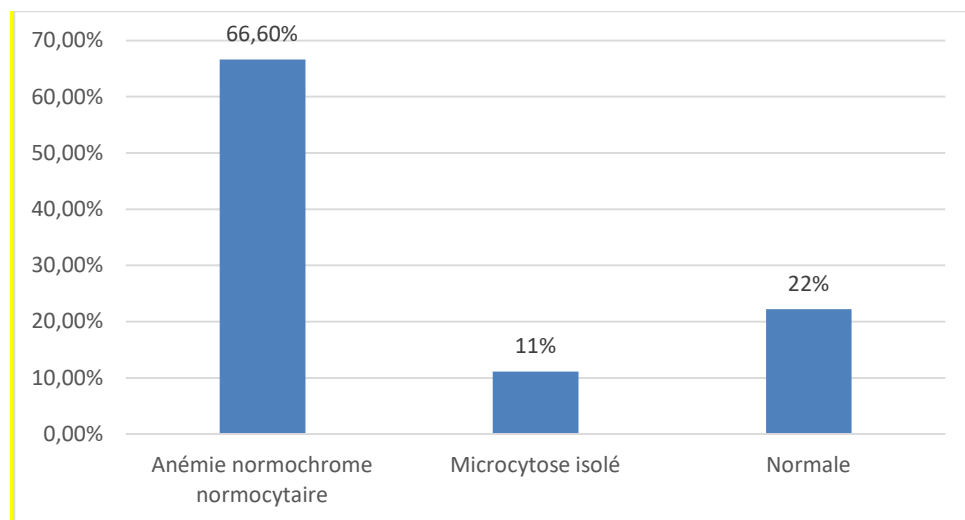


Figure 27 Les différents aspects trouvés à l'hémogramme.

➤ Frottis sanguin

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un frottis sanguin. On note la fréquence d'anomalies morphologiques chez le groupe S/S (Nombreuses cellules en cible et drépanocytes), en comparaison au groupe A/S où le frottis sanguin révèle une anisopoikilocytose chez un seul patient.

La figure ci-dessous montre deux photos du frottis sanguin de deux patients de notre série, l'un atteint de la drépanocytose homozygote (A) et l'autre atteint de la drépanocytose hétérozygote (B).

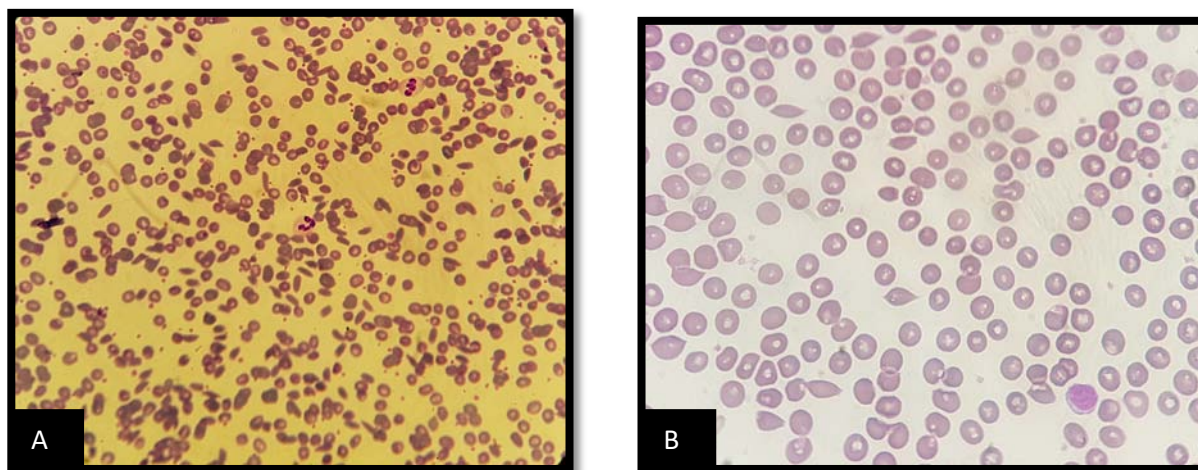


Figure 28 : Photos-lames objectivant des drépanocytes.

Bilan biochimique

Le tableau VII présente les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinose S, chez qui on note :

- La diminution d'HbA chez les sujets hétérozygotes (A/S) à un taux de 63,2%, par rapport aux sujets homozygotes (S/S) et à l'hétérozygote composite (S/C) chez qui on note une disparition totale de l'HbA.
- Le taux de l'HbF est d'une moyenne de 25,2% chez les homozygotes S/S, alors qu'on note son absence dans les autres groupes étiologiques.
- Le dosage de la bilirubine libre était fait chez un patient homozygote S/S chez qui on a noté son augmentation à 36,9mg/l. Par contre le patient hétérozygote A/S qui a bénéficié de ce dosage avait une valeur normale de 4,2mg/l.
- La valeur de la LDH était augmentée chez les sujets homozygotes et chez la double hétérozygotie (S/C), par contre elle était normale chez les sujets hétérozygotes.
- Les valeurs de la ferritinémie étaient normales chez les patients ayant bénéficié de ce dosage.

Tableau VII Les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie S.

	Groupe étiologique			Valeurs de référence
	S/S (n=3)	A/S (n=5)	S/C (n=1)	
Ferritinémie (ng/ml)	H (n=2) : 294 ± 110,3 F (n=1) : 68,7	H (n=2) : 177,5 ± 21,9 F (n=1) : 113,4	–	H : 30 – 400 F : 13 – 150
Bilirubine libre (mg/l)	36,9	4,2	–	3 – 10
LDH (UI/l)	633 ± 101,3	225 ± 30	566	160 – 320
HbA (%)	–	63,2 ± 2,3	–	96,8 – 97,8
HbA ₂ (%)	2,3 ± 0,7	2,9 ± 0,4	–	2,2 – 3,2
HbF (%)	26,4 ± 14,6	–	–	≤ 0,5
HbS (%)	70,9 ± 9,5	33,8 ± 1,9	60,3	
HbC (%)	–	–	39,7	

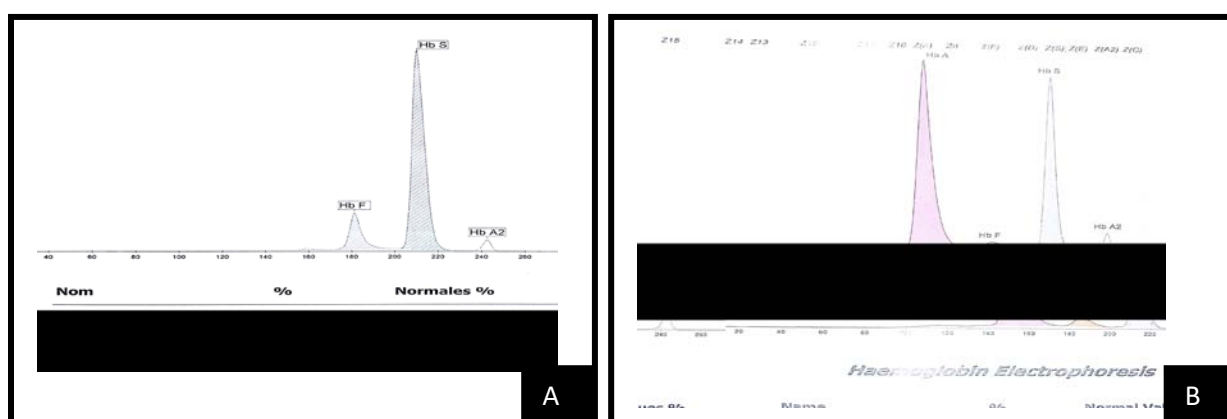


Figure 29: tracé électrophorétique d'une hémoglobinopathie S/S (A) et A/S (B) de notre série (correspondant aux patients de la figure 28).

3. L'hémoglobinopathie C

✚ Bilan hématologique

➤ L'hémogramme

Dans notre étude 7 patients parmi les 10 atteints d'hémoglobinoase C ont bénéficié d'un hémogramme.

Le tableau VIII présente les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients présentant une hémoglobinoase C et chez qui on note :

- Une valeur d'Hb légèrement diminuée chez les sujets A/C avec une moyenne de 11,3g/dl, et diminuée chez les sujets C/C avec une moyenne de 10,4 g/dl.
- On note aussi la présence d'une hypochromie associée à une normocytose chez les deux groupes étiologiques C/C et A/C.
- Un nombre de réticulocytes > 120 G/L, attestant de l'aspect régénératif de l'anémie.

Tableau VIII Les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie C.

	<i>Groupe étiologique</i>		
	C/C (n=2)	A/C (n=5)	Valeurs de référence
Hb (g/dl)	10,4 ± 1,3	11,3 ± 2,5	12 - 16
VGM (fl)	63,3 ± 6,3	77,3 ± 6,1	82 - 98
TCMH (pg)	21,6 ± 2,6	26 ± 4,1	27 - 33
RET (G/L)	236,8 ± 39,8	125,4 ± 2,7	120

➤ Les différents aspects trouvés à l'hémogramme:

Sept patients présentaient au moins une anomalie à l'hémogramme, ceci est réparti comme suit :

→Anémie hypochrome microcytaire chez 5 patients soit 71,4% des cas.

→Microcytose isolée chez 2 patients soit 28,6% des cas.

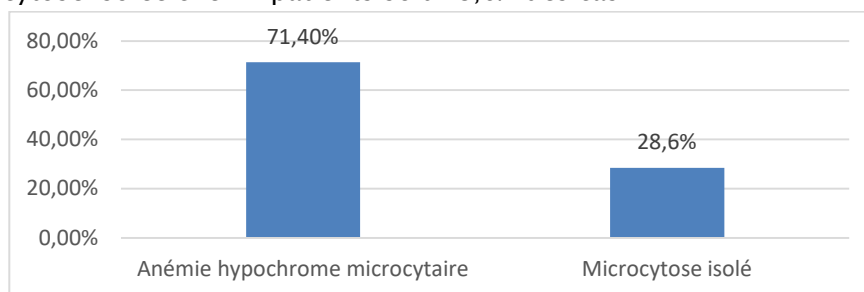


Figure 30 Les différents aspects trouvés à l'hémogramme.

➤ **Frottis sanguin**

Dans notre étude 4 patients ont bénéficié d'un frottis sanguin. On note la présence d'anomalies morphologiques suivantes :

- Les hématies en cible, la microcytose chez les différents groupes étiologiques de l'hémoglobinopathie C.
- Les cristaux de l'hémoglobine C chez le groupe étiologique C/C.
- Les schizocytes en coquille d'œuf chez le groupe étiologique A/C.

 Bilan biochimique

Le tableau IX présente les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie C, chez qui on note :

- Le taux d'HbA chez les patients hétérozygotes A/C est d'une moyenne de 62,4%, alors qu'on note son absence chez les sujets homozygotes (C/C).
- Un taux variable de l'HbF avec une moyenne de 3,5% chez les patients homozygotes (C/C), par rapport à 0,9% chez les patients hétérozygotes (A/C).
- Le bilan martial représenté par la ferritinémie était normal chez les deux groupes étiologiques A/C et C/C.
- Le bilan d'hémolyse fait de la LDH et de la bilirubine libre était augmenté chez les sujets homozygotes C/C, alors qu'il était normal chez les sujets hétérozygotes, concernant le dosage d'haptoglobine un seul patient homozygote a bénéficié de ce dernier et dont la valeur était basse à 0,23g/l.

Tableau IX les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie C.

	<i>Groupe étiologique</i>		
	C/C (n=2)	A/C (n=5)	Valeurs de référence
Ferritinémie (ng/ml)	F (n=2) : $82 \pm 8,5$	H (n=2) : $179,8 \pm 107,7$ F (n=3) : $96,5 \pm 23,5$	H : 30 - 400 F : 13 - 150
Haptoglobine (g/l)	0,23	-	0,7 - 2,5
LDH (UI/l)	$403,5 \pm 272,2$	$215,3 \pm 9,4$	160 - 320
Bilirubine libre (mg/l)	22,9	-	3 - 10
HbA (%)	-	$62,4 \pm 3,5$	96,8 - 97,8
HbA2 (%)	-	$1,5 \pm 2,3$	2,2 - 3,2
HbF (%)	$3,5 \pm 2,4$	$0,9 \pm 1,7$	$\leq 0,5$
HbC (%)	$96,4 \pm 2,4$	$35,4 \pm 4,3$	

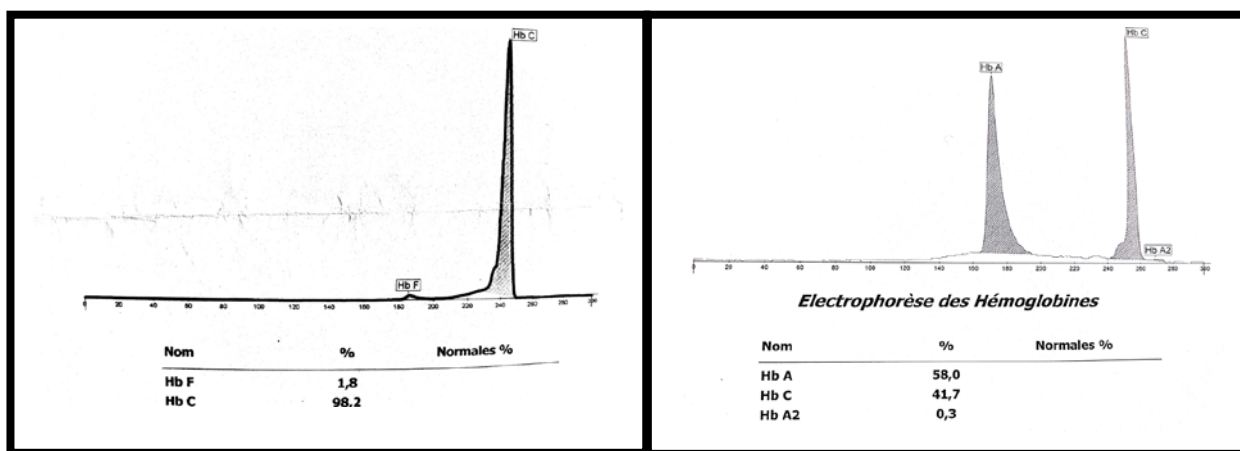


Figure 28 Profils électrophorétiques de l'Hb dans le groupe étiologique C/C (Gauche) et (C/A) (Droite) de notre série.

4. Hémoglobinopathie O-Arabe

Bilan hématologique

➤ Hémogramme

Le tableau X présente les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie O-Arabe et chez qui on note :

- Une valeur d'Hb normale chez les 2 sujets A/O, contrastant avec un profil de microcytose et d'hypochromie.
- Le nombre des réticulocytes augmenté > 120 G/L.

Tableau X Les résultats des paramètres de l'hémogramme obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie O-Arabe.

	<i>Groupe étiologique</i>	
	A/O-Arabe (n=2)	Valeurs de référence
Hb (g/dl)	12,2 ± 2,1	12 – 16
VGM (fl)	71 ± 5,7	82 – 98
TCMH (pg)	23,6 ± 2,6	27 – 33
RET (G/L)	180,4 ± 40	120

-

Aucun patient des 2 cas de l'hémoglobinopathie O-Arabe n'a bénéficié d'un frottis sanguin.

Bilan biochimique

Le tableau XI présente les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant une hémoglobinopathie O-Arabe, chez qui on note :

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

- L'absence de l'HbA₂ chez les 2 patients hétérozygotes A/O, alors que l'HbA était présente chez un seul patient.
- Un taux de l'HbF, présent chez un seul patient, était augmenté.
- Les valeurs de la ferritinémie et de la LDH étaient normales.

Tableau XI Les résultats des paramètres biochimiques obtenus chez les patients présentant

	<i>Groupe étiologique</i>	
	A/O-Arabe (n=2)	Valeurs de référence
Ferritine (ng/ml)	F (n=1) : 76	13 – 150
LDH	211	160 – 320
HbA (%)	31 ± 43,9	96,8 – 97,8
HbA ₂ (%)	–	2,2 – 3,2
HbF (%)	2,7 ± 3,8	≤0.5
HbO (%)	66,2 ± 4	

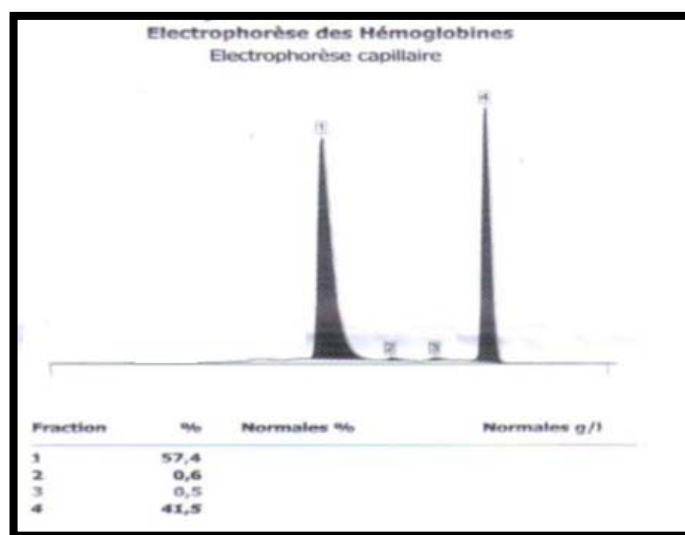


Figure 29 Profil électrophorétique de l'Hb dans le groupe étiologique A/O-Arabe.



DISCUSSION



Difficultés rencontrées lors de la réalisation de ce travail

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

- ❖ Absence des données épidémiologiques et des renseignements clinico-biologiques relatifs aux patients, vue que le laboratoire ne reçoit pas ces données ;
- ❖ Les patients étaient perdus de vue après la réalisation de l'électrophorèse ce qui a rendu leurs suivi difficile ;
- ❖ De même, l'absence d'un certain nombre d'informations a rendu difficile l'interprétation des résultats obtenus (les patients ne possédaient pas tous un dossier médical complet) ;
- ❖ Le nombre des cas répertoriés durant la période d'étude nous semble sous-estimé étant donné que, notre échantillon était limité aux patients diagnostiqués au laboratoire d'HMA ;
- ❖ L'absence d'un service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire HMA a rendu l'exploitation des dossiers assez difficile car les patients diagnostiqués dans notre formation étaient suivi au service de médecine interne ou à la consultation d'hématologie voir à titre externe ;
- ❖ La difficulté d'accès aux dossiers à cause de l'absence d'un système informatisé à l'hôpital militaire ;
- ❖ Le non archivage des lames du frottis sanguin a rendu difficile d'avoir les lames qui correspondent à nos patients.

I. Rappel

1. Les hémoglobines

1.1 Structure de l'hémoglobine

La molécule d'Hb a pour fonction d'assurer le transport de l'oxygène dans l'organisme. C'est une protéine tétramérique constituée de 4 sous-unités de globine semblables 2 à 2. Les chaînes de globine appartiennent, pour les unes, à la famille α et pour les autres, à la famille β . Chaque globine a une structure globulaire compacte ménageant une poche dans laquelle vient se nicher une molécule d'hème. Il s'agit d'une protoporphyrine maintenant en son centre un atome de fer sous forme réduite (Fe^{++}) qui permet de fixer l'oxygène [20].

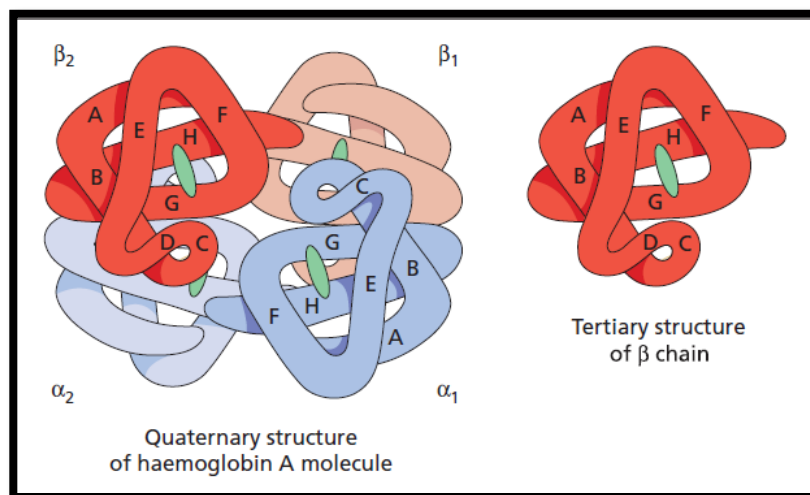


Figure 30 Représentation schématique de la structure tertiaire d'un monomère et quaternaire de l'hémoglobine [18].

Le contact entre les chaînes de globine, au niveau de la cavité centrale, est établi par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui stabilise la configuration désoxygénée (figure 36).

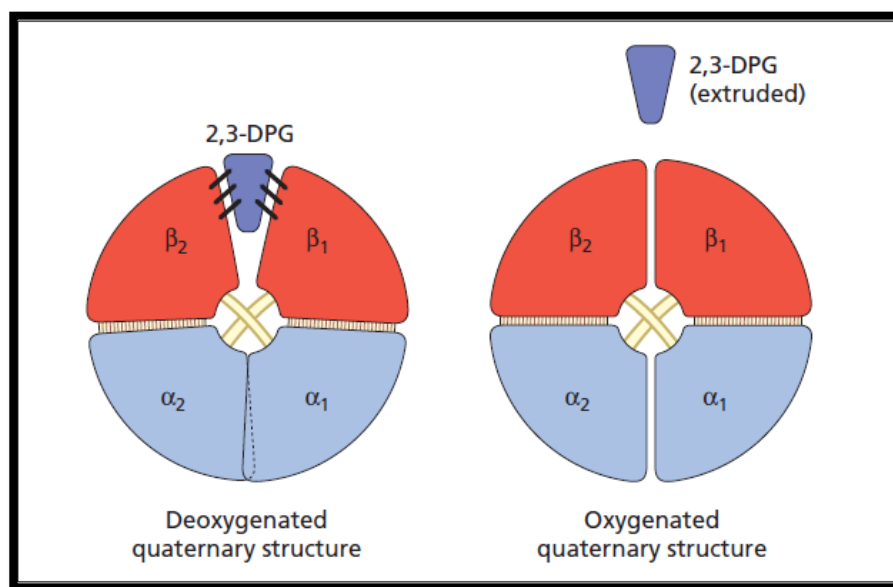


Figure 31 Représentation schématique de l'effet de l'oxygénation et de la désoxygénation sur la structure quaternaire d'hémoglobine [18].

1.2 L'hème

C'est une protoporphyrine ayant en son centre un atome de fer, c'est le site de fixation de l'oxygène. En effet, dans la forme oxygénée de l'Hb, le fer à l'état Fe^{2+} présente six liaisons de coordinance : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'histidine F8 (histidine proximale) et la sixième fixe la molécule d'oxygène entre l'histidine E7 (dite histidine distale) et la valine E11. La forme oxydée Fe^{3+} est impropre au transport de l'oxygène car la sixième position de coordinance de l'ion ferrique est occupée de façon stable par une molécule d'eau à pH acide, ou par un radical hydroxyle à pH plus alcalin. Cette forme caractérise la méthémoglobine [20].

1.3 La globine

La globine constitue la partie protéique de l'Hb. C'est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques, identiques deux à deux.

L'Hb présente une structure primaire définie par la séquence en acides aminés des chaînes de globine, une structure secondaire (alternance d'hélices alpha et non-alpha), une structure tertiaire définie par l'arrangement tridimensionnel du monomère de globine qui permet de délimiter une poche à hème, et une structure quaternaire définie par les interactions entre les monomères au sein du tétramère. Les chaînes α et β sont assemblées entre elles par des liaisons fortes (liaison $\alpha 1\beta 1$ et $\alpha 2\beta 2$) et par des liaisons faibles (liaisons $\alpha 1\beta 2$ et $\alpha 2\beta 1$), les premières jouant un rôle essentiel dans la stabilité de la molécule et les secondes dans le processus de transition allostérique. En fonction de leur localisation, des mutations concernant des acides aminés impliqués dans les liaisons entre monomères sont responsables d'Hb dites instables et/ ou ayant une affinité modifiée pour l'oxygène (figure 37) [21].

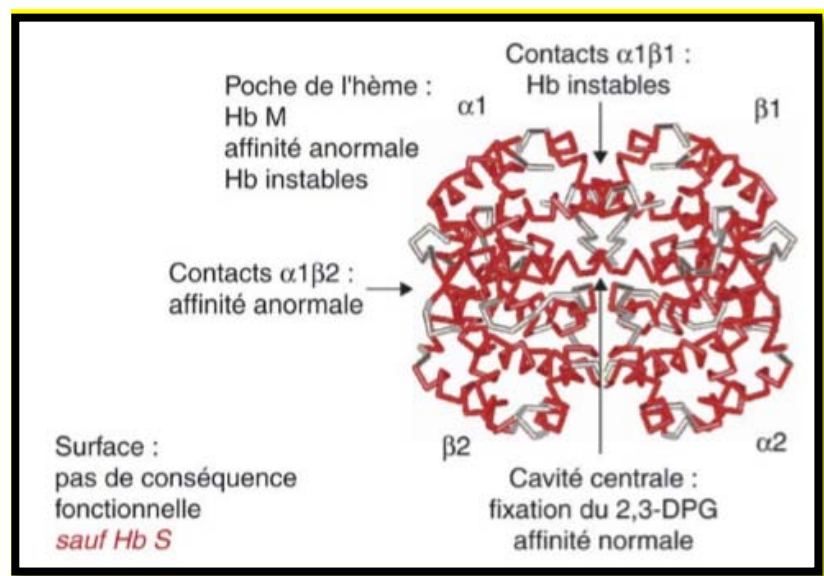


Figure 32 Représentation de la structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte (HbA) et de ses principales régions fonctionnelles [21].

1.4 Fonction de l'hémoglobine [21]

Les hémoglobines, pigments respiratoires présents dans les hématies, ont pour rôle principal le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus, ainsi que l'élimination du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons. Elles participent ainsi au maintien du pH intra érythrocytaire.

1.5 Génétique et ontogénie

1.5-1 Gènes de globine

Les chaînes de type α correspondent à des chaînes polypeptidiques de 141 résidus dont la synthèse est sous le contrôle de gènes situés sur le chromosome 16.

Les chaînes de type β (auxquelles se rattachent les chaînes γ , δ et ϵ) comportent 146 résidus et dépendent de gènes situés sur le chromosome 11.

L'organisation des familles des gènes de globine est présentée schématiquement (figure 38). Leur expression est coordonnée précisément pour aboutir à une synthèse équivalente des gènes de la famille α et de la famille β , tout déséquilibre se traduit par un syndrome thalassémique [18].

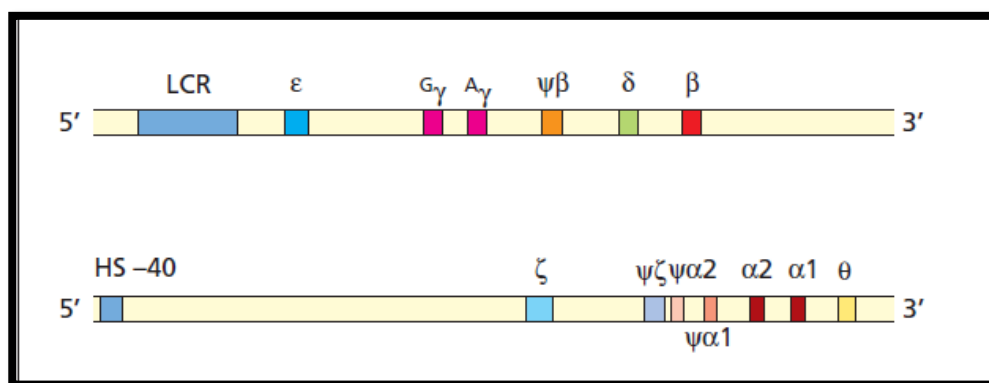


Figure 33 Structure et organisation schématique des deux familles de gènes de globine.

1.5-2 Activation ontogénique des gènes de globine

Différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie ; il en existe toujours plusieurs simultanément. Elles se distinguent par la nature des chaînes qui les constituent. La figure (39) représente la succession de ces diverses sous-unités au cours de l'évolution ontogénique. La proportion relative des diverses Hb évolue parallèlement au changement du lieu de l'érythropoïèse : sac vitellin chez l'embryon, foie, rate et moelle osseuse chez le fœtus, moelle osseuse chez l'adulte normal.

Pendant les 3 premiers mois de la gestation, les globules rouges contiennent des Hb embryonnaires.

Chez le fœtus, à partir du 37^{ème} jour, l'Hb fœtale HbF ($\alpha 2\gamma 2$) apparaît pour devenir le composant hémoglobinique principal. Sa proportion atteint 90 % entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine. L'HbF a une affinité intrinsèque pour l'oxygène identique à l'HbA de l'adulte, mais ses liaisons au 2,3-DPG sont beaucoup plus faibles. Ainsi, les hématies fœtales ont une affinité pour l'oxygène sensiblement supérieure à celle des hématies maternelles, ce qui favorise le transport d'oxygène de la mère vers le fœtus. Peu avant la naissance, entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation, l'HbF commence à décliner au profit de l'HbA ($\alpha 2\beta 2$). A la naissance, le pourcentage d'HbA est de 15 à 30%.

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

L'HbA représente plus de 95% de la totalité des Hb.

Il existe un constituant mineur, l'HbA₂, dont la synthèse débute pendant la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5 %.

L'HbF ne subsiste plus qu'à l'état de traces (< 1 %) et reste limitée à une population restreinte, les cellules « F ». Ces dernières, dont le nombre est génétiquement déterminé,

représentent 1 à 7 % de l'ensemble des érythrocytes, et correspondraient à des hématies dont la différenciation est différente de celles des cellules ne synthétisant que de l'HbA.

La figure (40) résume sous forme de diagramme la proportion relative des diverses Hb chez le fœtus et l'enfant [18].

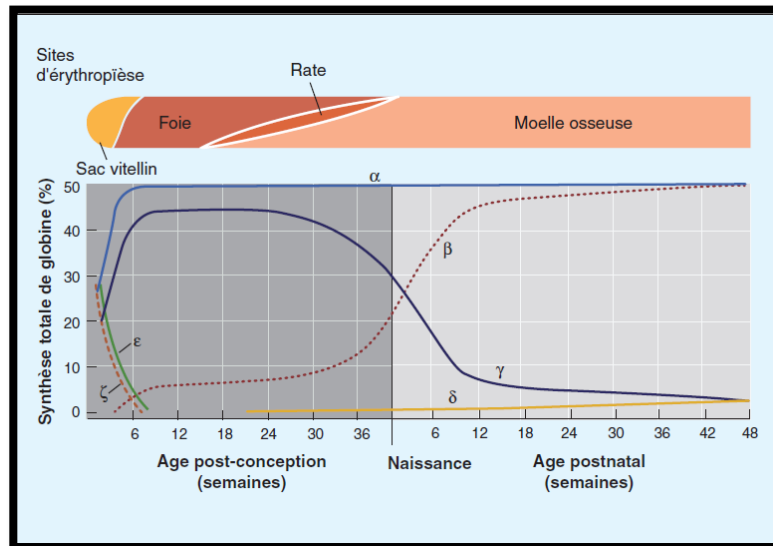


Figure 34 Evolution de la synthèse des différentes chaînes de globine au cours du développement humain [22].

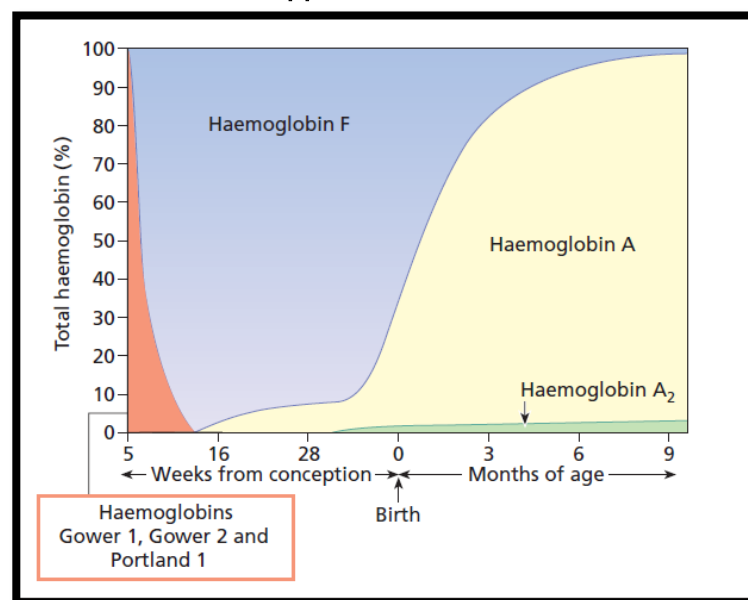


Figure 35 Proportions des différentes Hb chez le fœtus et l'enfant [18].

2. Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies constituent un groupe de troubles héréditaires de l'hémoglobine à transmission autosomique récessive, donnant à l'état homozygote des anémies sévères et chroniques. Les thalassémies et les drépanocytoses constituent les troubles de l'hémoglobine monogéniques les plus fréquents au monde. Initialement décrits dans les régions tropicales et subtropicales, ils sont maintenant communs partout dans le monde en raison de la migration. Une base de données épidémiologique mondiale sur les troubles de l'hémoglobine a été établie et publiée récemment par le World Health Organisation (OMS). Les données recueillies dans 229 pays ont clairement indiqué que les hémoglobinopathies constituent un problème de santé important dans 71% des pays qui incluent 89% de toutes les naissances dans le monde, La prévalence des porteurs d'hémoglobine anormale se situe entre 5 et 7% dans le monde et le nombre de nouveaux cas de nourrissons atteints est estimé à 300 000 par an. Parmi eux 60 000, sont nés avec la bêta-thalassémie majeure annuellement, le reste (83%) avec la drépanocytose (SCD) [23].

Les hémoglobinopathies sont :

- ❖ soit des anomalies qualitatives de l'Hb ou hémoglobinoses, lorsqu'il y a production d'une chaîne de globine anormale. Les plus fréquentes sont l'HbS, l'HbC et l'HbE.
- ❖ soit des anomalies quantitatives (thalassémies) lorsqu'il y a un déficit partiel ou complet de la production de β -globine (β -thalassémies) ou d' α -globine (α -thalassémies), sans altération de la protéine. Ces différentes anomalies peuvent être associées [3].

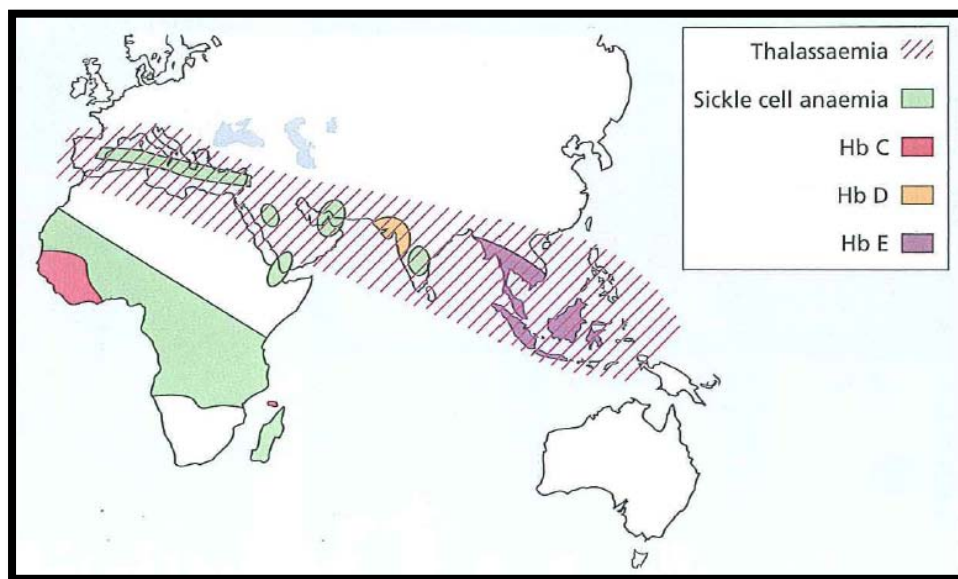


Figure 36 Répartition géographique des principales hémoglobinopathies [24].

2.1 Anomalies de structure de la protéine

2.1-1 La drépanocytose

a) Définition

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine se transmettant sur un mode autosomique récessif. Elle résulte d'une mutation ponctuelle du 6ème codon du gène β -globine (chromosome 11). Cette mutation est responsable de la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (HbS) [25].

b) Répartition géographique

La prévalence des porteurs d'hémoglobine anormale se situe entre 5 et 7% dans le monde et le nombre de nouveaux cas de nourrissons atteints est estimé à 300 000 par an. Parmi eux 60 000, sont nés avec la bêta-thalassémie majeure annuellement, le reste (83%) avec la drépanocytose (SCD) [23].

Jusqu'à la première moitié du XXe siècle, les anomalies de l'hémoglobine se limitaient pratiquement aux zones impaludées et aux pays qui ont connu, au cours des siècles derniers, un important afflux d'esclaves d'origine africaine. Dans ces pays, les sujets homozygotes

mouraient dans la petite enfance, alors que les hétérozygotes survivaient tout en bénéficiant d'un avantage sélectif. Au cours des dernières décennies, la distribution de ces anomalies génétiques a été considérablement modifiée par d'importants flux migratoires vers les pays industrialisés [26].

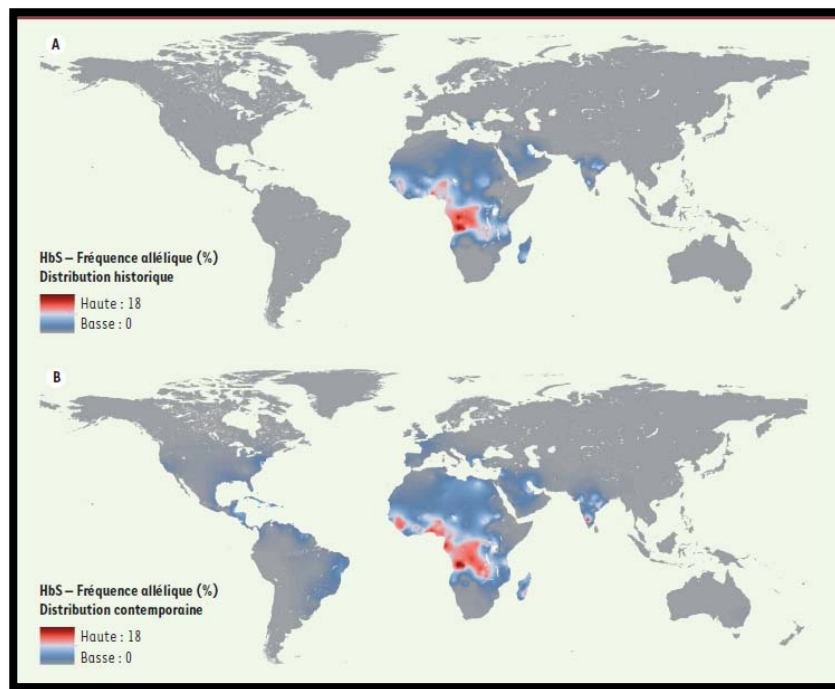


Figure 40 Distribution historique et contemporaine (2010) de la drépanocytose [27].

c) Physiopathologie [25]

La mutation sur le codon 6 du gène de la β -globine conduit au remplacement de l'acide glutamique hydrophile par une valine hydrophobe qui est responsable d'un changement de conformation de l'hémoglobine mutée (HbS) en situation de désoxygénation, par exemple à la faveur du passage dans la microcirculation. Un polymère se forme et s'allonge provoquant la déformation caractéristique des globules rouges en forme de faucille (falciformation). La polymérisation de l'HbS dépend de l'importance de la désoxygénation, de la composition de l'hémoglobine (la présence d'hémoglobine fœtale (HbF) diminue la

polymérisation), de la température, de l'équilibre ionique, du pH du globule rouge, de la concentration en 2,3-diphosphoglycérate (2-3 DPG) et de la présence d'une α -thalassémie.

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique : dérégulation de l'homéostasie des cations, libération de Fe^{3+} responsable d'un microenvironnement oxydant, exposition anormale des phosphatidylsérines à la surface des GR favorisant l'activation de la coagulation, les phénomènes d'adhérence et la reconnaissance des GR par les macrophages.

Ces différents phénomènes sont responsables de l'anémie hémolytique et d'une perte de déformabilité des GR. Le processus initial est réversible mais devient irréversible si les conditions environnementales se pérennisent. Les différents événements évoqués ci-dessus s'ils rendent bien compte de la physiopathologie de la maladie, n'expliquent pas le déclenchement de la crise vaso-occlusive (CVO). En effet, en conditions basales, le temps nécessaire à la polymérisation de la désoxy-HbS (« delay time ») est supérieur au temps de passage du GR dans la microcirculation. Divers mécanismes sont susceptibles de précipiter les CVO via un ralentissement du flux circulatoire.

- ❖ adhésion des globules rouges SS à l'endothélium (en particulier réticulocytes de stress ou GR jeunes sortis de façon prématurée de la moelle osseuse et qui expriment des molécules d'adhésion),
- ❖ intervention également des leucocytes et plaquettes activées dans le ralentissement du flux sanguin,
- ❖ augmentation du tonus vasculaire entraînant un ralentissement du flux sanguin lié à une diminution du monoxyde d'azote (NO) et à une augmentation de l'endothéline-1 (ET1).

Le déficit en NO est responsable également de l'activation des plaquettes et majore le dysfonctionnement endothélial. La conjonction de ces différents mécanismes est responsable de la vaso-occlusion.

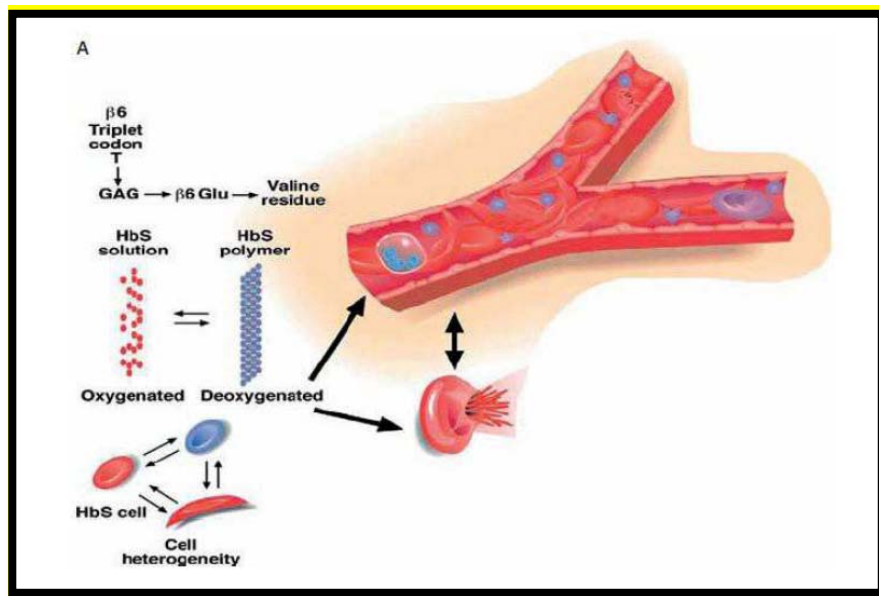


Figure 37 Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [28].

d) Aspects cliniques [25]

➤ Drépanocytose homozygote

Il s'agit de la forme la plus fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs.

🚦 Histoire naturelle

Il existe une grande variabilité d'expression phénotypique de la maladie d'un patient à l'autre et durant la vie du patient. Ceci tient à des facteurs génétiques (concentration d'HbF et existence d'une α -thalassémie associée) et à des facteurs environnementaux. On peut subdiviser l'histoire naturelle en quatre périodes :

- Période néonatale (0-3 mois) asymptomatique étant donné la présence d'HbF.
- Petite enfance (3- 5ans) : période où la morbi-mortalité est importante en raison du risque infectieux (en particulier septicémie à pneumocoque qui justifie dans cette

tranche d'âge la prophylaxie par la pénicilline) et du risque d'anémie aiguë (en raison d'épisodes de séquestration splénique et d'érythroblastopénie). Les crises douloureuses à cet âge consistent en des dactylites (syndromes pieds-mains correspondant à des tuméfactions inflammatoires et douloureuses des mains et pieds).

- Seconde enfance marquée par les CVO, l'apparition des syndromes thoraciques et le risque de survenue d'une vasculopathie cérébrale.
- Age adulte dont nous allons décrire ci-dessous les complications aiguës et chroniques. Les complications anémiques et infectieuses passent au second plan derrière les CVO (1^{ère} cause d'hospitalisation) et les syndromes thoraciques aigus (1^{ère} cause de mortalité chez l'adulte jeune).

Complications aiguës

Crises vaso-occlusives (CVO) : les CVO osseuses se manifestent par des douleurs osseuses très intenses touchant la métaphyse et la diaphyse des os longs. C'est l'évènement aigu le plus fréquent chez le patient drépanocytaire. Des signes inflammatoires locaux et généraux (fièvre ne dépassant généralement pas 38,5 °C) peuvent exister mais doivent faire rechercher une infection. La durée de la crise est variable allant de quelques heures à plusieurs jours (7 jours en moyenne chez l'adulte hospitalisé). Il faut rechercher les facteurs favorisant qui peuvent être de nature très variée : variation climatique, stress physique ou psychologique, apnée du sommeil, prise de médicaments (corticoïdes, vasoconstricteurs) ou d'alcool, effort intense ou prolongé, infection, déshydratation, période des règles chez certaines femmes. Chez le petit enfant, il peut exister des CVO abdominales, chez l'adulte par contre cette manifestation est exceptionnelle et doit faire rechercher une autre cause à la douleur.

Syndrome thoracique aigu (STA) : il s'agit de la 2^{ème} complication aiguë chez l'adulte drépanocytaire en terme de fréquence. Il est défini par l'association d'un nouvel infiltrat radiologique à un ou plusieurs symptômes respiratoires : toux, douleur thoracique, dyspnée,

expectoration (en particulier les crachats jaunes d'or), anomalie auscultatoire. En pratique clinique tout signe physique respiratoire est un syndrome thoracique jusqu'à preuve du contraire.

Autres complications vaso-occlusives : les complications ischémiques secondaires à la vaso-occlusion peuvent toucher la plupart des organes. Elles sont nombreuses : priapisme, accidents vasculaires cérébraux, crises vaso-occlusives hépatiques, spléniques (infarctus ou séquestration), rénales (hématurie micro- ou macroscopique liées à un infarctus rénal ou une nécrose papillaire), vertige aigu ou surdité brusque.

Complications infectieuses : l'infection est une complication fréquente de la drépanocytose. Classiquement, les infections à germes encapsulés (pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque) et salmonelles mineures favorisées par l'asplénie fonctionnelle doivent être évoquées. Il faut redouter les infections liées aux soins (staphylocoques et entérobactéries).

Complications chroniques

Elles sont nombreuses, variées et peuvent mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel. Nous ne nous attarderons que sur les plus graves :

La vasculopathie cérébrale concerne principalement les patients homozygotes. Il s'agit d'une atteinte sténosante des vaisseaux de gros et moyens calibres des territoires antérieurs, à l'origine d'accidents ischémiques. Dans un second temps, se constitue un réseau de suppléance anastomotique fragile, à l'origine d'accidents hémorragiques. Cette vasculopathie cérébrale chronique s'appelle Moya-Moya.

La rétinopathie : c'est une complication fréquente qui concerne 64 % des homozygotes et 79 % des hétérozygotes composites SC. Elle débute par des phénomènes vaso-occlusifs en

périphérie puis une néo vascularisation se développe. Un fond d'œil annuel est préconisé. Le traitement repose sur la photo-coagulation au Laser argon des zones ischémiques.

L'atteinte rénale : le spectre des atteintes rénales est large. Il s'agit principalement d'une glomérulopathie. Il peut exister également des tubulopathies avec des défauts de concentration et défauts d'acidification des urines. Cette glomérulopathie évolue vers une insuffisance rénale chronique. Le dépistage d'une protéinurie et de la microalbuminurie doit donc être réalisé au moins une fois par an et en dehors de toute manifestation aiguë. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion est préconisé en cas de rapport albuminurie sur créatinurie supérieur à 30 mg/mmol.

L'atteinte cardio-pulmonaire : en cas d'antécédent de syndromes thoraciques répétés, des plages de fibrose pulmonaire peuvent se développer, principalement dans les lobes inférieurs. Elles sont associées à un syndrome restrictif ou mixte. Par ailleurs, comme dans les autres anémies hémolytiques, il existe des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP). Un cathétérisme droit doit être réalisé en cas de vitesse de régurgitation tricuspide supérieure à 2,8 m/s à l'échographie cardiaque. En raison de l'hyper-débit (en rapport avec l'anémie chronique), il existe fréquemment une dysfonction ventriculaire gauche (dilatation puis hypertrophie excentrique). Il s'agit d'atteintes sévères ; les patients ayant à la fois une atteinte pulmonaire et une dysfonction diastolique ont un risque élevé de décès.

➤ Drépanocytose hétérozygote [18]

La forme hétérozygote (HbA/HbS) est habituellement cliniquement muette, l'hémogramme est normal et seule l'étude de l'Hb est capable de la mettre en évidence. Les chaînes α s'associant préférentiellement aux chaînes β normales.

Une microcytose, en l'absence de carence martiale, doit faire suspecter l'association avec une α -thalassémie. En effet, l' α -thalassémie est fréquente dans les populations africaines et se retrouve donc souvent chez les porteurs du gène HbS. Dans ce cas, le taux

d'HbS est inférieur à celui d'un sujet A/S. En cas d'un seul gène α délété, le taux d'HbS se situe entre 30 et 35 % ; en cas de deux gènes α délétés, il tombe à 25–30%.

Chez un hétérozygote symptomatique, une étude complémentaire est parfois nécessaire pour mettre en évidence une mutation supplémentaire sur les gènes β ou α .

➤ **Autres syndromes drépanocytaires**

La coexistence d'une ou deux mutations caractéristiques de la drépanocytose et d'une autre anomalie génétique peut être à l'origine de syndromes drépanocytaires majeurs dont la sévérité est variable.

e) Aspect biologique [18]

➤ **Drépanocytose hétérozygote**

 Hémogramme

Le VGM, la TCMH et la concentration en hémoglobine sont normaux, sauf chez ceux ayant un trait thalassémique coexistant qui peuvent être légèrement anémiques. De même, le VGM et la TCMH seront réduits.

Le trait thalassémique est un peu plus répandu chez les Africains et les Afro-Américains avec un trait drépanocytaire que chez les personnes normales, de sorte qu'il n'est pas rare que les sujets ayant un trait drépanocytaire aient une anémie borderline ou une réduction du VGM et de la TCMH.

 Frottis sanguin

Le frottis sanguin peut être complètement normal ou peut montrer une microcytose ou des cellules cibles. Si un sujet avec le trait drépanocytaire développe une carence en fer, les cellules cibles sont souvent proéminentes. Par contre les drépanocytes classiques sont absentes.

Au cours du paludisme à *P. falciparum*, les sujets avec un trait drépanocytaire ont un frottis sanguin qui montre un petit pourcentage des cellules parasitées, que ce qui est constaté chez les sujets sans une hémoglobinopathie.

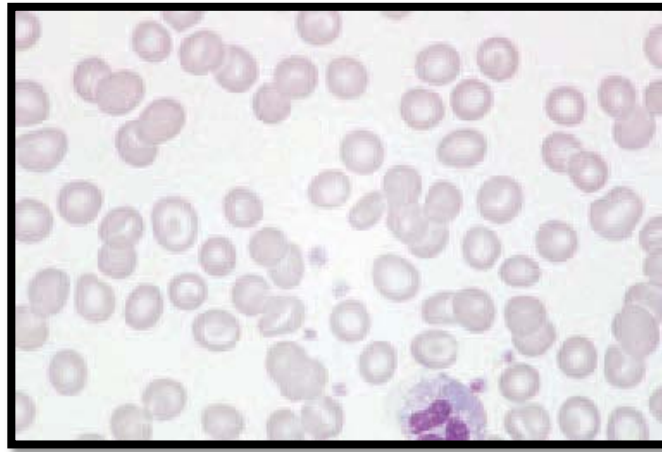


Figure 38 Frottis sanguin qui montre une hypochromie avec des cellules cibles et d'autres poïkilocytes.

Electrophorèse de l'hémoglobine

On pourrait s'attendre à ce que les hétérozygotes pour l'hémoglobine S ($\beta\beta^s$) aient des quantités égales d'hémoglobine S et d'hémoglobine A. En effet, l'hémoglobine A est un peu plus de 50% et l'hémoglobine S est un peu moins, généralement autour de 40%; Ceci est dû au fait que la chaîne β normale a une plus grande affinité pour β^s que pour la chaîne α . L'hémoglobine S est facilement détectée par l'électrophorèse de l'hémoglobine et d'autres techniques.

➤ **Drépanocytose homozygote**

 Hémogramme

La numération de la formule sanguine est normale à la naissance. Et au cours de la première année de vie, dès que l'hémoglobine F sera remplacée par l'hémoglobine S. Il y aura une baisse de la concentration d'hémoglobine et une augmentation du nombre des réticulocytes.

L'anémie et la réticulocytose se poursuivent tout au long de l'enfance, de l'adolescence et de la vie adulte. La concentration d'hémoglobine rapporté chez les adultes est le plus souvent entre 6 et 10g/dl, mais qui peut aller de 5 à 12g/dl ou même plus.

Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'une thalassémie associée, les indices de globules rouges sont normaux. Cependant, le VGM et le TCMH ne sont pas élevés par rapport au nombre des réticulocytes. Le VGM a tendance à être plus élevé chez ceux ayant un pourcentage d'hémoglobine F plus élevé et la TCMH peut être légèrement augmentée.

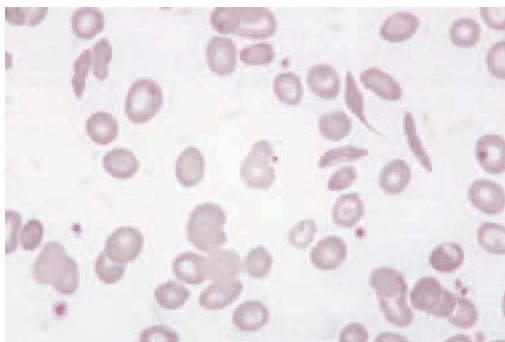
Les patients atteints de la drépanocytose ayant un trait thalassémique ont une plus faible moyenne de VGM et de TCMH que ceux avec les quatre gènes α . La concentration de l'hémoglobine est en moyenne de 1-2 g/dl plus élevée et le nombre de réticulocytes est réduit.

 Le frottis sanguin

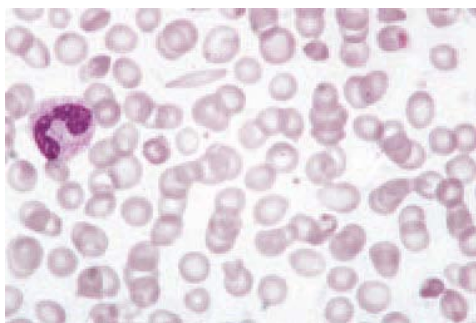
Le frottis sanguin est habituellement normal à la naissance et à la période néonatale comme le pourcentage d'hémoglobine S est relativement faible. Les anomalies sont généralement détectables à l'environ de 6 mois lorsque les drépanocytes, les cellules cibles et les corps de Howell-Jolly commencent à apparaître. La majorité des nourrissons ont des

signes d'hyposplénisme à l'âge de 1 an et des érythroblastes circulantes, des cellules falciformes et des corps de Howell-Jolly qui sont beaucoup plus communs par la suite.

Chez un adulte porteur de la drépanocytose, le frottis sanguin montre un nombre variable des cellules falciformes en forme de croissant ou de faucille. Ceux-ci représentent des drépanocytes irréversibles, qui n'ont pas corrigé leur forme lors de l'exposition à l'oxygène atmosphérique. Le nombre de cellules falciformes est très variable, allant de cellules occasionnelles à 30-40%. Ils sont moins nombreux chez ceux qui ont une TCMH réduite. En plus des cellules falciformes classiques, il y a des cellules allongées pointues à une ou à deux extrémités; ceux-ci ont été appelés en forme de bateaux ou des cellules en forme d'avoine ou sous forme de cellules falciformes charnues. On constate une polychromie, et chez certains patients, une microcytose et une hypochromie peut exister.



(a) A l'âge de 13 ans l'anisocytose est plus marquée avec des cellules falciformes.



(b) A l'âge de 5 mois montrant une légère anisopoikilocytose et une cellule en faucille

Figure 39 Les frottis sanguins d'un enfant avec drépanocytose [18].

L'électrophorèse de l'hémoglobine

Chez l'adulte l'hémoglobine S est la principale hémoglobine présente, en comprenant généralement 90–95% d'hémoglobine totale. L'hémoglobine A est totalement absent. L'hémoglobine A₂ peut être présente en quantités normales ou peut être légèrement élevée (habituellement 2–4%). Des pourcentages plus élevés sont observés chez ceux ayant également un trait α thalassémique, bien qu'il y a une variation considérable dans les niveaux moyens rapportés dans les différentes séries de patients. L'hémoglobine F est habituellement légèrement élevée. Inévitablement, le pourcentage de l'hémoglobine S est inversement proportionnel au pourcentage de l'hémoglobine F.

Le tableau XII montre un récapitulatif des caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires.

Tableau XII Les caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires.

Statut génétique	Diagnostic biologique						
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	Frottis sanguin	Electrophorèse de l'hémoglobine			
				HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
S homozygote	6 – 10	N	Drépanocytes (+ à +++) Cellules cibles (+) Corps de Jolly (±)	0	80 – 95	5 – 20	V
S hétérozygote	N	N	N	65 – 60	35 – 40	< 1	V
Double hétérozygotie S/C	10 – 12	Diminué (70 – 90)	Drépanocytes (rares) Cellules cibles (50 %) Poikilocytose	0	50	1 – 7	V

2.1-2 L'hémoglobine C

a) Définition

L'hémoglobinose C est une maladie génétique due à la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine C (HbC) qui remplace l'hémoglobine A (HbA) normale.

Un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β , mais avec cette fois remplacement de l'acide glutamique par une lysine ($6 \beta \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$). On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou « trait » A/C), à l'état homozygote (C/C ou hémoglobinose C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites : génotype C/ β thalassémique (β^+ ou β^0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose [29].

b) Répartition géographique

On retrouve l'hémoglobine C principalement en Afrique de l'Ouest, notamment au Ghana, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Togo et au Bénin, mais aussi chez les populations noires d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes. L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, sont également concernés [30].

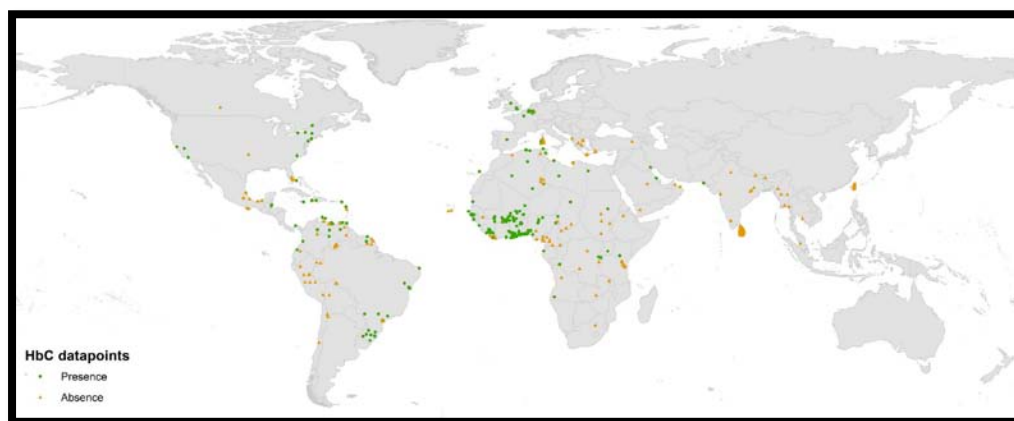


Figure 40 Répartition mondiale des enquêtes sur la HbC [30].

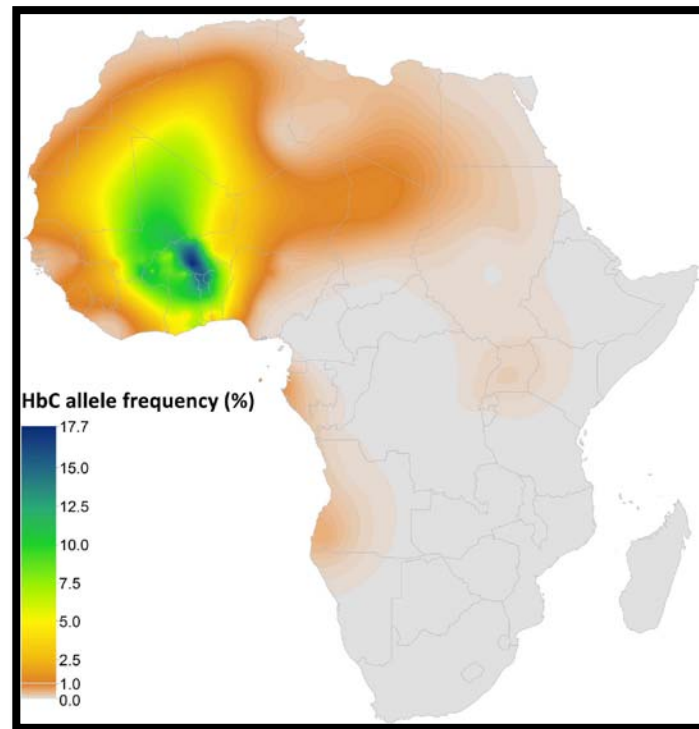


Figure 41 Carte récapitulative de la fréquence des allèles d'HbC en Afrique [30].

c) Physiopathologie [18]

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

Cette forte concentration hémoglobinique rend compte de la sévérité de l'hétérozygotie composite « hémoglobine S/hémoglobine C ».

d) Clinique [18]

➤ Hémoglobinoses C

Les patients homozygotes pour cette mutation présentent généralement une anémie légère à modérée, associée à une fréquente splénomégalie. Le risque de lithiase biliaire et de déficit en folates est augmenté en raison de la chronicité de l'hémolyse [52].

➤ Trait A/C

Il n'a pas de signification clinique, mais il est important pour conseiller les futurs parents. C'est en grande partie à cause de la possibilité de l'association de la drépanocytose et d'hémoglobinoses C, si l'un des parents a le trait de l'hémoglobine C et l'autre a le trait de la drépanocytose.

➤ Hétérozygotes composites

Le tableau clinique si l'hémoglobine C est co-héréditaire avec une β^0 thalassémie ou une β^+ thalassémie sévère ressemble à la thalassémie intermédiaire, avec une anémie modérément sévère, une splénomégalie et parfois un hypersplénisme. Une aggravation de l'anémie consécutive à des crises aplasiques a été observée. Si l'hémoglobine C est co-héréditaire avec une β^+ thalassémie légère, les signes cliniques sont similaires à ceux de l'homozygotie pour l'hémoglobine C. Il y a une anémie hémolytique légère à modérée et une splénomégalie.

Les hétérozygotes composites S/C souffrent de symptômes comparables à ceux de la drépanocytose, mais cependant légèrement atténués. Les complications demeurent toutefois les mêmes et sont même plus fréquentes que chez les patients drépanocytaires : nécrose des têtes fémorales, rétinopathies, et infarctus spléniques répétés.

e) Aspect biologique [18]

➤ **HbP C hétérozygote**

✚ **Hémogramme**

La concentration d'hémoglobine est habituellement normale, mais la microcytose est fréquente, qui peut être dû à une association avec un trait thalassémique. La TCMH est, en moyenne, plus élevée que la normale.

✚ **Le frottis sanguin**

Le frottis sanguin peut être complètement normal ou peut montrer une microcytose, des cellules cible et des cellules irrégulièrement contractées, ou toute une combinaison de ces anomalies.



Figure 42 Frottis sanguin montrant des cellules cibles et d'autres poïkilocytes [18].

✚ **L'électrophorèse de l'hémoglobine**

L'électrophorèse de l'hémoglobine ou la HPLC montre que l'hémoglobine A constitue un peu plus de 50% d'hémoglobine et que l'hémoglobine C est légèrement moins. La proportion de l'hémoglobine C est plus faible chez ceux ayant un trait thalassémique associé.

➤ **HbP C homozygote**

 Hémogramme

L'hémoglobine varie entre 8g/dl et la normale. Il existe souvent une microcytose marquée.

La TCMH est, en moyenne, normale ou légèrement augmentée et la proportion des cellules hyperdenses est augmentée. La cause de la microcytose et l'augmentation de la TCMH est l'activation du cotransporteur K^+/Cl^- , ce qui conduit à la perte d'eau de la cellule qui devient donc plus petite, plus dense et moins déformable que la normale. Le nombre des réticulocytes est modérément élevé, habituellement 2–4%.

 Le frottis sanguin

Le frottis sanguin est caractéristique. Il montre de nombreuses cellules cibles et de nombreuses cellules irrégulièrement contractées, associées à une microcytose. Et il peut y avoir occasionnellement des érythroblastes et des cellules qui peuvent contenir des cristaux d'hémoglobine C. Ces cristaux peuvent être tétragonaux ou hexagonaux. Habituellement, toute l'hémoglobine est incorporée dans le cristal, de sorte que le cristal est dans une cellule qui semble autrement vide d'hémoglobine. La majorité des cristaux sont de 6–10 mm en longueur et de 2–3 mm de diamètre avec des extrémités pointues. Les cristaux peuvent être présents in vivo, mais peuvent aussi se former in vitro, en particulier si la lame du frottis sanguin sèche lentement. Les cristaux et les érythroblastes sont plus souvent observés.

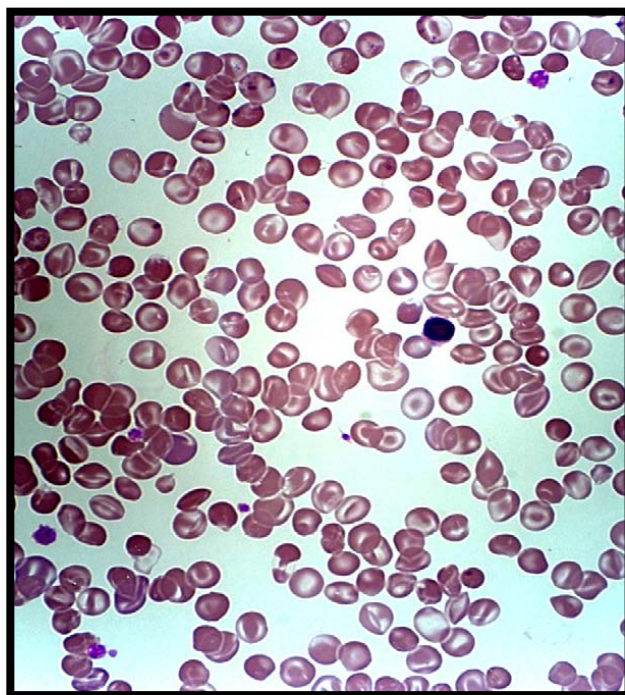


Figure 43 Frottis sanguin : présence constante des hématies en cible, hématies en bâtonnet, microsphérocytoses, anisopoïkilocytose et un érythroblaste [29].

✚ L'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse de l'hémoglobine et la HPLC montrent que l'hémoglobine C comprend presque toute l'hémoglobine et que l'hémoglobine F peut être légèrement élevée, sans dépasser généralement 3%.

Le diagnostic dépend de l'identification de l'hémoglobine C comme la seule variante de l'hémoglobine, l'absence d'hémoglobine A, et par au moins deux techniques indépendantes

Le tableau XIII montre un récapitulatif des caractéristiques biologiques de l'hémoglobinopathie C.

Tableau XIII Les caractéristiques biologiques de l'hémoglobinopathie C.

Statut génétique	Diagnostic biologique					
	Hb (g/dl) VGM (fl)	Frottis sanguin	Electrophorèse de l'hémoglobine			
			HbA (%)	HbC (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
C homozygote	Anémie (Hb > 8g/dl) Microcytaire, CCMH augmentée (38%)	cellules cibles++ microsphérocytes	0	>90	<3	<3
C Hétérozygote	Normale, parfois discrètement microcytaire	–	60 – 65	35 – 40	< 1	<3

2.1-3 L'hémoglobinopathie O-Arabe [18]

a) Définition

L'HbO-Arabe est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine.

b) Répartition géographique

On le retrouve en Europe orientale, mais également en Afrique et dans le Moyen-Orient.

c) Diagnostic biologique

Il migre avec les HbC et E lors de l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, mais peut facilement en être différencié par l'électrophorèse sur gel d'agar, en focalisation isoélectrique ou en CLHP sur échangeur de cations.

d) Tableaux clinique et biologique

Ce variant n'entraîne aucune anomalie chez les hétérozygotes et les homozygotes. C'est l'association Hb O-Arabe/HbS qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur avec anémie hémolytique et crises vaso occlusives. Il est donc important d'en faire le diagnostic, tant dans le cadre du conseil génétique que de la prise en charge précoce des malades.

2.1-4 Hémoglobinopathie E [18]

a) Définition

L'HbE est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 26 est remplacé par une lysine. C'est sans doute la plus fréquente des Hb anormales. L'HbE a des propriétés fonctionnelles peu différentes de l'HbA. Cependant, elle constitue un modèle particulier de β -thalassémie. La mutation démasque un site d'épissage alternatif qui conduit à une synthèse avortée pour une partie de la chaîne β mutée. Dans le cas de l'hémoglobinoïde E, le problème n'est donc pas celui d'une protéine anormale, mais celui d'une synthèse en quantité insuffisante de cette protéine anormale. Les chaînes β mutées sont en trop faible quantité pour se lier aux chaînes α disponibles. Le bilan est donc une β -thalassémie peu sévère.

b) Répartition géographique

Elle concerne essentiellement les populations du Sud Est asiatique, où sa prévalence peut s'élever jusqu'à 60% dans certaines régions. En raison d'une forte immigration des populations du Sud-Est asiatique vers les pays occidentaux, on l'observe aujourd'hui partout dans le monde.

c) Tableau clinique et biologique

Cette anomalie est bien supportée dans sa forme hétérozygote. L'hémogramme est normal, il peut montrer une microcytose ou une discrète anémie. Les taux d'HbE sont d'environ 30%. Chez l'homozygote, les effets sont mineurs, se limitant à une anémie hypochrome microcytaire modérée. L'HbA est absente, le taux d'HbE varie entre 85 et 99%. Le taux d'HbF est variable, généralement inférieur à 15%. Néanmoins, de grandes variations peuvent être observées, et il est indispensable d'interpréter les résultats en fonction du contexte clinique et familial pour discuter l'éventualité d'une association HbE/ β^0 -thalassémie et proposer un diagnostic moléculaire.

2.2 Anomalies de synthèse des chaînes de globine : les thalassémies

Les thalassémies sont un groupe hétérogène d'affections qui ont en point commun le défaut de synthèse, partiel ou total, d'une chaîne de globine. Ce déficit a pour conséquence un déséquilibre entre les chaînes, associé à un excès de chaînes non appariées responsable d'anomalies au niveau de l'érythropoïèse [19].

2.2-1 Les béta-thalassémies

a) Définition

Les β -thalassémies correspondent à un défaut de synthèse des chaînes β de globine de l'hémoglobine, l'anomalie hémoglobinique est l'inhibition (β^0 thal) ou la diminution (β^+ thal) quantitative de la synthèse des chaînes β dont la structure demeure inchangée.

b) Répartition géographique

Thalassémie vient du terme grec 'thalassa' qui désigne la mer Méditerranée, en référence à la distribution géographique historique de la maladie. Comme dans la drépanocytose, cette dernière correspond à celle du paludisme ce qui suggère que les porteurs d'un trait β -thalassémique sont eux aussi en partie protégés contre le neuro-paludisme. Les allèles β -thalassémiques sont fréquents dans le bassin méditerranéen, en Afrique de l'Ouest, au Moyen-Orient, dans le sous-continent indien, en Asie centrale et du Sud-Est. Les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec 14% et 12% respectivement de porteurs hétérozygotes dans la population. En raison des migrations de populations et, dans une mesure bien moindre que pour la drépanocytose, de l'esclavage, la β -thalassémie est aussi présente en Europe du Nord, aux Amériques, dans les Caraïbes et en Océanie [22].

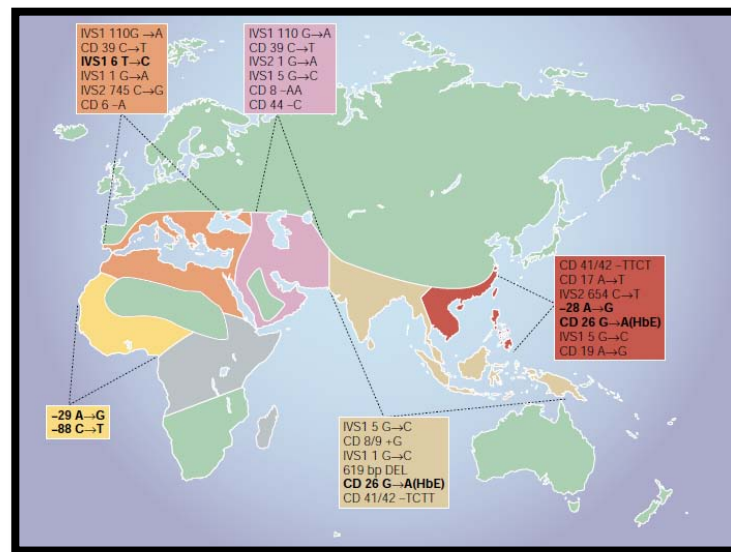


Figure 44 Répartition géographique des cas atteints de la bêta-thalassémie dans le monde [31].

c) Physiopathologie :

La diminution (bêta+) ou l'absence (beta0) des chaînes de bêta globine entraîne un excès relatif de chaînes d'alpha globine non liées qui précipitent dans les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse, entraînant leur mort prématurée et donc une érythropoïèse inefficace. Le degré de réduction de la chaîne de la globine est déterminé par la nature de la mutation au niveau du gène de la bêta-globine situé sur le chromosome. L'hémolyse périphérique contribuant à l'anémie est moins prononcée dans la thalassémie majeure que dans la thalassémie intermédiaire, et se produit lorsque les chaînes d'alpha globine insolubles induisent des dommages membranaires aux érythrocytes périphériques. L'anémie stimule la production d'érythropoïétine avec une expansion intensive mais inefficace de la moelle osseuse (jusqu'à 25 à 30 fois la normale), ce qui provoque à son tour les déformations osseuses typiques décrites précédemment. Une anémie prolongée et sévère et une augmentation de la pulsion érythropoïétique entraînent également une hépatosplénomégalie et une érythropoïèse extra médullaire [32].

La physiopathologie générale de la β thalassémie est illustrée dans la figure 51.

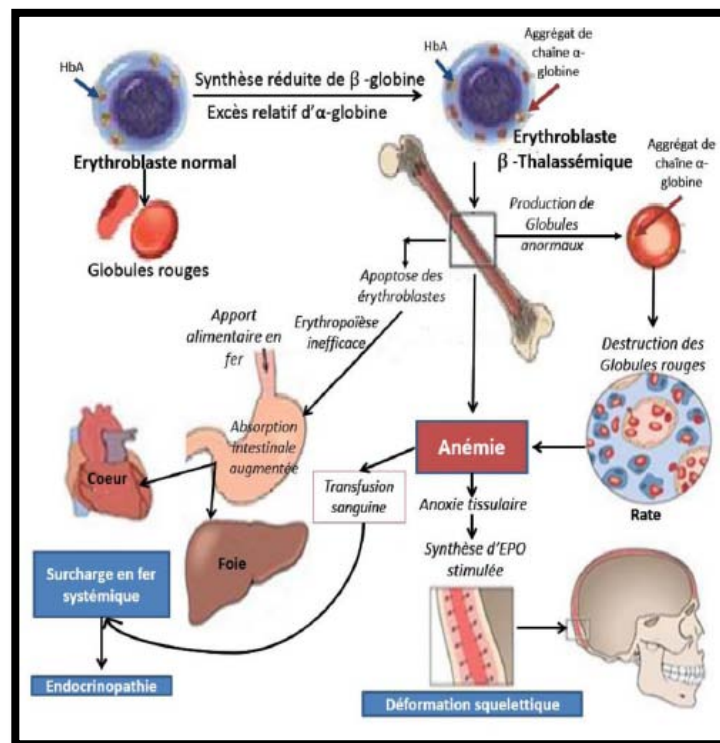


Figure 45 Physiopathologie générale de la thalassémie [32].

d) La classification clinique des β -thalassémies [33]

Elle distingue les différentes formes de thalassémie en fonction de la sévérité de la présentation clinique.

➤ β -thalassémie mineure

- La β -thalassémie mineure ou trait thalassémique est la forme observée chez le porteur sain ou hétérozygote. Elle n'a pas d'expression clinique mais elle est associée à des signes biologiques extrêmement constants : microcytose, pseudopolyglobulie, hypochromie et augmentation de la fraction A_2 de L'hémoglobine.

➤ **β-thalassémie intermédiaire**

- La thalassémie intermédiaire est une forme modérée de la maladie qui se déclare après la deuxième année de vie. L'anémie est de sévérité variable mais en général bien tolérée et ne nécessite pas ou peu de transfusion. La sévérité moindre est due soit à une persistance résiduelle de la synthèse d'HbA soit à une persistance d'hémoglobine fœtale qui compense l'absence d'HbA, soit à la présence d'une α-thalassémie associée.

Le degré de sévérité des β-thalassémies dépend en premier lieu de la nature de la mutation en cause. Viennent ensuite l'environnement socio-économique et la qualité de la prise en charge médicale.

➤ **β-thalassémie homozygote majeure**

La forme homozygote habituelle est l'anémie de Cooley.

- La thalassémie majeure est la forme correspondant à l'absence totale d'HbA par défaut de chaînes β -globine. On observe une anémie profonde, d'installation progressive au cours de la première année de vie, alors que la synthèse d'HbF diminue lentement. En parallèle au défaut de production de la chaîne β qui est responsable de l'anémie, la synthèse de la chaîne α complémentaire persiste à son niveau normal. Cette chaîne qui ne peut s'apparier, s'accumule dans les cellules érythroblastiques et précipite sous forme d'agrégats, entraînant des dommages membranaires et la destruction prématurée des précurseurs érythroïdes. Le diagnostic est fait rapidement devant l'anémie profonde, la splénomégalie, les caractéristiques de l'hémogramme et la présence exclusive ou quasi exclusive d'HbF. Il est confirmé par la présence d'un trait thalassémique chez chacun des deux parents.

e) **Aspect biologique de la β-thalassémie :**

➤ **β-thalassémie hétérozygote**

✚ Hémogramme [33]

Le signe évocateur d'un trait thalassémique est la mise en évidence à l'hémogramme d'une microcytose, d'une hypochromie et d'une pseudopolyglobulie, en l'absence de carence martiale et chez un sujet originaire d'un pays à risque.

✚ Le frottis sanguin [18]

Le frottis sanguin est presque normal, avec seulement une légère microcytose, mais qui peut être anormalement marquée. En plus de la microcytose, on trouve l'anisocytose, l'hypochromie et la poïkilocytose. Les individus avec un phénotype plus sévère peuvent avoir des basophiles proéminents pointillés et des cellules cibles.

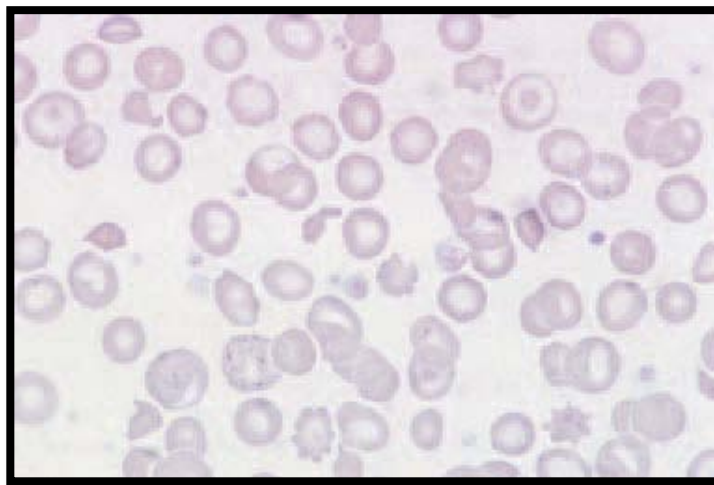


Figure 46 Frottis sanguin, montrant des globules rouges avec une morphologie anormale [18].

✚ L'électrophorèse de l'hémoglobine [33]

Les premiers dosages de la fraction A₂ étaient réalisés par spectrophotométrie de la fraction A₂ éluée après séparation électrophorétique sur acétate de cellulose. Si elle permet l'identification des fractions clairement augmentées, cette méthode manque de précision pour les valeurs comprises entre 3 et 4,5%. En revanche, l'analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), permettant un dosage précis et sensible de la fraction A₂ comme de la fraction F, représente la méthode de référence. Grâce à l'apparition sur le marché

d'automates de HPLC équipés de micro-colonne, cette technique tend à remplacer l'analyse électrophorétique en première intention.

Les variations de la fraction de l'HbA₂ sont de faibles amplitudes chez le sujet normal, elle est inférieure à 3% de l'hémoglobine totale, chez l'hétérozygote elle est augmentée, en général entre 3,5 et 5,5%, rarement au-delà de 7%. Ce dosage revêt une importance particulière chez les couples en âge de procréer puisque c'est sur ce résultat que repose l'identification des couples à risque et l'indication d'un diagnostic prénatal.

➤ β-thalassémie homozygote

✚ Hémogramme [18]

L'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire arégénérative. L'hémoglobine varie généralement entre 3–7g/dl, le VGM entre 50–60fl et la TCMH entre 12–18pg.

✚ Le frottis sanguin [33]

Sur le frottis, on note une hypochromie et une microcytose sévères et la présence d'anisocytes et de poikilocytes. Les corps de Heinz ne sont visibles dans le sang périphérique qu'après splénectomie, leur présence pouvant alors gêner le décompte des réticulocytes. On recherchera systématiquement un trait thalassémique chez chacun des deux parents.

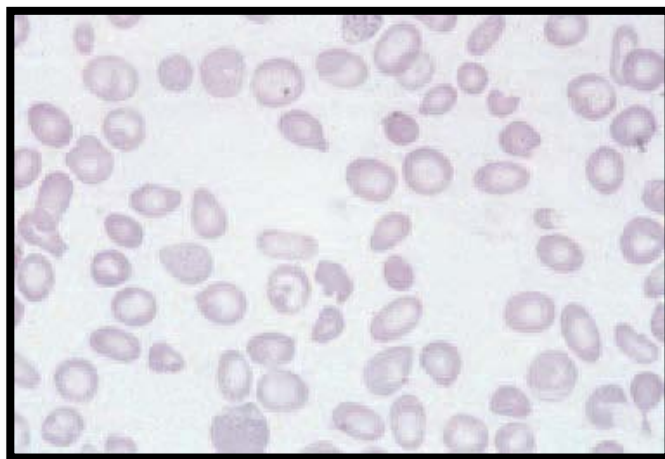


Figure 51 Frottis sanguin d'un cas de b ta thalassémie homozygote [18].

 L'électrophorèse de l'hémoglobine [33]

L'étude de l'hémoglobine, effectuée avant toute transfusion, montre l'absence totale ou quasi totale d'HbA et la présence majoritaire d'HbF, l'HbA2 étant normale ou augmentée. Il arrive que l'étude de l'hémoglobine soit demandée après la transfusion, ce qui masque le profil caractéristique puisqu'on peut retrouver la présence d'HbA d'origine transfusionnelle jusqu'à 3 mois après la transfusion.

2.2-2 Les α -thalassémies

a) Définition [24]

Ils sont généralement causés par des délétions de gènes, comme il y a normalement quatre copies du gène de l' α -globine, la sévérité clinique peut être classée en fonction du nombre de gènes manquants ou inactifs.

b) Répartition géographique [33]

On compte en Afrique comme en Asie 25 à 30 % de porteurs hétérozygotes avec, par endroit des pics à 80 %. Pendant longtemps, les α -thalassémies ont été considérées comme exceptionnelles sur le pourtour méditerranéen, mais des études récentes montrent que leur fréquence était sous-estimée.

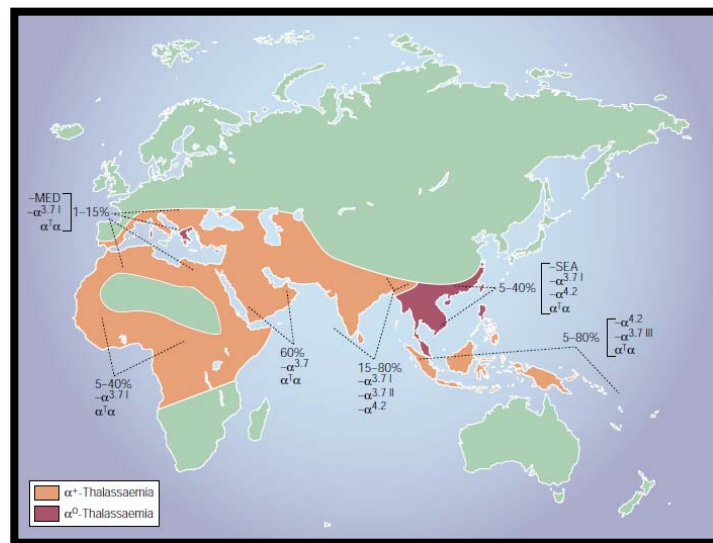


Figure 47 Répartition géographique des cas atteints de l'alpha-thalassémie dans le monde [31].

c) La classification clinique et biologique des lésions moléculaires des - thalassémies [33]

Les délétions représentent la majorité des anomalies caractérisées dans le locus α .

- La délétion des 4 gènes (---/---) correspond à l'homozygotie pour la délétion de 2 gènes en Cis. Cette forme est surtout répandue en Asie ; elle est relativement rare dans les populations méditerranéennes et inconnue dans les populations africaines. La chaîne α étant une des composantes de l'HbF, les manifestations de cette forme grave débuteront pendant la vie fœtale et conduiront à une mort in utero ou périnatale dans un tableau d'anasarque Fœto-placentaire. Dans quelques cas rapportés dans la littérature, des enfants α_0 -thalassemiques ont survécu grâce à des transfusions débutées en intra-utero, au cours du troisième trimestre de la grossesse. Un diagnostic prénatal peut être réalisé, dont le but est d'éviter la naissance d'enfant malade mais aussi de préserver la mère des complications dues à la mort fœtale.

- L'hémoglobinoase H correspond d'un point de vue génétique, à l'atteinte de 3 gènes ($--/-\alpha$). Les chaînes β en excès s'associent en un tétramère relativement instable, L'hémoglobine H se traduit Cliniquement par une anémie hémolytique chronique de sévérité variable mais le plus souvent bien tolérée. On retrouve également, à des degrés variables, un ictère cutanéomuqueux et une splénomégalie.
- L' α -thalassémie de type 1 est cliniquement muette. On retrouve à l'hélogramme les signes caractéristiques du trait thalassémique qui sont une microcytose avec pseudopolyglobulie sans modification de la fraction A_2 . Sur le plan génétique, cette forme est la conséquence d'une inactivation des deux gènes en Cis sur un des deux chromosomes ($--/\alpha\alpha$) ou d'une inactivation d'un gène sur chaque chromosome ($-\alpha/-\alpha$).
- L'inactivation d'un seul des 4 gènes α ou α -thalassémie de type 2 ($-\alpha/\alpha\alpha$) est silencieuse autant sur le plan clinique que biologique. Elle ne peut être caractérisée qu'en biologie moléculaire.

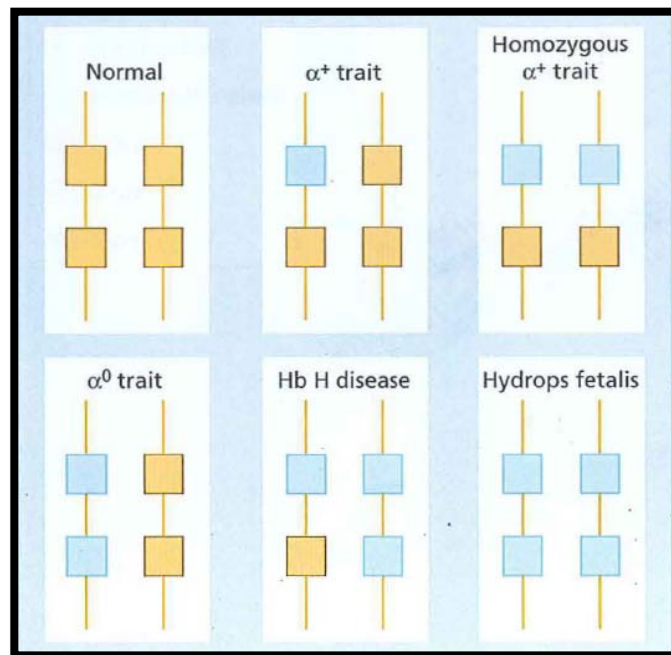


Figure 48 La génétique de l' α -thalassémie [18].

d) Aspects biologiques des α -thalassémies [18]

➤ ***Hydrops Fetalis de Bart***

Un fœtus avec ***Hydrops Fetalis de Bart*** a une anémie sévère (concentration d'hémoglobine habituellement entre 3–8g/dl, parfois jusqu'à 10 g/dl ou même plus) avec une anisocytose et poïkilocytose frappantes (y compris cellules cibles et cellules allongées). Erythrocytes semblaient grands mais nettement hypochromes, à cause de la réticulocytose. La TCMH et la CCMH sont fortement réduites, mais le VGM peut être normal.

L'électrophorèse de l'hémoglobine et la HPLC montrent l'hémoglobine de Bart (70–100%) et parfois de plus petites quantités de l'hémoglobine Portland 1 (généralement autour de 10–20%), l'hémoglobine Portland 2 et l'hémoglobine H.

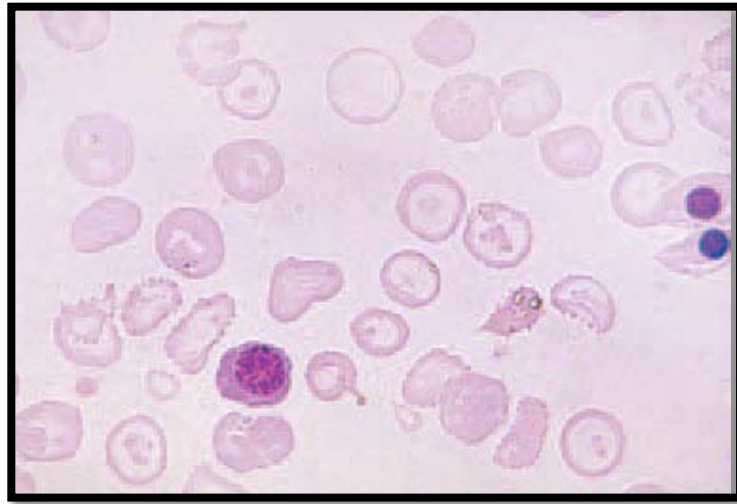


Figure 49 Frottis sanguin montrant une augmentation frappante des globules rouges nucléés
[18].

➤ L'hémoglobino H :

L'hélogramme montre une anémie hypochrome microcytaire modéré à sévère, avec une concentration d'hémoglobine qui varie entre 3 et 11g/dl (habituellement 7–10g/dl). Le VGM est de l'ordre de 50–65fl et la TCMH est généralement entre 15–20pg. La CCMH est réduite, généralement entre 25 et 30g/dl. Cette réduction reflète non seulement la synthèse réduite de l'hémoglobine, mais aussi la surhydratation cellulaire résultant des dommages de la membrane.

Le frottis sanguin montre une anisocytose frappante, une poïkilocytose, une hypochromie et une microcytose. Les poïkilocytes peuvent inclure des cellules cibles, des fragments et des poïkilocytes en goutte. Des basophiles Pointillés peuvent être présents. Les globules rouges nucléés peuvent être présents mais souvent ils ne le sont pas. Le pourcentage et le nombre absolu de réticulocytes est augmenté.

L'électrophorèse de l'hémoglobine, la HPLC et la focalisation isoélectrique montrent que l'hémoglobine H comprend 1–40% d'hémoglobine totale (habituellement 8–10%). Le

pourcentage d'hémoglobine H est plus élevé lorsque l'un des défauts génétiques est une alpha thalassémie non délétionnelle et plus bas quand il coexiste avec des hétérozygoties type β^S , β^C ou β^E . L'hémoglobine Bart est présente chez certains patients, comprenant généralement environ 5% d'hémoglobine totale; à la naissance, il peut être de 20 à 40%. Le pourcentage de l'hémoglobine A₂ est habituellement réduit à 1–2%. L'hémoglobine F peut être augmentée à 1–3%.

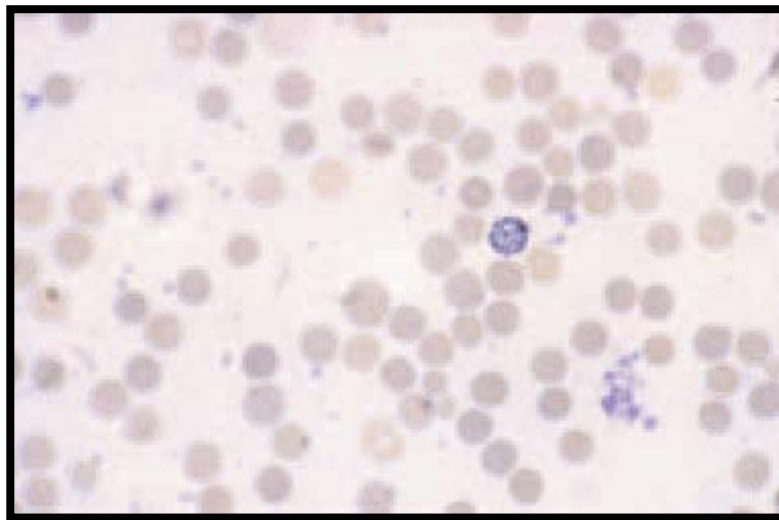


Figure 50 Préparation d'hémoglobine H, montrant une seule cellule contenant des inclusions d'hémoglobine H [18].

➤ ***Alpha thalassémie Mineure***

Le trait de α^0 thalassémie conduit à une anémie hypochrome microcytaire légère et régénérative.

Les frottis sanguins montrent une microcytose et un degré variable d'hypochromie. La numération des réticulocytes est élevée à 2–3%. Quand il y a un trait β thalassémique coexistant, le VGM et la TCMH sont moins anormal.

A la naissance, l'électrophorèse de l'hémoglobine montre des nouveau-nés porteurs d'un trait α^0 thalassémique ayant 5 à 10% d'hémoglobine de Bart. La quantification par HPLC donne des valeurs d'environ 7–11%; la valeur moyenne est plus élevée que dans l'homozygotie pour une α^+ thalassémie mais le chevauchement se produit

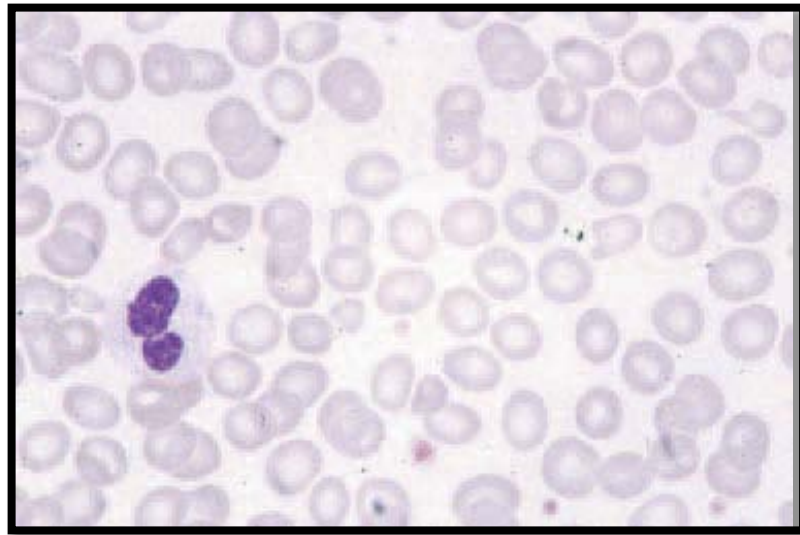


Figure 51 Frottis sanguin d'une hétérozygote α^0 thalassémique [18].

II. Discussion des résultats

1. Aspects épidémiologiques et cliniques des hémoglobinopathies

1.1 Répartition des hémoglobinopathies

a) selon l'âge du diagnostic

Au Maroc, une étude faite à l'hôpital militaire de Rabat par Nadia Ou-kheda [34] sur une période de 12 ans allant de 2001 à 2012, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 11 et 20 ans, et entre 41 et 50 ans.

En Inde, une étude réalisée par Balgir et al [35], sur une période de deux ans, allant de 2000 à 2002, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 11 et 30 ans.

La moyenne d'âge de notre série était de 37 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 79 ans et une prédominance des sujets âgés de plus de 10 ans, ce qui rapproche aux résultats des autres études.

Le tableau ci-dessous (XIV) montre une comparaison entre les tranches d'âge prédominantes dans notre série et celle des autres études.

Tableau XIV La tranche d'âge rapportée par les différentes études.

Auteurs et pays	La tranche d'âge (ans)
N.Ou-kheda, Maroc [34]	[11 – 20] et [41 – 50]
Balgir et al, Inde [35]	[11 – 30]
Notre série	[10 – 30] et [30–50[

b) selon le sexe

A la région de Batna en Algérie, l'étude réalisée par Belhadi Kamilia [68], faite pour 50 cas dont 48% était du sexe féminin et 52% du sexe masculin, a trouvé un sex-ratio égal à 1,08.

L'étude réalisée par Archana Buch et al [69], en Inde, sur une période de deux ans, allant de 2012 à 2014, a trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio égal à 1,69.

L'autre étude faite en Inde par Sandeep Warghade et al [70], sur une période de quatre ans, allant de 2011 à 2015, a trouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio égal à 0,38.

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine (67% des cas) avec un sex-ratio égal à 2, ce qui ne concorde pas avec les données des études citées ci-dessus à l'exception de l'étude indienne faite par Archana Buch et al.

Pour expliquer cette discordance entre les séries, cette variété des résultats serait due au mode du recrutement des malades et de l'effectif, malgré que le mode de transmission autosomal prédit une répartition égale entre les deux sexes.

Le tableau ci-dessous (XV) montre une comparaison entre le sex-ratio de notre étude et celui rapporté par les différentes études.

Tableau XV Le sex-ratio rapporté par les différentes études.

Auteurs et pays	Sex-ratio
Belhadi.K, Algérie [36]	1,08
Archana Buch et al, Inde [37]	1,69
Sandeep Warghade et al, Inde [38]	0,38
Notre série	2

c) selon l'origine géographique

Avec environ 7% de la population mondiale étant porteurs des hémoglobinopathies qui sont les maladies monogéniques les plus courantes et l'un des principaux problèmes de santé dans le monde[39].

L'Afrique du Nord est bien concernée par les hémoglobinopathies qui présentent une grande diversité dans l'expression phénotypique et les aspects génétiques [23].

Le tableau ci-dessous (XVI) montre la fréquence des hémoglobinopathies dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Tableau XVI La fréquence des hémoglobinopathies dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Pays	Fréquence (%)
Maroc	2.61
Algérie	3.50
Tunisie	4.48
Lybie	14.13
Mauritanie	16.60

A Casablanca, une étude était faite par Imane SIF [40], sur une période de 11 mois allant de 2011 à 2012, a trouvé une prédominance de l'axe Rabat – Casablanca.

En ce qui concerne l'origine géographique, dans notre étude il y a une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech–Safi (Marrakech, Ben guérir), soit près de 34,5% suivi de la région de Drâa–Tafilalt (Ouarzazate), soit environ 14%.

d) Selon les antécédents et circonstances de découverte

❖ **Antécédents :**

Dans notre étude, on avait la notion de consanguinité chez 3 patients (soit 4,8%), avec la présence de cas similaires dans la famille chez 18 patients (soit 21,4%), ce que ne concorde pas avec les résultats de l'étude réalisée par Osama Shalaan et al [41], faite en Egypte, qui a trouvé la notion de consanguinité chez 41% des cas et 71% des patients avec des cas similaires dans leurs familles.

❖ **Circonstances de découverte :**

Dans notre série, on a trouvé que la pâleur était le signe de révélation de la maladie le plus fréquent chez nos patients avec 59%, suivi de 7,4% des cas de l'hémolyse et de 7,1% de transfusion.

Ces résultats ne concordent pas avec celles de l'étude réalisée par Venkatesan Somasundaram [42], qui a trouvé que la pâleur était présente, chez ses deux cas étudiés, avec des crises d'hémolyses répétées qui nécessitaient de la transfusion à chaque fois.

e) En fonction du diagnostic étiologique

➤ **Thalassémie**

🚦 **Age du diagnostic :**

Au Maroc, une étude faite à l'hôpital militaire de Rabat [34], par Nadia OU-KHEDA sur une période de 12 ans, allant de 2001 à 2012, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 1 et 10 ans.

En Algérie, une étude réalisée par Belhadi Kamilia [36], sur une période de 9 mois, allant de 2009 à 2010, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 25 et 30 ans.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

En Irak, une étude réalisée par Kamal A. Kadhim et al [43], sur une période allant de l'ouverture des 16 centres de suivi de thalassémie jusqu'à l'année 2015, a montré une prédominance de la tranche d'âge entre 6 et 15 ans.

En Inde, une étude faite par Archana Buch et al [37], sur une période de deux ans, de 2012 à 2014, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 20 et 30 ans.

Dans notre série, il y avait une prédominance de la tranche d'âge entre 25 et 40 ans (31,7% des cas), ce qui ne concorde pas avec les données des études citées ci-dessus mais qui se rapproche des résultats de l'étude algérienne et indienne. Ce qui peut s'expliquer par la prédominance des cas hétérozygotes dans notre série qui se manifeste souvent à un âge adulte.

Le tableau ci-dessous (XVII) montre une comparaison entre la tranche d'âge prédominante de notre étude et celle rapportée par les différentes études.

Tableau XVII La tranche d'âge rapportée par les différentes études.

Auteurs et pays	La tranche d'âge prédominante (ans)
N. Ou-kheda, Maroc [34]	[1 – 10]
K. Belhadi, Algérie [36]	[25 – 30]
Kamal A. Kadhim et al, Irak [43]	[6 – 15]
Archana Buch et al, Inde [37]	[20 – 30]
Notre série	[25 – 40]

 Sexe :

En Egypte, une étude réalisée par Osama Shalaan et al [41], publiée en 2016, a trouvé une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio égal à 1,64.

En Algérie, une étude réalisée par Bourkeb Youna et Kahlat Hassina [44], sur une période de 16 ans, allant de 2001 à 2017, a trouvé une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio égal à 2,1.

En Irak, une étude réalisée par Kamal A. Kadhim et al [43], sur une période allant de l'ouverture des 16 centres de suivi de thalassémie jusqu'à l'année 2015, a montré un sex-ratio égal à 1,1.

En Italie, une étude réalisée par Paolo Gorello et al [45], sur une période de 27 ans allant de 1988 à 2015, a montré une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio égal à 2,75.

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine (68% des cas) avec un sex-ratio égal à 2,15, ce qui se rapproche des données des études citées ci-dessus à l'exception de l'étude Irakienne faite par Kamal A. Kadhim et al.

Là encore, nous soulignons la contribution du mode de recrutement des malades et de l'effectif pour expliquer cette discordance entre les séries.

Le tableau ci-dessous (XVIII) montre une comparaison entre le sex-ratio de notre étude avec celui rapporté par les différentes études.

Tableau XVIII Le sex-ratio rapporté par les différentes études.

Auteurs et pays	Sex-ratio
Osama Shalaan et al, Egypte [41]	1,64
Y.Bourkeb et H.Kahlat, Algérie [44]	2,1
Kamal A. Kadhim et al, Irak [43]	1,1
Paolo Gorello et al, Italie [45]	2,75
Notre série	2,15

 origine géographique :

A l'échelle mondiale, on estime qu'il y a 270 millions de porteurs d'hémoglobinopathies, dont 80 millions sont des porteurs de β -thalassémie. Des enquêtes récentes suggèrent qu'entre 300 000 et 400 000 bébés naissent avec un trouble hémoglobinique grave chaque année (23 000 avec une β -thalassémie majeure).

Les thalassémies ont une incidence élevée dans une large zone qui s'étend du bassin méditerranéen et de certaines parties de l'Afrique, à travers le Moyen-Orient, le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est et la Mélanésie jusqu'aux îles du pacifique [46].

Les régions les plus concernées par la bêta thalassémie en Afrique sont l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique du Nord avec respectivement 63,88% et 22,17% des conceptions annuelles affectées. Les principales formes d'alpha thalassémie sont presque absentes en Afrique [23].

Le tableau ci-dessous (XIX) montre une comparaison entre la fréquence de la β -thalassémie dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Tableau XIX La fréquence de la β -thalassémie dans les différents pays de l'Union du Maghreb

Arabe.

Pays	Fréquence (%)
Maroc	0.95
Algérie	1.6 – 2
Tunisie	2.21
Lybie	7.77
Mauritanie	2.53

En ce qui concerne l'origine géographique, dans notre étude il y a une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech–Safi (Marrakech, Ben guérir), soit près de 33,3%.

A Casablanca, une étude était faite par Imane SIF sur une période de 11 mois allant de 2011 à 2012, a trouvé une prédominance de l'axe Rabat – Casablanca.

 La clinique :

L'étude réalisée par Bourkeb Youna et Kahlat Hassina, en Algérie [44], sur une période de 16 ans, allant de 2001 à 2017, a trouvé un syndrome anémique chez 93,55% des patients, et une splénomégalie chez 83,87% des patients.

L'étude Egyptienne, réalisée par Osama Shalaan et al [41], a mis en évidence la présence d'un syndrome anémique chez 19% des cas, d'une splénomégalie chez 5% et d'un ictère chez 5% des patients.

Dans notre série, le syndrome anémique représentait le principal signe clinique chez 26 patients soit 76% des cas, ce qui est relativement similaire aux données des autres études. Les autres signes cliniques comprennent la splénomégalie chez un malade soit 3% des cas et l'ictère chez un malade soit 3% des cas.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Les principaux signes cliniques sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XX Répartition des principaux signes cliniques.

Auteurs et pays	Les signes cliniques		
	Le syndrome anémique	La splénomégalie	L'ictère
Y.Bourkeb et H.Kahlat, Algérie [44]	93,55%	83,87%	–
Osama Shalaan et al, Egypte [41]	19%	5%	5%
Notre série	76%	3%	3%

➤ **La drépanocytose**

🏳️ Age du diagnostic :

Au Maroc, une étude réalisée par Fatima-azzahra Nedbor [47], sur une période de 10 ans, allant de 2001 à 2010, a trouvé une moyenne d'âge de 32 ans.

Au Cape Town, une étude réalisée par G D Pule et al [48], sur une période de 20 ans de 1995 à 2016, a trouvé une moyenne d'âge de 26 ans.

En Arabie Saoudite, une étude réalisée par Abdulrahman Alsultan et al [49], sur une période de 3 ans, allant de 2010 à 2013, a trouvé une moyenne d'âge de 27 ans.

La moyenne d'âge de notre série était de 32 ans, avec des extrêmes allant de 9 à 67ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés de 20 à 40 ans, ce qui ne concorde pas avec les résultats des autres études sauf pour celle de l'étude faite par Fatima-azzahra Nedbor. Ceci pourrait être expliqué par l'absence du service d'hématologie pédiatrique au sein de l'hôpital militaire et par conséquent le manque de recrutement des cas pédiatrique dans notre échantillon.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Le tableau ci-dessous (21) montre une comparaison entre la moyenne d'âge de notre étude et celles rapportées par les différentes études.

Tableau XXI La moyenne d'âge rapportée par les différentes études.

Auteurs et pays	Moyenne d'âge (ans)
FZ. Nedbor, Maroc [47]	32
G D Pule et al, Cape Town [48]	26
Abdulrahman Alsultan et al, Arabie Saoudite [49]	27
Notre série	32

 Sexe :

Au Maroc, une étude réalisée par Khalid Hafiani et al [50], sur une période de 4 ans, allant de 2011 à 2015, a trouvé une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio égal à 1,56.

Au Cape Town, une étude réalisée par G D Pule et al [48], sur une période de 20 ans, allant de 1995 à 2016, a trouvé une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio égal à 2,4.

En Inde, une étude réalisée par Rajiv Yadav et al [51], sur une période de 4 ans, allant de 2000 à 2014, a montré un sex-ratio égal à 2,1.

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine (66,6% des cas) avec un sex-ratio égal à 2, ce qui se rapproche des données des études citées ci-dessus.

Le tableau ci-dessous (XXII) montre une comparaison entre le sex-ratio de notre étude et celui rapporté par les différentes études.

Tableau XXII Le sex-ratio rapporté par les différentes études.

Auteurs et pays	Sex-ratio
Khalid Hafiani et al, Maroc [50]	1,56
G D Pule et al, cape town [48]	2,4
Rajiv Yadav et al, Inde [51]	2,1
Notre série	2

 Origine géographique:

Selon l'OMS, environ 20–25 millions de personnes dans le monde entier ont une drépanocytose homozygote; 12–15 millions en Afrique subsaharienne, 5–10 millions en Inde et environ 3 millions distribuées dans d'autres parties du monde. Les modèles de migration ont conduit à la distribution des gènes drépanocytaires dans les régions qui ne sont pas endémique pour le paludisme. Environ 8% des Afro-Américains portent le gène falciforme et l'incidence attendue de la drépanocytose à la naissance est de 1625. Environ 100 000 personnes porteuses de la drépanocytose vivent dans les États-Unis [52].

Les drépanocytoses sont largement prévalentes (10,68 %) par rapport aux autres hémoglobinopathies. En outre, c'est également en Afrique que nous avons enregistré le pourcentage le plus élevé de mortalité des moins de 5 ans parmi les naissances touchées [23].

Le tableau ci-dessous (XXIII) montre une comparaison entre la fréquence de la drépanocytose dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Tableau XXIII La fréquence de la drépanocytose dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Pays	Fréquence (%)
Maroc	0.59
Algérie	0.70
Tunisie	1.89
Lybie	4.51
Mauritanie	8.71

En ce qui concerne l'origine géographique, dans notre étude il y a une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi (Marrakech, Ben guérir), soit près de 44,4%.

A Casablanca, une étude était faite par Imane SIF sur une période de 11 mois allant de 2011 à 2012, a trouvé une prédominance de l'axe Rabat - Casablanca.

 La clinique :

L'étude réalisée par Fatima-azzahra Nedbor, au Maroc [47], sur une période de 10 ans, allant de 2001 à 2010, a trouvé que les signes cliniques étaient prédominés par le syndrome anémique chez les trois groupes étiologiques, le reste des signes cliniques est représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXIV Répartition des principaux signes cliniques.

Groupes étiologiques	Syndrome anémique	SMG	Ictère
Groupe S/S ($n=6$)	75%	66%	33%
Groupe A/S ($n=32$)	25%	9,37%	–
Groupe S/C ($n=4$)	66,6%	25%	25%

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

L'étude réalisée par R.S. Balgir et al [35], en Inde, et publiée en 2017, a stipulé que les signes cliniques étaient prédominés par le syndrome anémique chez les deux groupes étiologiques, le reste des signes cliniques est représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXV Répartition des principaux signes cliniques

Groupes étiologiques	Syndrome anémique	SMG	Ictère
Groupe S/S (n=2)	50%	–	–
Groupe A/S (n=40)	12,5%	–	2,5%

Dans notre étude, le principal signe clinique chez les trois groupes étiologique était le syndrome anémique ce qui est le cas dans les autres études, le reste des signes cliniques est représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXVI Répartition des principaux signes cliniques.

Groupe étiologique	Sd anémique	Hémolyse	Ictère
Groupe S/S (n=3)	100%	66%	66%
Groupe A/S (n=5)	40%	0	0
Groupe S/C (n=1)	100%	100%	100%

➤ **L'hémoglobinopathie C**

🚦 Age du diagnostic :

Au Maroc, une étude faite à l'hôpital militaire de Rabat [34], par Nadia Ou-kheda sur une période de 12 ans de 2001 à 2012, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 41 et 50 ans.

En Algérie, une étude réalisée par Belhadi Kamilia [36], sur une période de 9 mois, allant de 2009 à 2010, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 25 et 30 ans.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

En Belgique, une étude faite par J.P. De Caluwé et al [53], et publiée en 2016, a trouvé une prédominance de la tranche d'âge entre 20 et 40 ans.

Dans notre série, il y avait une prédominance de la tranche d'âge entre 20 et 40 ans (40% des cas), ce qui se rapproche avec les données des études citées ci-dessus. Ce qui peut s'expliquer par la prédominance des cas hétérozygotes qui se manifeste à un âge adulte dans notre série.

Le tableau ci-dessous (XXVII) montre une comparaison entre la tranche d'âge prédominante de notre étude et celle rapportée par les différentes études.

Tableau XXVII La tranche d'âge rapportée par les différentes études.

Auteurs et pays	La tranche d'âge prédominante
N.Ou-kheda, Maroc [34]	41 – 50
K.Belhadi, Algérie [36]	25 – 30
J.P. De Caluwé et al, Belgique [53]	20 – 40
Notre série	20 – 40

🚩 Sexe :

Au Maroc, une étude réalisée par Chabi Ilougbade O. T. Tatiana [54], sur une période de 11 ans, allant de 2003 à 2014, a trouvé une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio égal à 1.

En Belgique, une étude réalisée par J.P. De Caluwé et al [53], et 2016, a trouvé une légère prédominance du sexe féminin avec un sex-ratio égal à 0,9.

Dans notre série, il y avait une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio égal à 1, ce qui se rapproche des données des études citées ci-dessus.

Le tableau ci-dessous (XXVIII) montre une comparaison entre le sex-ratio de notre étude et celui rapporté par les différentes études.

Tableau XXVIII Le sex-ratio rapporté par les différentes études.

Auteurs et pays	Sex-ratio
Chabi Ilougbade O. T. Tatiana, Maroc [54]	1
J.P. De Caluwé et al, Belgique [53]	0,9
Notre série	1

 Origine géographique :

Si le gène S est largement distribué sur le continent africain, le gène C a au contraire une aire de répartition beaucoup plus limitée, correspondant aux pays englobés par la boucle du fleuve Niger, bordant le Golfe de Guinée. Sur le continent américain, les gènes S et C sont présents parmi les populations noires, résultat du trafic d'esclaves [23].

Le tableau ci-dessous (XXIX) montre une comparaison entre la fréquence de l'hémoglobinopathie C dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Tableau XXIX La fréquence de l'hémoglobinopathie C dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Pays	Fréquence (%)
Maroc	1.07
Algérie	0.4
Tunisie	0.23
Lybie	–
Mauritanie	3

En ce qui concerne l'origine géographique, dans notre étude il y a une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech–Safi (Marrakech, Ben guérir), soit près de 40%.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

A Casablanca, une étude était faite par Imane SIF sur une période de 11 mois allant de 2011 à 2012, a trouvé une prédominance de l'axe Rabat – Casablanca.

La clinique

Dans notre série les cas hétérozygotes étaient partagés en deux, ceux qui présentaient un syndrome anémique et ceux qui étaient asymptomatiques, par contre les autres études a trouvé que la majorité des cas étaient asymptomatiques ce qui peut s'expliquer par une association à une carence martiale chez nos patients.

Les signes cliniques sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXX Répartition des principaux signes cliniques.

Auteurs et pays	Le groupe étiologique A/C	
	Le syndrome anémique	Asymptomatique
Chabi Ilougade O. T. Tatiana, Maroc [54]	7%	84%
J.P. De Caluwé, Belgique [53]	–	100%
Notre série	57%	43%

Dans notre série, tous nos patients homozygotes présentaient un syndrome anémique et une splénomégalie avec une moitié qui présentaient un ictère, ce qui se rapproche aux résultats des autres études citées ci-dessous.

Tableau XXXI Répartition des principaux signes cliniques.

Auteurs et pays	Le groupe étiologique C/C		
	Le syndrome anémique	L'ictère	La splénomégalie
Chabi Ilougbade O. T. Tatiana, Maroc [54]	100%	–	75%
N. Mulla et al, Kuwait [55]	20%	20%	100%
Notre série	100%	50%	100%

➤ **Hémoglobinopathie O-Arabe**

🚦 Age du diagnostic :

En Tunisie, une étude faite par Hafsia R et al [56], et publiée en 2007, a trouvé une moyenne d'âge de 39,7 ans.

En Palestine, une étude faite par BRACHA RAMOT et al [57], et publiée en 1960, a trouvé l'hémoglobinopathie O-Arabe hétérozygote chez deux patients âgés de 3 ans et 28 ans.

Dans notre série, nous avons trouvé deux patients porteurs d'hémoglobinopathie O-Arabe hétérozygote âgés de 24 et 30 ans.

🚦 Sexe :

Au Maroc, une étude réalisée par Imane Sif [40], sur une période de 11 mois, allant de 2011 à 2012, a trouvé une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio égal à 1.

En Palestine, une étude réalisée par Bracha Ramot et al [57], en 1960, a trouvé une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio égal à 1.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Dans notre série, il y avait une équivalence entre les deux sexes avec un sex-ratio égal à 1, ce qui se raccorde avec des données des études citées ci-dessus.

Origine géographique :

La répartition mondiale de l'hémoglobinopathie O-Arabe reste peu claire, malgré qu'il est essentiellement rencontré dans le bassin méditerranéen, Bulgarie, Turquie, Grèce et l'Egypte avec un moindre degré [23].

Le tableau ci-dessous (XXXII) montre une comparaison entre la fréquence de l'hémoglobinopathie O-Arabe dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Tableau XXXII La fréquence de l'hémoglobinopathie O-Arabe dans les différents pays de l'Union du Maghreb Arabe.

Pays	Fréquence (%)
Maroc	–
Algérie	–
Tunisie	0.15
Lybie	1.85
Mauritanie	2.36

En ce qui concerne l'origine géographique, dans notre étude l'un des cas était originaire de la région de Marrakech-Safi, l'autre était originaire de la région de Béni Mellal-Khénifra.

A Casablanca, une étude était faite par Imane SIF sur une période de 11 mois allant de 2011 à 2012, a trouvé que trois cas étaient originaires de la région de Casablanca-Settat et que le quatrième était de la région de l'Oriental-Rif.

 La clinique :

Dans notre série les deux patients porteurs d'hémoglobinopathie O-Arabe présentaient un syndrome anémique mais un seul présentait une splénomégalie.

Les données de la littérature ont signalé que l'HbO-Arabe hétérozygote n'a pas de conséquences cliniques ou hématologiques [18].

➤ **Répartition étiologique globale**

Plus de 70% des hémoglobinopathies sont localisées en Afrique. La population africaine représente moins de 10% de la population mondiale mais elle affiche le taux le plus élevé des conceptions affectées (10,78 ‰) par rapport à celui enregistré dans le monde (2,73 ‰). Parmi ces conceptions affectées, les maladies drépanocytaires (SCD) sont largement prévalentes (10,68 ‰) par rapport aux syndromes de thalassémie (0,07 ‰). En outre, c'est aussi en Afrique que nous avons enregistré le pourcentage le plus élevé de mortalité des moins de 5 ans parmi les naissances touchées [23].

Ce qui concorde avec les résultats des études affichées en-dessous et ne concorde pas avec les résultats de notre étude qui a trouvé que la plupart de nos patients étaient porteurs de la bêta thalassémie, ce qui peut s'expliquer par l'échantillonnage qui était restreint donc peu représentatif.

Le tableau ci-dessous (XXXIII) montre une comparaison entre la fréquence des différentes hémoglobinopathies de notre étude et celle rapportée dans les autres études.

Tableau XXXIII La fréquence des différentes hémoglobinopathies rapportée par plusieurs études.

Auteurs et Pays	% de la bêta thalassémie hétérozygote	% de la drépanocytose Homozygote	% de la drépanocytose Hétérozygote	% d'HbP C homozygote	% d'HbP C hétérozygote	% d'HbP O- Arabe
Belhadi.K/Algérie [36]	16	20	32	–	2	–
Oukheda.N/Maroc [34]	22	7	34,8	3,5	14,5	2,3
Warghade.S/Inde [58]	11,21	1,59	2,01	0,01	0,05	–
Notre étude	75	3,5	6	2,4	9,5	2,4

2. Aspects biologiques

2.1 Thalassémie :

2.1-1 Bilan hématologique

a) Hémogramme :

Dans notre série, l'hémogramme montre une légère diminution de la valeur de l'hémoglobine associée à un profil d'hypochromie et de microcytose avec un caractère régénératif de l'anémie et une pseudopolyglobulie, ce qui se rapproche des résultats des autres études à l'exception de l'étude faite par Belhadi.K [36] chez qui les valeurs de l'hémoglobines étaient normales avec un profile d'hypochromie et de microcytose ce qui reste concordant avec la littérature [18].

Le tableau (XXXIV) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXIV Les différents Paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et Pays	Moyenne de l'hémoglobine (g/dl)	Moyenne de VGM (fl)	Moyenne de TCMH (pg)	Moyenne de GR (10 ⁶ /μl)	Moyenne de Réticulocytes (G/L)
Fatima Dahmani et al/Maroc [59]	10,2 ± 2,04	74,1 ± 15,2	24,02 ± 5,01	–	117 ± 164
Belhadi.K/Algérie [36]	12,4	71, 9	21, 7	6,2 ± 0,4	–
Nishi Madan et al/Inde [60]	10,9 ± 1,1	62 ± 7	19,8 ± 2,1	5,5 ± 0,6	–
Notre série	11,5	67,9	22,6	6,1	130,3

b) Aspects de l'hémogramme :

Dans notre série, on remarque une prédominance d'anémie hypochrome microcytaire avec un pourcentage de 60,5% ce qui se concorde avec les résultats de l'étude réalisée par Sara Lahlou.

Le tableau (XXXV) montre une comparaison entre les aspects de l'hémogramme de notre série avec ceux de l'autre étude.

Tableau XXXV Les différents aspects de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et Pays	Aspects de l'hémogramme
S. Lahlou/Maroc [61]	92,5% d'anémie Hypochrome microcytaire. 7,5% d'anémie Normochrome normocytaire
Notre étude	60,5% d'anémie Hypochrome microcytaire. 15% de microcytose isolée.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

c) Frottis sanguin:

Au Maroc, une étude était réalisée par Sara Lahlou [61], sur une période de 5 ans, allant de 2011 à 2016, a trouvé la présence d'hypochromie avec anisocytose poikilocytose-schizocytose chez 30 patients (75%), d'érythroblastes acidophiles circulants chez 3 patients (7,5%) et des cellules en cibles chez 1 patient (2,5%).

Aux états unis, une étude était réalisée par J. David Bessman et al [62], et publiée en 1978, a trouvé la présence d'anisocytose chez 11 patients parmi les 25 porteurs de thalassémie mineure, et que la microcytose était absente chez quatre cas.

Dans notre série, 38 frottis étaient réalisés, nous avons trouvé que l'aspect prédominant était « les hématies en cible » chez 24 patients (soit 63,1%), suivi d'anisopoikilocytose chez 8 patients (soit 21%) et d'une microcytose chez 6 patients (soit 15,7%).

2.1-2 bilan biochimique :

a) Electrophorèse de l'hémoglobine

Dans notre série, on note une augmentation de l'HbA₂ et de l'HbF associée à des valeurs normales de la ferritinémie, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

Le tableau (XXXVI) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXVI Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et Pays	HbA (%)	HbA₂ (%)	HbF (%)
Amel Haj Khelil et al, Tunisie [63]	93.4 ±2.17	5.05±1.5	3.25±5.09
OU-KHEDA.N/Maroc [34]	90.6 ±1.2	6.3 ±1.2	3.1 ±0.5
Notre série	93,1 ± 5,2	5,5 ± 4	1,3 ± 4,1

b) Ferritinémie :

Dans notre série, les patients qui ont bénéficié du dosage de la ferritinémie avaient des valeurs normales de cette dernière avec une moyenne de 125,9ng/ml ± 56,7ng/ml chez les sujets du sexe masculin et une moyenne de 81,2ng/ml ± 28,9ng/ml chez les sujets du sexe féminin, ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée par Ou-kheda.N [34], qui a

trouvé que les valeurs de la ferritinémie chez ses patients étaient normales avec une moyenne de 66.4 ng/ml $\pm$ 10.9ng/ml.

c) Bilan d'hémolyse :

- LDH :

Dans notre étude, 14 patients ont bénéficié d'un dosage de la LDH, soit 22,2% des cas, avec une moyenne de 249 UI/l et un écart-type de 63,3UI/l. Le LDH était élevé chez deux patients.

L'étude réalisée par A Hadj khelil et al [64], en Tunisie, a trouvé une moyenne de 325 UI/l $\pm$ 195 UI/l chez ses patients porteurs de thalassémie hétérozygote ce qui se rapproche de nos résultats.

- Bilirubine libre :

Dans notre étude, 13 patients ont bénéficié d'un dosage de la bilirubine libre, soit 20,6% des cas, avec une moyenne de 6,9 mg/l et un écart-type de 4,9mg/l. On a remarqué que la bilirubine libre était plus élevée chez deux patients ce que ne peut pas être expliqué seulement par la thalassémie mineure mais par une probable pathologie génétique associée.

L'étude réalisée par A Hadj khelil et al [64], en Tunisie, a trouvé une moyenne normale de 6 mg/l chez ses patients porteurs de thalassémie hétérozygote ce qui se rapproche de nos résultats.

2.2 Drépanocytose

2.2-1 Bilan hématologique

a) Hémogramme

➤ Le groupe étiologique S/S

Dans notre série, l'hémogramme chez les patients homozygotes montre une légère diminution de la valeur de l'hémoglobine associée à un profil de normochromie et de normocytose avec un caractère régénératif de l'anémie, ce qui se rapproche des résultats des autres études à l'exception de l'étude faite par Belhadi.K chez qui les valeurs de

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

l'hémoglobine étaient diminuées avec un profil d'hypochromie et de microcytose ce qui peut s'expliquer par une carence martiale associée.

Le tableau (XXXVII) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients homozygotes S/S de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXVII Les différents Paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique S/S			
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)
Ou-kheda.N/Maroc [34]	9,5 ± 3	89,3 ± 4,09	30,9 ± 2,1	400,7 ± 3,9
Nedbor.FZ /Maroc [47]	9,9 ± 2,16	89,5 ± 5,93	27,02 ± 3,01	–
Belhadi.K/Algérie [36]	6,91 ± 0,2	62,9 ± 0,12	24,4 ± 0,6	–
Notre série	9,3 ± 0,9	92,9 ± 0,9	31,6 ± 2,2	246,6 ± 52,9

➤ **Le groupe étiologique A/S**

Dans notre série, l'hémogramme chez les patients hétérozygotes était normal, ce qui se rapproche des résultats des autres études à l'exception de l'étude réalisée par Bhalodia et al [66], chez qui les valeurs de l'hémoglobine étaient diminuées avec un profil d'hypochromie et de microcytose ce qui peut s'expliquer par une association à une carence martiale.

Le tableau (XXXVIII) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients hétérozygotes A/S de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau 1 Les différents Paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique A/S			
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)
Diego Velasco-Rodríguez et al/ Espagne [66]	13,5 ±1,6	82,9±7,6	27,6 ±2,9	–
Nedbor.FZ /Maroc [47]	12,4 ±2,12	86,5 ±7,3	29,1 ±4,5	–
Bhalodia et al/Inde [66]	8,2±1,4	61,01±5,2	19,2±2,03	–
Notre série	12,08 ± 2,2	87,9 ± 6,9	27,6 ± 1,1	146,3± 13,6

➤ **Le groupe étiologique S/C**

Dans notre étude l'hémogramme révèle une diminution de la valeur de l'hémoglobine associée à une normocytose avec normochromie, ce qui se rapproche des résultats des autres études.

Le tableau (XXXIX) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients avec la double hétérozygotie S/C de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXIX Les différents Paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique S/C			
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)
Ou-kheda.N/Maroc [34]	11,9 ±2,07	84,4 ±3,2	27,8 ±0,2	–
Kpowbie Essodina Désiré/Burkina Faso [67]	9,9	82,3	26,2	–
Notre série	9	81,7	28,0	235

b) Aspect de l'hémoграмme :

Au Sénégal, une étude était réalisée par Lamine Thiam et al [68], et publiée en 2017, a trouvé que La totalité des malades porteurs de la drépanocytose homozygote présentait une anémie, qui était normocytaire dans 50% des cas (N=23) et microcytaire dans 50% des cas (N=23). L'anémie était normochrome dans 69,6% des cas (N=32) et hypochrome dans 30,4% des cas (N=14). Elle était régénérative dans 71,7% des cas (N=33) et arégénérative dans 28,3% des cas (N=13).

A Burkina Faso, une étude était réalisée par Kpowbie Essodina Désiré [67], et soutenue en 2001, a trouvé 60% des cas ayant (24 cas/40) une anémie normochrome normocytaire et 30% des cas ayant (12 cas/40) une anémie normochrome macrocytaire, la macrocytose observée pourrait s'expliquer par la présence d'une hémolyse qui a eu pour conséquence une diminution de la valeur de l'Hb et une stimulation de l'érythropoïèse avec production des réticulocytes dont le VGM est plus élevé que celui des érythrocytes.

Dans notre série, on a trouvé que l'anémie normochrome normocytaire était présente chez 6 patients soit 66,6% des cas, et la microcytose isolée chez un patients soit 11,1% des cas, la microcytose observée pourrait s'expliquer par la présence d'une hémoglobinopathie associé notamment une alpha thalassémie.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

c) Frottis sanguin :

Le tableau (XXXX) montre une comparaison entre les aspects du frottis sanguin de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XXXX Les différents aspects du frottis sanguin rapportés par les études.

Auteurs et Pays	Frottis sanguin (S/S)	Frottis sanguin (A/S)	Frottis sanguin (S/C)
OU-KHEDA.N/Maroc [34]	Drépanocytes, quelques Hématies en cibles	Rares hématies en faucilles (le plus souvent normal)	Nombreuses hématies en cibles, quelques drépanocytes
Nedbor.FZ /Maroc [47]	Drépanocytes, cellules en cibles	Rares Hématies en faucille, aspect très souvent normal	Drépanocytes, cellules en cibles
Notre étude	Nombreuses cellules en cible et drépanocytes	une poikilocytose chez un seul patient	–

2.2-2 Bilan biochimique

a) Electrophorèse de l'hémoglobine

➤ Le groupe étiologique S/S

Dans notre étude l'électrophorèse des patients homozygotes montre une absence de l'HbA associée à une augmentation de l'HbF avec un taux normal d'HbA₂, ce qui se rapproche des résultats des autres études représentées dans le tableau ci-dessous.

Le tableau (XXXXI) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients homozygotes S/S de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXI Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique S/S			
	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)
Ou-kheda.N/ Maroc [34]	–	2,9 ±0,76	14,2 ±0,5	82,8±6,4
Nedbor.FZ/ Maroc [47]	–	3,1 ±0,5	16,5 ±3,01	81,06 ±13,1
Notre série	–	2,3 ± 0,7	26,4 ±14,6	70,9± 9,5

➤ **Le groupe étiologique S/A**

Dans notre série l'électrophorèse des patients hétérozygotes présente un taux d'HbA entre 60% et 65% et un taux d'HbS ≤35% associé à une absence de l'HbF qui est normalement <1, tandis que le taux d'HbA₂ est variable car le dosage de l'HbA₂ peut être l'objet d'une contamination par des fractions dérivées de l'HbS. Ces résultats se rapprochent des résultats des autres études.

Le tableau (XXXXII) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients hétérozygotes S/A de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXII Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique S/A			
	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)
Ou-kheda.N/Maroc [34]	55,6 ±0,4	3,1 ±0,4	0,4 ±0,2	40,9±0,7
Nedbor.FZ/Maroc [47]	59,3 ±2,5	3,04 ±0,4	3,08 ±1,9	38,6±16,7
Notre série	63,2 ± 2,3	2,9 ± 0,4	–	33,8 ± 1,9

➤ **Le groupe étiologique S/C**

Dans notre étude l'électrophorèse de l'hémoglobine du patient porteur du double hétérozygotie C/S montre une absence de l'hémoglobine A, A₂ et F associé à un taux d'HbS supérieur à 60% avec un taux d'HbC $\leq$ 40%, ce qui se rapproche des résultats des autres études.

Le tableau (XXXXIII) montre une comparaison entre le résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine du patient porteur de la double hétérozygotie S/C de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXIII Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique S/C				
	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)
Ou-kheda.N/Maroc [34]	–	3,2±0,2	2,8±0,2	50,3±1,2	43,8±1,2
Nedbor.FZ/Maroc [47]	–	3,2±0,3	1,3±0,5	46,9±16,5	42,6±9,4
Notre série	–	–	–	60,3	39,7

b) Ferritinémie :

Dans notre série, les patients ayant bénéficié du dosage de la ferritinémie avaient des valeurs normales de cette dernière avec une moyenne de 218,9ng/ml±151,6ng/ml chez les homozygotes et de 156,1ng/ml ± 40,1ng/ml chez les hétérozygotes, ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée par Ou-kheda.N [34], qui a trouvé que les valeurs de la ferritinémie chez ses patients étaient normales avec une moyenne de 116,3 ng/ml ±11,5ng/ml chez les homozygotes et de 112,60 ng/ml ±9,30 ng/ml chez les hétérozygotes.

c) Le bilan d'hémolyse :

- La bilirubine libre :

Dans notre étude, deux patients ont bénéficié du dosage de la bilirubine libre le premier était homozygote avec une valeur augmentée de 36,9 mg/l, le deuxième était hétérozygote avec une valeur normale de 4,2 mg/l, ce qui se rapproche des résultats de l'étude réalisée par Sif Imane [40], qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote qui a bénéficié de son dosage était élevée avec 30,5 mg/l.

- La LDH :

Dans notre série, les valeurs de la LDH étaient augmentées chez les patients homozygotes qui ont bénéficié de cette analyse avec une moyenne de 633 UI/l $\pm$ 101,3UI/l et aussi chez le patient porteur de la double hétérozygotie S/C avec une valeur de 566 UI/l, par contre les valeurs de la LDH étaient normales chez les patients hétérozygotes, ce qui se rapproche des résultats de l'étude faite par Abdulrahman Alsultan et al [49], qui a trouvé que les patients homozygotes avaient des valeurs augmentées de la LDH avec une moyenne de 432 UI/l $\pm$ 235 UI/l.

2.3 Hémoglobinopathie C :

2.3-1 Bilan hématologique

a) Hémogramme :

➤ Le groupe étiologique C/C

Dans notre série, l'hémogramme révèle une diminution de l'hémoglobine associée à un profil de microcytose et d'hypochromie avec un caractère régénératif de l'anémie, ce qui se concorde avec les résultats de l'étude de Chabi Ilougbade et ne concorde pas avec de l'étude réalisée par M. Nagara et al [29], qui a trouvé que la valeur de l'hémoglobine était normale avec une microcytose isolée ce qui rappelle la littérature [18].

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

Le tableau (XXXXIV) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients homozygotes C/C de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXIV Les différents paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique C/C			
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes(G/L)
Chabi Ilougbade/Maroc [54]	10,2 ± 1,1	79,2 ± 2,6	29,3 ± 2,2	150,3 ± 9,6
M. Nagara et al/France [29]	12,8	71	26	187
Notre étude	10,4 ± 1,3	63,3 ± 6,3	21,6 ± 2,6	236,8 ± 39,8

➤ Le groupe étiologique C/A

Dans notre série, l'hémogramme des patients hétérozygotes révèle une diminution de l'hémoglobine associée à un profil de microcytose et d'hypochromie avec un caractère régénératif de l'anémie, ce qui se rapproche des résultats des études citées en-dessous.

Le tableau (XXXXV) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients hétérozygotes C/A de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXV Les différents Paramètres de l'hémogramme rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique C/A			
	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)
Fatima Dahmani et al/Maroc [59]	9,2 ± 3,1	63,4 ± 9,2	21,5 ± 3,5	45,5 ± 11,7
I. Sif/Maroc [40]	9,5	65,4	21,08	–
Notre étude	11,3 ± 2,5	77,3 ± 6,1	26 ± 4,1	125,4 ± 2,7

b) Aspects de l'hémogramme :

Dans notre étude, on a trouvé une anémie hypochrome microcytaire chez 5 patients soit 71,4% des cas, et une microcytose isolée chez 2 patients soit 28,6% des cas, ce qui se rapproche des données des études : M. Nagara et al[29] ont trouvé une anémie hypochrome microcytaire chez le cas homozygote étudié, ensuite en Espagne, Diego Velasco-Rodríguez et al[65] ont trouvé une microcytose chez 7.35% des cas et une hypochromie chez 1.27% des cas.

c) Frottis sanguin :

Au Maroc, l'étude réalisée par Chabi Ilougbade O. T. Tatiana [54], sur une période de 11 ans, allant de 2003 à 2014, a trouvé que les anomalies morphologiques les plus marquées, à l'étude du frottis sanguin chez les patients porteurs d'HbC hétérozygotes étaient des hématies en cibles, et que chez les autres patients homozygotes les cellules cibles et l'anisopoikilocytose étaient fréquentes.

Dans notre série, les anomalies morphologique les plus rencontrées chez les différents groupes étiologiques de l'hémoglobinose C étaient les hématies en cible et la microcytose, concernant le groupe étiologique C/C les cristaux de l'hémoglobine C étaient présents alors que le groupe étiologique A/C était marqué par la présence de schizocyte en coquille d'œuf.

2.3-2 Bilan biochimique :

a) L'électrophorèse de l'hémoglobine

➤ Le groupe étiologique C/C

Dans notre série l'électrophorèse de l'hémoglobine a montré l'absence de l'hémoglobine A et A₂ avec un HbF ≤ 3,5% et un taux d'HbC > 90% ce qui se rapproche des résultats des autres études.

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

L'absence de l'HbA₂ peut s'expliquer par une carence martiale associée, sachant qu'on a une anémie hypochrome microcytaire à l'hémogramme.

Le tableau (XXXXVI) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients C/C homozygotes de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau 2 Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique C/C			
	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbC (%)
Ou-kheda.N/ Maroc [34]	–	2,5±0,5	1,9 ±0,1	95,6±4,6
N. Mulla and L. Chrobak/Kuwait [55]	–	2,5	2,2	95
Notre étude	–	–	3,5 ± 2,4	96,4± 2,4

➤ **Le groupe étiologique A/C**

Dans notre étude, l'électrophorèse de l'hémoglobine montre un taux d'HbA>60% avec un taux HbC>35% associé à un taux d'HbF<1 et un taux d'HbA₂<2%, ce qui se rapproche des résultats des autres études.

Le tableau (XXXXVII) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients hétérozygotes A/C de notre série avec ceux des différentes études.

Tableau XXXXVII Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et pays	Groupe étiologique A/C			
	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbC (%)
Ou-kheda.N/ Maroc [34]	60,5 ± 0,2	1,04 ± 0,5	0,9 ± 0,7	37,5 ± 2,4
Fatima Dahmani et al/Maroc [59]	60 ± 2,5	3 ± 2,3	0,4 ± 0,8	36,6 ± 2,3
Notre étude	62,4 ± 3,5	1,5 ± 2,3	0,9 ± 1,7	35,4 ± 4,3

b) La ferritinémie :

Dans notre série, les patients qui ont bénéficié du dosage de la ferritinémie avaient des valeurs normales de cette dernière avec une moyenne de 82 ng/ml ± 8,5 ng/ml chez les homozygotes et de 129,8 ng/ml ± 72,5 ng/ml chez les hétérozygotes, ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée par M. Nagara et al [29], en France, qui a trouvé que la valeur de la ferritinémie chez son cas homozygote était normale avec une moyenne de 89 ng/ml.

c) Le bilan d'hémolyse:

La bilirubine libre : Dans notre étude, un seul patient a bénéficié du dosage de la bilirubine libre, il était homozygote avec une valeur augmentée de 22,9 mg/l, ce qui se rapproche de résultat de l'étude réalisée par M. Nagara et al [29], en France, qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote était élevée à 12,82 mg/l.

La LDH : Dans notre série, les valeurs de la LDH étaient augmentées chez les patients homozygotes qui ont bénéficié de cette analyse avec une moyenne de 403,5 UI/l ± 272,2 UI/l, par contre les valeurs de la LDH étaient normales chez les patients hétérozygotes avec une moyenne de 215,3 UI/l ± 9,4 UI/l, ce qui ne concorde pas avec les résultats de l'étude faite par M. Nagara et al [29], qui a trouvé que le patient homozygote avait une valeur normale de la

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

LDH avec 273UI/l, ce que peut s'expliquer par l'état clinique de nos patients au moment de l'examen biologique qui étaient probablement en hémolyse.

2.4 Hémoglobinopathie O-Arabe

2.4-1 Bilan hématologique

a) Hémogramme :

Dans notre série l'hémogramme révèle une microcytose associée à une hypochromie, ce qui ne concorde pas avec l'étude faite par Ou-kheda.N mais qui concorde avec l'étude faite par S. Elmachani Idrissi et al [69].

Le tableau (XXXXVIII) montre une comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients porteurs d'hémoglobine O-Arabe de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XXXXVIII Les différents paramètres de l'hémogramme rapportés par les études

Auteurs et Pays	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocytes (G/L)
Ou-kheda.N/Maroc [34]	12,2 ±0,9	83,1 ±1,02	29,8 ±2,4	–
S. Elmachani Idrissi et al/Maroc [69]	13,9	78,9	26,8	–
Notre étude	12,2 ± 2,1	71 ± 5,7	23,6±2,6	180,4 ± 40

2.4-2 Bilan biochimique :

a) L'électrophorèse de l'hémoglobine

Dans notre étude l'électrophorèse de l'hémoglobine révèle que l'HbA était supérieure à 30% avec absence de l'HbA₂ associé à une légère augmentation de l'HbF ce qui se rapproche des résultats des autres études sauf celle réalisée par OU-KHEDA.N qui a trouvé que le taux

Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech

d'HbA₂ était légèrement augmenté, ce que peut s'expliquer par la migration de l'hémoglobine O-Arabe au niveau de la fraction A₂.

Le tableau (XXXXIX) montre une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients porteurs d'hémoglobinopathie O-Arabe de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XXXIX Les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine rapportés par les études.

Auteurs et Pays	HbA (%)	HbA₂ (%)	HbF (%)	HbO (%)
Oukheda.N/Maroc [34]	59,5 ±2,4	3,1±0,1	0,4 ±0,1	36,9 ±1,4
S. Elmachrani Idrissi et al/Maroc [69]	57,4	–	–	41,5
Notre étude	31±43,9	–	2,7±3,8	66,2 ± 4

b) La ferritinémie :

Dans notre étude, le seul patient qui a bénéficié d'un dosage de la ferritinémie avait une valeur normale à 76ng/ml, ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée par OUKHEDA.N [34], qui a trouvé des valeurs normales chez ses cas avec une moyenne de 22ng/ml ±10.01ng/ml, et qui se rapproche des résultats de l'étude réalisée par A El maataoui et al [70], faite au Maroc, qui a trouvé une valeur normale chez son cas hétérozygote de 20ng/ml.

c) La LDH :

Dans notre étude, le seul patient qui a bénéficié d'un dosage de la LDH avait une valeur normale à 211 UI/l, ce qui concorde avec les résultats de l'étude réalisée par A El maataoui et al [70], qui a trouvé une valeur normale chez son cas hétérozygote de 186 UI/l.



- L'examen du frottis sanguin périphérique doit être demandé, de même que l'examen de la numération sanguine, c'est un élément essentiel de l'évaluation initiale de tout patient atteint de troubles hématologiques.
- La lecture et la confection du frottis sanguin doivent être parmi les pratiques courantes pour tout hémato-biologiste.
- Pour compléter et apporter plus de précisions à nos résultats, il est intéressant d'élaborer des moyens d'étude de biologie moléculaire ayant pour objectif l'étude des mutations génétiques.
- La nécessité de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire et la sensibilisation sur les risques des mariages consanguins.
- Le rétablissement d'un diagnostic prénatal dans les familles à risque, afin de réduire l'incidence et la gravité de la maladie et donc donner un aperçu de la stratégie de prévention de cette maladie.



CONCLUSION



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

Notre étude était une occasion d'exploiter des données épidémiologiques et clinico-biologiques des cas d'HbP colligés sur une période de *5 ans*, au laboratoire de biochimie de l'HMA.

Comme nous l'avons déjà constaté, l'électrophorèse capillaire, de par sa simplicité d'utilisation, sa rapidité et son excellente résolution, a permis une avancée dans le diagnostic de nombreux variants de l'hémoglobine courants ou plus rares. C'est ainsi que cette technique est à placer au moins au niveau de la CLHP, mais avec un coût de fonctionnement moindre

Malgré ces avancées majeures des techniques d'électrophorèse dans le diagnostic de diverses hémoglobinopathies, l'examen de la morphologie des frottis sanguins reste un outil indispensable à la pratique de l'hématologie, et à demander en cas de suspicion du désordre hématologique avec les autres bilans hématologiques et biochimiques.

Par ailleurs, nous soulignons également que toute étude de l'hémoglobine nécessite un bon dialogue clinico-biologique, en tenant compte des paramètres cliniques, ethniques et biologiques.

De nos jours, les hémoglobinopathies représentent une réalité dans notre pays. En vue d'une meilleure maîtrise de ses complications et de son traitement, elles méritent de futures investigations et doivent par ailleurs, bénéficier de plus d'intérêt surtout dans certaines régions où l'incidence de la maladie est importante.



ANNEXES



ANNEXE

Fiche d'exploitation

Informations sur le patient

IP :

Age :

Sexe : F ☐ M ☐

Origine :

Antécédents

Notion de transfusion : oui ☐ non ☐

Hémolyse : oui ☐ non ☐

Pâleur : oui ☐ non ☐

Cas similaire dans la famille : oui ☐ non ☐

Consanguinité : oui ☐ (degré) non ☐

symptômes cliniques

Syndrome anémique : oui ☐ non ☐

Dysmorphie faciale : oui ☐ non ☐

Splénomégalie : oui ☐ non ☐

Ictère : oui ☐ non ☐

Données biologiques

1- Hémogramme :

NFS :

Hb :

VGM :

TCMH :

GR :

Réticulocytes :

Frottis sanguin :

Test de falciformation :

**Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies,
expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech**

2- Bilan biochimique :

Ferritinémie :

LDH :

Haptoglobine :

BNC :

EP/HB :

Type d'EP :.....

HbA :

HbA₂ :

HbS :

HbF :

Autres :.....

Diagnostic

Thalassémie : ☐

Drépanocytose : ☐

Autres :

ANNEXE 2



Référence : 361550-0000

Kit RAL 555 KIT DE COLORATION RAPIDE

Principe :

La coloration par le kit RAL 555 est une variante rapide de la coloration de May-Grünwald Giemsa. En milieu aqueux tamponné, ce produit permet :

- Une coloration différentielle des frottis sanguins (formule leucocytaire, étude morphologique érythrocytaire, recherche de parasites) et médullaires (réalisation de myélogrammes)
- La recherche de protozoaires sanguicoles et tissulaires en mycologie médicale et vétérinaire
- L'étude cytologique et structurale des coupes de tissus fixés et inclus en paraffine ainsi que des ponctions et liquides
- L'étude cytologique des urines, des liquides et du LCR

L'interprétation des frottis est identique à celle des colorations classiques (MGG).

Description du kit : (3 X 100 ml)

Flacon ① : FIX-RAL 555	100 ml
Flacon ② : EOSINE-RAL 555	100 ml
Flacon ③ : BLEU-RAL 555	100 ml

Nombre de tests réalisables : 100 à 200 lames

Utilisation :

Produit destiné à un usage exclusivement professionnel.

Usage de diagnostic in vitro.

L'enlèvement et le traitement des déchets chimiques et biologiques doivent être effectués par une entreprise spécialisée et agréée.

Conserver à température ambiante (15-25°C) et à l'abri de la lumière.

Durée de vie après ouverture : se conformer à la date de péremption de l'étiquette

Prélèvements des échantillons :

Les échantillons doivent être préparés conformément aux méthodes en vigueur dans le laboratoire, en l'application de l'Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale, J.O. n°287 du 11 décembre 1999

Recommandations et/ou notes d'utilisation :

Il est indispensable de conserver les flacons à l'abri de la lumière.

Le fixateur (solution ①) à base de méthanol est très hygroscopique, il est nécessaire de le renouveler régulièrement dans les pays ayant un degré hygrométrique élevé.

Le degré d'oxydation du BLEU-RAL 555 est normalisé lors de sa fabrication. Celui-ci évolue au cours du temps et lors du transfert de petites quantités d'éosine. Il est donc très important d'égoutter l'excédent de solution ② avant de plonger la lame dans la solution ③. La solution ② peut présenter une couleur plus ou moins sombre, mais cela n'entraîne aucune modification dans le résultat de la coloration.

La solution ③ a une stabilité de 2 mois après ouverture du flacon.

Bibliographie :

DATRY A., LECSO G., RICHARD-LENOBLE D. et KOMBILA M., *Coloration rapide des plasmodies et des microfilaires par les colorants solubles dans l'eau*, Med. Trop., vol 42, n°6, nov-déc 1982, p. 673-675.

JASWANT SINGH, BHATTACHARJI L. M., *Rapid staining of malarial parasites by a water soluble stain*, The Ind. Med. Gaz., n°3, mars 1944, p.102-104.



RAL DIAGNOSTICS - Site Montesquieu - 33650 Martillac - France - Tél. : +33

Kit RAL 555

KIT DE COLORATION RAPIDE

Protocoles N° 2; 26; 42 bis; 75; 97.



Modes opératoires :

Hématologie : frottis sanguins
Parasitologie Vétérinaire : Piroplasmes, M. pacydermatis

Temps de réalisation : 15 secondes

- Plonger la lame 5 fois 1 seconde dans le flacon ①
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 5 fois 1 seconde dans le flacon ②
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 5 fois 1 seconde dans le flacon ③
- Rincer rapidement à l'eau déminéralisée

Parasitologie : Protozoaires tissulaires (Leishmania, Toxoplasma, Microsporidies), Cryptosporidium, Pneumocystis carinii et champignons responsables de mycoses profondes

Temps de réalisation : 2 minutes et 5 secondes

- Plonger la lame 1 minute dans le flacon ①
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 25 secondes dans le flacon ②
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 40 secondes dans le flacon ③
- Rincer rapidement à l'eau déminéralisée

Autres protocoles sur demande

Histo-Cytologie : Cytologie des coupes de tissus fixés et inclus en paraffine ; mise en évidence de Helicobacter pylori

Temps de réalisation : 15 secondes (hors déparaffinage)

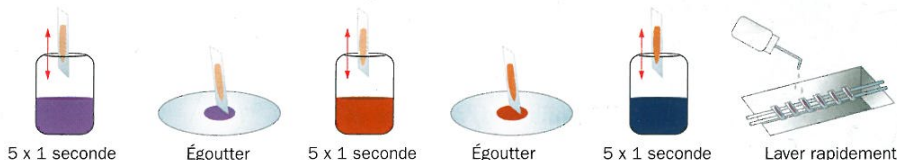
- Déparaffiner puis hydrater la coupe.
- Plonger la lame et agiter pendant 7 secondes dans le flacon ②
- Plonger la lame et agiter pendant 5 secondes dans le flacon ③
- Rincer à l'eau courante et sécher sur du papier Joseph
- Agiter la lame pendant 10 secondes dans l'alcool à 90°
- Arrêter la différenciation par immersion de la lame dans l'alcool absolu
- Plonger les lames dans deux bains de xylène ou de toluène
- Monter avec un milieu de montage adapté à base de Toluène/Xylène

Cyto-bactériologie : cytologie des liquides, des ponctions, des urines et du LCR

Temps de réalisation : 15 secondes (1 minute 4 secondes pour le LCR)

- Plonger la lame 5 secondes (1 minute pour le LCR) dans le flacon ①
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 5 secondes (2 fois 1 seconde pour le LCR) dans le flacon ②
- Égoutter l'excédent sur papier filtre
- Plonger la lame 5 secondes (2 fois 1 seconde pour le LCR) dans le flacon ③
- Rincer rapidement à l'eau déminéralisée

Exemple du frottis sanguin



Résultats : (frottis sanguin)

Noyaux :	chromatine :	pourpre ± dense
Polynucléaires :	cytoplasme sans ARN :	rosé léger
	granulations éosinophiles :	brun-orangé
	granulations basophiles :	bleu violacé foncé
	granulations neutrophiles :	pourpre ± intense
Lymphocytes :	cytoplasme avec ARN :	bleu franc
	cytoplasme sans ARN :	bleu clair
	granulations azurophiles :	rouge
Monocytes :	cytoplasme :	bleu-gris
Hématies :		rouge clair
Plaquettes :	chromomère :	rouge-violacé
	hyalomère :	bleuté
Parasites sanguins : (paludisme)	noyaux :	rouge
	cytoplasme :	bleu

(0)5 57 96 04 04 - Fax : +33 (0)5 57 96 04 05 - www.ral-diagnostics.com



Ref : 12001-V02 Rev : 06/2014



Résumé

Les hémoglobinopathies regroupent l'ensemble des pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine. Affections héréditaires à transmission autosomique récessive, reconnues comme étant un important problème de santé publique dans le monde.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 84 cas d'hémoglobinopathies, réalisée entre juin 2012 et juin 2017 au sein du laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Notre objectif est non seulement de mettre la lumière sur l'intérêt du frottis sanguin dans l'orientation diagnostique des maladies de l'hémoglobine, mais encore de sensibiliser les praticiens biologistes ou cliniciens sur l'importance d'une bonne interprétation de la NFS et de demander un frottis sanguin si nécessaire.

Les cas d'hémoglobinopathies colligés étaient : thalassémie mineure (75%), drépanocytose (9,5%), double hétérozygoties S/C (1,2%), hémoglobinopathie C (11,9%), hémoglobinopathie O-Arabe (2,4%).

Chez les patients atteints de thalassémie mineure, l'âge moyen était de 37ans, avec un sexe ratio M/F de 2,15, et une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi, soit près de 33,3 %, la symptomatologie clinique était prédominée par le syndrome anémique chez 76% des cas. Quant aux données biologiques, l'hémogramme révèle une anémie hypochrome microcytaire peu régénérative avec des valeurs normales de ferritinémie. Le frottis sanguin a été réalisé chez 60,3% des cas, dont l'aspect prédominant était « les hématies en cible » chez 24 patients (soit 63,1%). Le bilan d'hémolyse était normal chez la plupart des patients avec une moyenne d'LDH de 249 UI/l, et une moyenne de la bilirubine libre de 6,9 mg/l.

Concernant les patients atteints de drépanocytose, l'âge moyen était de 32 ans, avec un sexe ratio M/F de 2, et une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi soit 44,4% des cas, la symptomatologie clinique était prédominée par le syndrome anémique. En ce qui regarde les données biologiques, l'hémogramme chez les patients homozygotes montre une anémie normochrome normocytaire régénérative ce qui est le cas pour le patient porteur de la double hétérozygotie S/C, par contre l'hémogramme était normal chez les patients hétérozygotes. Le frottis sanguin a été réalisé chez 3 patients, On a noté la fréquence d'anomalies morphologiques chez le groupe S/S (Nombreuses cellules en cible et drépanocytes), en comparaison au groupe A/S où le frottis sanguin révèle une

anisopoikilocytose chez un seul patient. Le bilan d'hémolyse fait de la bilirubine libre et de l'LDH a montré la présence d'hémolyse chez les patients homozygotes et par contre il était normal chez les hétérozygotes.

A propos de nos cas d'hémoglobinose C, l'âge moyen était de 40 ans, avec un sexe ratio M/F de 1, et une prédominance des cas originaires de la région de Marrakech-Safi soit 40% des cas, la symptomatologie clinique était prédominée par le syndrome anémique. Pour ce qui est des données biologiques, l'hémogramme chez les patients homozygotes montre une anémie hypochrome microcytaire régénérative ce qui est le cas pour les patients hétérozygotes. Le frottis sanguin a été réalisé chez 4 patients, On a noté la présence de plusieurs anomalies comme les hématies en cible, la microcytose chez les différents groupes étiologiques de l'hémoglobinose C, avec des cristaux de l'hémoglobine C chez le groupe étiologique C/C et les Schizocytes en coquille d'œuf chez le groupe étiologique A/C. Le bilan d'hémolyse fait de la bilirubine libre et de l'LDH a mis en évidence la présence d'hémolyse chez les patients homozygotes, cependant il était normal chez les hétérozygotes.

Enfin les deux cas colligés d'hémoglobinose O-Arabe, âgés de 24 et 30 ans, ayant un sexe ratio M/F de 1, et originaires de la région de Marrakech Safi et de Béni Mellal-Khénifra, la symptomatologie clinique était prédominée par le syndrome anémique. En ce qui concerne les données biologiques, on a noté une valeur d'Hb normale chez les 2 sujets A/O, contrastant avec un profil de microcytose et d'hypochromie, associé à des valeurs normales de LDH et de la ferritinémie.

Pour conclure, les résultats de notre étude concordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature.

Abstract

The hemoglobinopathies include all pathologies related to a genetic abnormality of hemoglobin. Hereditary diseases with autosomal recessive inheritance, are recognized as a major public health problem in the world.

Our work is a retrospective study of 84 cases of hemoglobinopathies, carried out between June 2012 and June 2017 in the laboratory of biochemistry of the military hospital Avicenna of Marrakech. Our goal is not only to shed light on the interest of blood smear in the diagnostic orientation of hemoglobin diseases, but also to sensitize biologists or clinicians on the importance of a good interpretation of NFS, and ask for a blood smear if necessary.

The cases of hemoglobinopathies were : thalassemia minor (75%), sickle cell disease (9.5%), double heterozygosity S/C (1.2%), hemoglobin C (11.9%), O-Arab hemoglobin (2,4%).

For patients with thalassemia minor, the mean age was 37 years, with a sex ratio M / F of 2.15, and a predominance of cases from Marrakech-Safi's region, almost 33.3%, clinical symptomatology was predominated by anemic syndrome in 76% of cases. As for the biological data, the hemogram reveals a hypochromic microcytic anemia with little regeneration with normal values of ferritinemia. The blood smear was performed in 60.3% of cases, the predominant aspect of which was "target red blood cells" with 24 patients (63.1%). The hemolysis assessment was normal in most patients with an average LDL of 249 IU / l, and an average free bilirubin of 6.9 mg / l.

Regarding patients with sickle cell disease, the mean age was 32 years, with a sex ratio M / F of 2, and a predominance of cases originating from the Marrakech-Safi region, is 44.4% of cases, the clinical symptomatology was predominated by the anemic syndrome. Regarding the biological data, the hemogram of homozygous patients shows a normochromic normochromic regenerative anemia which is the case for the patient carrying the double heterozygosity S / C, whereas the hemogram was normal in heterozygous patients. The blood smear was performed for 3 patients. The frequency of morphological abnormalities in the S / S group (many target cells and sickle cells) was noted, compared to the A / S group, where the blood smear revealed anisopoikilocytosis in one patient's case. only patient. The hemolysis assessment of free bilirubin and LDH showed haemolysis in homozygous patients and was normal in heterozygotes.

About our cases of hemoglobin C, the average age was 40 years, with a sex ratio M / F of 1, and a predominance of cases from Marrakech-Safi's region is 40% of cases, the clinical symptomatology was predominated by the anemic syndrome. For biological data, the hemogram of homozygous patients shows regenerative microcytic hypochromic anemia, which is the case for heterozygous patients. The blood smear was performed for 4 patients. The presence of several abnormalities such as red blood cells target, microcytosis in different etiological groups of hemoglobin C, with crystals of hemoglobin C in the etiological group C / C and eggshell Schizocytes in the etiologic group A / C. The hemolysis assessment of free bilirubin and LDH demonstrated the presence of hemolysis in homozygous patients, however it was normal in heterozygotes.

Finally, the two cases of O-Arab hemoglobinosis, aged of 24 and 30 years old, with a sex ratio M / F of 1, and originating from the region of Marrakech Safi and Beni Mellal Khénifra, the clinical symptomatology was predominated by the anemic syndrome. For biological data, a normal Hb value was observed in both A / O subjects, contrasting with a microcytosis and hypochromia profile, associated with normal LDH and ferritin levels. To conclude, the results of our study are in line, in the majority of cases, with data provided in previous studies.

ملخص

يشمل اعتلال الهيموغلوبين جميع الأمراض المرتبطة بالخلل الوراثي للهيموغلوبين. إنها أمراض وراثية تنتقل بوراثة متنحية ، و معترف بها باعتبارها مشكلة صحية عامة رئيسية في العالم.

عملنا هو دراسة استعادية لـ 84 حالة من حالات اعتلال الهيموغلوبين ، أجريت بين يونيو 2012 ويونيو 2017 في مختبر الكيمياء الحيوية للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. هدفنا ليس فقط إلقاء الضوء على مصلحة مسحة الدم في التوجه التشخيصي لأمراض الهيموجلوبين ، ولكن أيضا لجعل علماء الأحياء أو الأطباء يدركون أهمية التفسير الجيد لصيغة الدم وطلب مسحة الدم إذا لزم الأمر.

كانت حالات اعتلال الهيموغلوبين هي : الثلاسيميا الصغرى (75٪) ، مرض الخلية المنجلية (9.5٪) ، نسبة التغازل المختلطة المزوجة (1.2٪) ، الهيموجلوبين س (11.9٪) ، الهيموغلوبين العربي (2.4٪).

المرضى الذين يعانون من الثلاسيميا الصغرى ، متوسط العمر هو 37 سنة ، مع نسبة جنس M / F تقدر بـ 2.15 ، وهيمنة الحالات الناشئة في جهة مراكش-آسفي ، أي ما يقارب 33.3٪ ، سادت الأعراض السريرية متلازمة فقر الدم وتشكل 76 ٪ من الحالات. أما بالنسبة للبيانات البيولوجية ، تكشف صورة الدم عن فقر دم صغري متناهي الصغر مع تجدد قليل مع قيم طبيعية للفريتتين في الدم. أجريت مسحة الدم لـ 60.3 ٪ من الحالات ، وكان الجانب السائد منها "خلايا الدم الحمراء المستهدفة" في حالة 24 مريض (63.1٪). كان تقييم انحلال الدم طبيعيا عند معظم المرضى مع LDL المتوسط 249 وحدة دولية / لتر ، ومعدل البيليروبين الحر يناهز 6.9 ملغ / لتر.

فيما يتعلق بالمرضى الذين يعانون من مرض فقر الدم المنجلي ، كان متوسط العمر 32 سنة ، مع نسبة جنسية M / F من 2 ، وهيمنة الحالات الناشئة من جهة مراكش-آسفي ، أي 44.4 ٪ من الحالات ، الأعراض السريرية سادت من متلازمة فقر الدم. فيما يتعلق بالبيانات البيولوجية، تظهر صورة الدم عند المرضى تماثلي الزيجوت فقر دم متقارب اللون متقارب اللون الطبيعي ، وهو الحال بالنسبة للمريض ذي نسبة تباين مغايرة مزدوجة C / S ، في حين أن الصيغة الدموية كانت طبيعية في المرضى المتخالفين. تم

إجراء فحص الدم ل 3 مرضى ، وقد لوحظ تواتر الشذوذات المورفولوجية في مجموعة S / S (العديد من الخلايا المستهدفة والخلايا المنجلية) ، مقارنة بمجموعة A / S ، حيث كشفت مسحة الدم عن داء الميسرة عند مريض واحد. وأظهر تقييم انحلال الدم المتكون من البيليروبين الحرة و LDL انحلال الدم عند مرضى متماثلتي اللواقح وكان طبيعي عند متغايرة الزيغوت.

فيما يخص حالات الهيموجلوبين C، كان متوسط العمر 40 سنة ، مع نسبة جنس م / ف 1 ، وهيمنة الحالات الناشئة في جهة مراكش- آسفي 40٪ من الحالات ، الأعراض السريرية السائدة كانت متلازمة فقر الدم. بالنسبة للبيانات البيولوجية ، تظهر صورة الدم عند مرضى متماثلتي الزيغوت فقر الدم فقر دم صغري متناهي الصغر متجدد ، وهذا هو الحال بالنسبة للمرضى متغايري الزيغوت. تم إجراء فحص الدم ل 4 مرضى ، الذي بين عن وجود العديد من التشوهات مثل خلايا الدم الحمراء المستهدفة ، كثرة الخلايا الدقيقة في المجموعات المختلفة للهيموجلوبين C ، مع بلورات الهيموجلوبين C في المجموعة C / C و صجهيزوجيتيس في شكل قشر البيض في المجموعة A / C. أظهر تحليل انحلال الدم المتكون من البيليروبين الحرة و LDL وجود انحلال الدم عند المرضى متماثلتي الزيغوت ، ولكن كان طبيعيا عند متخالفات هيتيروزيغوت.

وأخيرًا ، حالتين من الهيموجلوبين O عربي، في عمر 24 و 30 ، مع نسبة جنسية M / F من 1 ، والناشئة في جهتي مراكش-آسفي وبني ملال-خنيفرة ، سادت الأعراض السريرية من قبل متلازمة فقر الدم. بالنسبة للبيانات البيولوجية ، لوحظت قيمة طبيعية للهيموجلوبين عند كل من الحالتين A / O ، متناقضة مع صورة ميچروجيتوسيس و هيپوچھروميا ، مع قيم LDL و فيرريتین طبيعية.

و في الختام فإن نتائج دراستنا ، في معظم الحالات ، تتوافق مع بيانات من المؤلفات.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Mario N, Sala N.**
Diagnostic biologique des hémoglobinopathies.
Revue Francophone des Laboratoires, 2016, vol. 2016, no 481, p. 35-47.
2. **HESSISSEN L, HARIF M.**
Quelles nouveautés dans la thalassémie.
ANNALES DE MEDECINE ET DE THERAPEUTIQUE, 2010, vol. 2, no 1, p. 11.
3. **JEANNE L.**
Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies
Option Bio, 2010, vol. 21, no 434, p. 17-20.
4. **Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou C.-N, et Bak R.**
Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies.
American journal of clinical pathology, 2008, vol. 130, no 5, p. 824-831.
5. **NORTH ML, PIFFAUT MC et DUWIG I.**
Hémoglobinopathies: actualisation du diagnostic biologique .
Revue française des Laboratoires, 1995, vol. 1995, no 275, p. 107-116.
6. **Barbara J. Bain**
Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls
Blood reviews, 2011, vol. 25, no 5, p. 205-213.
7. **Bardakdjian-Michau J, Dhondt J.-L., Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet F.-X.**
Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine.
Annales de Biologie Clinique. 2003. p. 401-409.
8. **Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic JL.**
Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire
Médecine Tropicale, 2011, vol. 71, no 3, p. 217-222.
9. **BERTHÉLÉMY S.**
L'hémogramme ou numération-formule sanguine.
Actualités Pharmaceutiques, 2014, vol. 53, no 538, p. 53-55.
10. **FENNETEAU O et MAIER-REDELSPERGER M.**
Apport de l'examen pour le diagnostic constitutionnelle du frottis de sang de la pathologie du globule rouge.
Revue Française des Laboratoires, Elsevier, Paris, 2000, no 324.
11. **Adewoyin AS.**
Peripheral blood film-a review.
Annals of Ibadan postgraduate medicine, 2014, vol. 12, no 2, p. 71-79.
12. **Pereira I, George TI, Arber DA.**
Atlas of Peripheral Blood The Primary Diagnostic Tool.
Lippincott Williams et Wilkins, 2011 – 304 pages.

13. **Piaton E, Fabre M, Goubin-Versini I, Bretz-Grenier MF, Courtade-Saïdi M, Vincent S et al.**
Recommandations techniques et règles de bonne pratique pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa: revue de la littérature et apport de l'assurance qualité Annales de Pathologie. Elsevier Masson, 2015, p. 294-305
14. **O'Connor BH.**
A Color Atlas and Instruction Manual of Peripheral Blood Cell Morphology. Williams & Wilkins, 1984.
15. **Barbara J. Bain**
A Beginner's Guide to Blood Cells John Wiley & Sons, 2017.
16. **BACHIR D.**
La drépanocytose. Revue Française des Laboratoires, 2000, vol. 2000, no 324, p. 29-35.
17. **Cotton F, Vertongen F, Gulbis B.**
Stratégie d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 45-50.
18. **Barbara J. Bain.**
Haemoglobinopathy Diagnosis. Blackwell Publishing , 2006.
19. **COUQUE N, DE MONTALEMBERT M.**
Diagnostic d'une hémoglobinopathie. feuillets de Biologie, 2013, vol. 311, p. 5-18.
20. **Wajcman H.**
Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie, 2.3 (2005): 145-157.
21. **Labie D, Elion J.**
Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie, 2005, vol. 2, no 4, p. 220-239.
22. **Joly P, Pondarre C, Badens C.**
Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Annales de biologie Clinique. 2014. p. 639-668.
23. **Fattoum S.**
Evolution of Hemoglobinopathy Prevention in Africa: Results, Problems and Prospect MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2009, vol. 1, no 1
24. **Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE.**
Essential Haematology. Blackwell Publishing, 2006, vol. 5, p. 249.

25. **Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F.**
La drépanocytose en France.
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, 2016, vol. 2016, no 481, p. 61–66.
26. **Bardakdjian J, Wajcman H.**
Épidémiologie de la drépanocytose.
La revue du praticien, 2004, vol. 54, no 14, p. 1531–1533.
27. **PIEL FB.**
Distribution géographique de la drépanocytose en 2010.
médecine/sciences, 2013, vol. 29, no 11, p. 965–967.
28. **Schmugge M, Speer O, Ozsahin AH, Martin G.**
La drépanocytose en Suisse. 2008, 8(33), p. 582–586.
29. **Nagara M, Alba-Sauviat C, Simeon D, Gaudeau-Toussaint M.-F, Fontvielle F, Faucher G.**
L'hémoglobinosé C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2009, vol. 24, no 4, p. 210–216.
30. **Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S, et al.**
The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa.
Scientific reports, 2013, vol. 3, p. 1671.
31. **Weatherall DJ.**
PHENOTYPE-GENOTYPE RELATIONSHIPS IN MONOGENIC DISEASE : LESSONS FROM THE THALASSAEMIAS.
Nature reviews genetics, 2001, vol. 2, no 4, p. 245.
32. **Sandhya Rani P, Vijayakumar S, VijayKumar G, Chandana N.**
β-THALASSEMIA-MINI REVIEW.
International Journal of Pharmacology Research, 2013, Vol. 3, p. 71–79.
33. **Badens C, Thuret I, Lena-Russo D.**
LES SYNDROMES THALASSIMIQUES.
Revue Française des Laboratoires, 2000, vol. 2000, no 324, p. 23–27.
34. **OU-KHEDA N.**
Thèse N°:13/2013, Les hémoglobinopathies: Contribution du laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV à l'étude épidémiologique, clinique et biologique des cas répertoriés sur une période de 12 années, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
35. **Balgir RS, Mishra RK et Murmu B.**
Clinical and hematological profile of hemoglobinopathies in two tribal communities of Sundargarh district in Orissa, India.
International Journal of Human Genetics, 2003, vol. 3, no 4, p. 209–216.
36. **BELHADI K.**
Diagnostic biologique et moléculaire de la beta-thalassémie chez une partie d'enfants d'Algérie. Thèse de doctorat. Université Mustapha Ben Boulaid Batna 2
37. **Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A, Jariwala P, Rathod H.**

Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): A pilot study.

Journal of Medical Society, 2016, vol. 30, no 2, p. 111

38. **Warghade S, Britto J, Haryan R, Dalvi T, Bendre R, Chheda P et al.**

Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases.

Journal of Laboratory Physicians, 2018, vol. 10, no 1, p. 73.

39. **KOHNE E.**

Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

Deutsches Ärzteblatt International, 2011, vol. 108, no 31-32, p. 532.

40. **SIF I.**

Thèse n°66/2013, Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire: expérience d'un laboratoire d'analyses médicales privé, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

41. **Shalaan O, Sakr M, Daif A, Elhalfawy K.**

Rapid and simultaneous detection of β -thalassemia point mutations by reverse hybridization strip assay among Egyptian patients.

Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, 2016, vol. 4, no 1, p. 11-14.

42. **Somasundaram V, Purohit A, Manivannan P et Saxena R.**

Transfusion-acquired hemoglobinopathies: A report of two cases.

Journal of laboratory physicians, 2015, vol. 7, no 2, p. 128.

43. **Kadhim KA, Baldawi KH et Lami FH.**

Prevalence, Incidence, Trend, and Complications of Thalassemia in Iraq.

Hemoglobin, 2017, vol. 41, no 3, p. 164-168.

44. **Bourkeb Y, Kahlat H, Bedjou FE.**

"Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia." (2017).

45. **Gorello P, Arcioni F, Palmieri A, Barbanera Y, Ceccuzzi L, Adami C et al.**

The Molecular Spectrum of β -and α -Thalassemia Mutations in Non-Endemic Umbria, Central Italy. Hemoglobin, 2016, vol. 40, no 6, p. 371-376.

46. **De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M et al.**

β -thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 2017, vol. 9, no 1.

47. **NEDBOR FZ.**

Thèse n°94/2011, La drépanocytose à l'HMIMV: Analyse épidémiologique, biologique et clinique. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

48. **Pule GD, Mnika K, Joubert M, Mowla S, Novitzky N, Wonkam A.**

Burden, genotype and phenotype profiles of adult patients with sickle cell disease in Cape Town, South Africa.

South African Medical Journal, 2017, vol. 107, no 2, p. 149-155.

49. **Alsultan A, Alabdulaali MK, Griffin PJ, AlSuliman AM, Ghabbour HA, Sebastiani P et al.**
Sickle cell disease in Saudi Arabia: the phenotype in adults with the Arab-Indian haplotype is not benign. British journal of haematology, 2014, vol. 164, no 4, p. 597-604.
50. **Hafiani K, Bazoui H, El Madhi Y, Hafid M.M, El Guamri Y, Amahmid O et al.**
Major sickle cell syndromes in children in Kenitra, Morocco. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2017.
51. **Yadav R, Lazarus M, Ghanghoria P, Singh M, Gupta RB, Kumar S et al.**
Sickle cell disease in Madhya Pradesh, Central India: A comparison of clinical profile of sickle cell homozygote vs. sickle-beta thalassaemia individuals. Hematology, 2016, vol. 21, no 9, p. 558-563.
52. **Saraf SL, Molokie RE, Nouraie M, Sable CA, Luchtman-Jones L, Ensing GJ.**
Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. Paediatric respiratory reviews, 2014, vol. 15, no 1, p. 4-12.
53. **De Caluwé J.P, Alexander M et Bondue H.**
Hémoglobine C ($\alpha 2\beta 2$ 6Glu $\rightarrow$ Lys) Etude De 19 Porteurs Hétérozygotes Ac Et De 5 Cas De Double Hémoglobinopathie Sc. Acta Clinica Belgica, 1993, vol. 48, no 5, p. 297-306.
54. **CHABI ILOUGBADE T.**
Thèse N°: 57/2014, Hémoglobinose C: Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)-Rabat. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
55. **MULLA N et CHROBAK L.**
Haemoglobin c in arabs in kuwait. Acta haematologica, 1973, vol. 50, no 2, p. 112-115.
56. **Hafsia R, Gouider E, Ben Moussa S, Ben Salah N, Elborji W, Hafsia A.**
Hemoglobin O Arab: about 20 cases. La Tunisie medicale, 2007, vol. 85, no 8, p. 637-640.
57. **Ramot B, Fisher S, Remez D, Schneerson R, Kahane D, Ager JAM et al.**
Haemoglobin O in an Arab family. British Medical Journal, 1960, vol. 2, no 5208, p. 1262.
58. **Warghade S, Britto J, Haryan R, Dalvi T, Bendre R, Chheda P et al.**
Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. Journal of Laboratory Physicians, 2018, vol. 10, no 1, p. 73.
59. **Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A.**
Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index. Pan African Medical Journal, 2017, vol. 27, no 1.

60. **Madan N, Sharma S, Sood SK, Colah R, Bhatia HM.**
Frequency of β -thalassemia trait and other hemoglobinopathies in northern and western India.
Indian journal of human genetics, 2010, vol. 16, no 1, p. 16.
61. **Lahlou S.**
Thèse N° 237/16, PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DE LA THALASSEMIE CHEZ L'ENFANT, faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
62. **Bessman JD and DIFeinstein.**
Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor.
Blood, 1979, vol. 53, no 2, p. 288-293.
63. **Haj Khelil A, Laradi S, Miled A, Tadmouri G.O, Chibani J.B, Perrin P.**
Clinical and molecular aspects of haemoglobinopathies in Tunisia.
Clinica chimica acta, 2004, vol. 340, no 1-2, p. 127-137.
64. **Hadj Khelil A, Laradi S, Nabli N, Salem MLO, Abroug S, Amri F et al.**
Paramètres biochimiques chez les β -thalassmiques.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2001, vol. 16, no 5, p. 315-320.
65. **Diego Velasco-Rodríguez, Juan-Manuel Alonso-Domínguez, Fernando-Ataúlfo González-Fernández, Alfonso Muriel, Lorena Abalo, María Sopeña et al**
Laboratory parameters provided by Advia 2120 analyser identify structural haemoglobinopathy carriers and discriminate between Hb S trait and Hb C trait.
Journal of clinical pathology, 2016.
66. **Jignasa N Bhalodia, Haren V Oza, Palak J Modi, Ami M Shah, Kinara A Patel, Himani B Patel.**
Study of hemoglobinopathies in patients of anemia using high performance liquid chromatography (HPLC) in Western India.
National Journal of Community Medicine, 2015, vol. 6, no 1, p. 35-40.
67. **KPOWBIE E.**
Etude des hémoglobinopathies SS et SC : Etats des paramètres biologiques témoins chez les patients en phase stationnaire reçus au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. 2001. Thèse de doctorat, Université. Ouagadougou.
68. **THIAM L, DRAMÉ A, COLY I.Z, Diouf F.N, Seck N, Boiro D et al.**
Profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques de la drépanocytose homozygote SS en phase intercritique chez l'enfant à Ziguinchor, Sénégal.
Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, 2017, vol. 5, no 3-4, p. 130-135.
69. **Elmachtani Idrissi S, El Omri N, El Jaoudi R, Dami A, Bouhsain S, Ouzzif Z et al.**
Hémoglobinopathie O Arab homozygote dans une famille marocaine.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2012, vol. 27, no 5, p. 268-271.
70. **El maataoui A, Ouzzif Z.**
L'hémoglobine C/OArabe : histoire d'une famille.
Pathologie Biologie, 2012, vol. 60, no 5, p. 320-321.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون اختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

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

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 116

سنة 2018

إسهام مسحة الدم في تشخيص أمراض اضطراب الهيموغلوبين، تجربة مختبر الدم بالمستشفى العسكري بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/09

من طرف

السيدة : زهرة اعتو

المزاداد في 1991/05/28

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مسحة الدم – أمراض اضطراب الهيموغلوبين – الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين

اللجنة

الرئيس	م. شكور	السيد
المشرف	أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية.	السيد
	م. أيت عمرو	السيدة
	أستاذ مبرز في أمراض الدم البيولوجية.	السيد
	ص. شلاق	السيد
	أستاذة الكيمياء الحيوية و الكيمياء.	السيد
	ع. بوخيرة	السيد
	أستاذ الكيمياء الحيوية و الكيمياء.	السيد
	إ. التازي	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية.	