

UNIVERSITE MOHAMMED V RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°:18

**La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au
Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V (HMIMV)- Rabat**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

M^{lle}. YACOUBA ISSAKA Ramatou

Née le 25 Novembre 1989 à Niamey (NIGER)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS: Hémoglobinopathie- Bêta Thalassémie- Étude l'Hémoglobine-
Diagnostic.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

Mme. Z. OUZZIF

Professeur de Biochimie

Mr. K. ENNIBI

Professeur de Médecine interne

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. N. DINI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)
Chimie thérapeutique

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

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUDAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid

Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale – **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie- **Inspecteur du SSM**
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie- **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

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

Anatomie Pathologique

Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira

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

 Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AMMAR Haddou *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *

Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne

Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
Pr. AIT EL CADI MINA
Pr. AMRANI HANCHI LAILA
Pr. AMOR MOURAD
Pr. AWAB ALMAHDI
Pr. BELAYACHI JIHANE
Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
Pr. BENCHEKROUN LAILA
Pr. BENKIRANE SOUAD
Pr. BENNANA AHMED*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro Entérologie
Anatomie Pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSEFFAJ NADIA
 Pr.BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr.BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr.BOUATIA MUSTAPHA
 Pr.BOUABID AHMED SALIM*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr.CHAIB ALI *
 Pr.DENDANE TAREK
 Pr.DINI NOUZHA *
 Pr.ECH-CHERIF **EL KETTANI MOHAMED ALI**
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI **NAJWA**
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUDI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUBEJJA HOUDA
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *
 Pr.ZERHOUNI HICHAM

Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr.GHOUNDALE OMAR *

Pr.ZYANI MOHAMMED*

Urologie

Médecine Interne

** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie-chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie-chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootecnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 17/11/2014 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces

A Allah
Tout puissant,
Tout Miséricordieux
Seigneur des mondes
Détenteur des noms les plus beaux





A MON PAYS LE NIGER

Au ROYAUME DU MAROC



***A MES très chers PARENTS YACOUBA ISSAKA MAIZOUMBOU
ET BAIDOU ABARTA***

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles comme ceux les plus heureux. Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais surmonté le stress de ces longues années d'étude. Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous êtes pour nous l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'ils vous gardent en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour. QUE LE PARADIS SOIT VOTRE DERNIERE DEMEURE.



***A MES TRES CHERS FRERES IDRISSE, SANI ET MA SŒUR
MARIAMA***

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour. Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel. QUE LE PARADIS SOIT NOTRE DERNIERE DEMEURE.

***A mes grands parents BAIDOU MAIGARI, TAHI, ISSAKA
MAIZOUMBOU, HASSANA BAARE***

Qu'Allah vous bénit. QUE LE PARADIS SOIT VOTRE DERNIERE DEMEURE.



**A MES ONCLES ABDOULAYE BAIDOU, BOUBACAR ISSAKA,
ADAMOU ISSAKA et TANTES MINTOU ISSAKA, HADJARA
BAIDOU, AICHA BAIDOU**

*Merci pour votre soutien. Que ce présent travail témoigne ma
reconnaissance envers vous et qu'Allah vous accorde à vous et à vos
famille foi, santé bonheur et longue vie. QUE LE PARADIS SOIT VOTRE
DERNIERE DEMEURE.*

A MES COUSINS, COUSINES

*Merci pour votre soutien. Que ce travail témoigne ma considération
envers vous.*

A TOUTES MES CONNAISSANCES

A TOUS MES ENSEIGNANTS tout au long de mes études.

Remerciements



A Notre Maître Et Président De Jury

Monsieur LAYACHI CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions très vivement de la bienveillance et de l'attention dont vous nous entourez.

Veillez trouvez dans ce travail, l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciement.



A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Madame ZOHRA OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

HMIMV -RABAT.

Vous nous avez accordé votre attention et guidé de vos conseils pour réaliser ce travail, en nous consacrant avec beaucoup d'amabilité une partie de votre précieux temps.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur ENNIBI KHALID

Professeur de Médecine Interne

H M I M V - R A B A T

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail. Nous sommes très honoré de votre présence
parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et
de nos respectueux sentiments.*



A notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur ABDELKADER BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

HMIMV-RABAT

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect.



A notre Maître Et Juge De Thèse

Madame DINI NOUZHA

Professeur Agrégé de Pédiatrie

H M I M V - R A B A T

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

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

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



***A Toute l'équipe du laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV
(Pharmaciens-Biologistes-Techniciens-Résidents) et particulièrement à D^R
Asma Biaz***

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

A D^R Nadia Ou-kheda

Nous tenons à vous remercier pour le regroupement des cas et l'élaboration de la base de données.

Votre gentillesse et votre disponibilité ainsi que vos compétences nous ont énormément marquées.

Veuillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.



A l'équipe du laboratoire d'hématologie de l'HMIMV (P^R El Messaouidi Nezha)

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

A l'ensemble des équipes des services cliniques de l'HMIMV

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

Au laboratoire Ibn Sina (D^R Mohamed Abdellatifi)

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

A Toute l'équipe de Sébia-France particulièrement Franc Guillaume

Pour leur aide dans la réalisation du génotypage.

**LISTES DES ABREVIATIONS
ET LEXIQUE**

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxy ribonucléique
α	Alpha
AVCI	Accident vasculaire cérébral intracrânien
ASAT	Aspartate amino-transférase
β	Bêta
β^0	Mutant à l'origine de l'absence d'hémoglobine A
β^+	Mutant à l'origine d'une faible production d'hémoglobine A
C/ β	Hétérozygote composite C/bêta-thalassémie
C/C	Homozygote CC
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CLHP	Chromatographie Liquide Haute performance
CMV	Cytomégalovirus
CRF	Centre de rééducation fonctionnel
CRP	Protéine C réactive
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVO	Crise Vaso-occlusive
D	Dalton
DFX	Déférasirox
DFP	Défériphone
DFO	Déféroxamine
DG	Diagnostic
D/ β	Hétérozygote composite D/bêta-thalassémie
D/D	Homozygote DD
dl	Décilitre
δ	Delta
EDTA	Ethylène-diamine-tétra-acétate
ENDO	Endocrinologie
EP	Electrophorèse
ε	Epsilon
EPO	Erythropoïétine

LISTE DES ABREVIATIONS (SUITE 1)

fl	Femtolitre (1fl = 10 ⁻¹⁵ L)
γ	Gamma
g	Gramme
G/L	Giga/Litre
Glu	Acide glutamique
GR	Globule Rouge
GOB	Gynécologie Obstétrique
GVH	Réaction du greffon contre l'hôte
Hb	Hémoglobine
Hb A	Hémoglobine adulte
Hb A1c	Hémoglobine A glyquée
Hb A ₂	Variante normale de l'hémoglobine adulte
Hb C	Variant anormale de l'hémoglobine responsable de l'hémoglobinose C
Hb D	Variant anormale de l'hémoglobine responsable de l'hémoglobinose D
Hb F	Hémoglobine fœtale
Hb H	Variant anormale de l'hémoglobine responsable de l'alpha-thalassémie
Hb S	Variant anormale de l'hémoglobine responsable de la drépanocytose
HC	Hématologie clinique
HMIMV	Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
IDM	Infarctus du myocarde
IT	Immunotypage
Kb	Kilo base
LDH	Lactate déshydrogénase
ml	Millilitre
mm	Millimètre
N	Normal
NFS	Numération Formule Sanguine

LISTE DES ABREVIATIONS (SUITE 2)

ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
NR	Non Réalisé
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
pg	Picogramme
pH	Potentiel d'hydrogène (-logH ⁺)
PHHF	Persistance Hériditaire de l'Hémoglobine Fœtale
RET	Réticulocyte
S/β	Hétérozygote composite S/ bêta-thalassémie
S/S	Homozygote SS
SDM	Syndrome Drépanocytaire Majeur
STA	Syndrome Thoracique Aigu
SPT	Sulfamethoxazole-Trimethoprime-Polymyxine
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TF	Transfusion
Thal	Thalassémie
TI	Thalassémie intermédiaire
Tr	Trouble
TM	Thalassémie majeure
VGM	Volume Globulaire Moyen
VIP	Very Important Personality
VO	Voix orale
μL	Microlitre
μm	Micromètre
ζ	Zêta

LEXIQUE

Acide désoxyribonucléique (ADN)	Acide nucléique caractéristique des chromosomes et constitué de deux brins (enroulés en double hélice) formés chacun d'une succession de nucléotides. C'est le support de l'information génétique héréditaire.
Amplicon	Fragment d'ADN amplifié par PCR (Réaction en chaîne par polymérase).
Anisocytose	Inégalité anormale des diamètres des différentes hématies.
Anisopoïkilocytose	Variation de diamètre et de forme des hématies.
Artéfact	Altération du résultat d'un examen due au procédé technique utilisé.
Cellule cible	Globule rouge dans lequel l'hémoglobine n'est pas répartie de façon homogène, mais forme des anneaux concentriques.
Chromoprotéine	Protéine associée à un groupement prosthétique coloré, souvent de type métallifère.
Cluster	Ensemble de gènes appartenant à la même famille, groupés les uns derrière les autres au niveau d'une même région chromosomique et codant pour une protéine identique ou similaire.
Codon	Séquence de trois bases nucléotidiques dans la molécule d'un acide nucléique (ADN ou ARN).
Délétion	Mutation génétique caractérisée par la perte d'un fragment d'ADN sur un chromosome.
Drépanocyte	Hématie de forme allongée, classiquement en forme de faucille ou de croissant (hématie falciforme).
Électroendosmose	Courant liquidien (de l'anode vers la cathode) lié à la migration électrophorétique.

LEXIQUE (SUITES 1)

Exon	Partie codante du gène qui détermine la structure d'une protéine. Il correspond aux fragments d'ARN primaire retrouvés dans l'ARN cytoplasmique après épissage.
Gène	Structure nucléotidique (portion d'ADN) portant l'information génétique. Il conditionne la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.
Génotype	Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype (ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu).
Hémochromatose	Maladie métabolique consécutive à l'accumulation de fer dans les tissus de l'organisme.
Hétérozygote	Se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont différentes.
Hétérozygote composite	Individu possédant deux allèles mutés au même locus.
Homozygote	Individu possédant deux copies identiques d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire).
Intron	Fraction d'ADN présente dans un gène, intercalée entre les exons et dépourvue d'information relative à la synthèse d'une protéine (non codante). Il ne se retrouve pas dans l'ARN cytoplasmique après épissage.
Maladie monogénique	Maladie génétique qui est due à la présence d'une ou plusieurs mutations au sein d'un seul gène.
Microcytose	Diminution de la taille des globules rouges

LEXIQUE (SUITES 2)

Mutation	Modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère préexistant ou l'apparition d'un caractère nouveau.
Mutation ponctuelle	Mutation de structure portant sur une seule base (substitution d'une base par une autre). On distingue deux classes de mutations ponctuelles celles ne modifiant qu'un seul codon et celles qui modifient le cadre de lecture.
Nosologie	Partie de la médecine qui étudie les critères qui servent à définir les maladies afin d'établir une classification.
Ontogénie	Développement de l'individu, depuis l'œuf fécondé jusqu'à l'état adulte.
Pathogénie	Etude du ou des mécanismes responsable du déclenchement et du développement d'une maladie.
Syndrome anémique	Ensemble des symptômes cliniques d'une anémie (pâleur, asthénie, signes cardio-vasculaires, manifestations neurologiques [lipothymies, vertiges, céphalées] et fièvre).
Splénomégalie	Augmentation du volume de la rate.
Substitution	Mutation résultant du remplacement d'un (ou plusieurs) nucléotides par un autre (ou plusieurs autres) nucléotide comportant une base azotée différente.
Variant	Hémoglobine structuralement anormale/ pathologique.

Références : Larousse



LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Automate Beckame® de la société Coulter (Laboratoire d'hématologie, HMIMV)	9
Figure 2	Automate Hydrasys® de Sébia (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	10
Figure 3	Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin.	11
Figure 4	Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin (Hydrasys®)	11
Figure 5	Automate Capillarys® de Sébia (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	13
Figure 6	Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin	13
Figure 7	Position normale et anormale des hémoglobines en électrophorèse à pH acide	14
Figure 8	Tracé HPLC cations (Variant II® -Bio rad) d'un patient hétérozygote	16
Figure 9	Intervalles de rétention prédéfinis pour le Variant II® de Bio-Rad	16
Figure 10	Profil normal de l'analyse de l'Hb par HPLC sur le G7 (TOSOH®)	17
Figure 11	Étude de l'hémoglobine : réalisation et interprétation des cas simples	20
Figure 12	Anomalies quantitatives de l'Hb A ₂ (sans carence martiale)	21
Figure 13	Anomalies quantitatives de l'Hb F (âge supérieur à 2 ans)	22
Figure 14	Anomalies qualitatives combinées ou rares de l'Hb	23
Figure 15	Répartition des cas de β -thalassémie selon le service prescripteur	26

LISTE DES FIGURES (SUITE 1)

Figure 16	Répartition géographique des cas de β -thalassémie	27
Figure 17	Répartition de la population selon le sexe	28
Figure 18	Répartition de la population selon l'âge	29
Figure 19	Motifs de prescription de l'étude de l'hémoglobine de la présente série	31
Figure 20	Répartition des cas de β -thalassémie selon le groupe étiologique	32
Figure 21	Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin chez un sujet β^+ -hétérozygote	35
Figure 22	Profil d'une β^+ -thalassémie hétérozygote en HPLC sur le G_7 (TOSOH®)	36
Figure 23	Photos-lame montrant l'aniso-poïkilocytose (A) ; hypochromie et microcytose (A')	37
Figure 24	Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin chez un sujet β^+ -thalassémique homozygote	39
Figure 25	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (B) et acide (B') dans le groupe étiologique S/ β^+ -thalassémie	42
Figure 26	Profil S/ β^+ -thalassémie de l'analyse de l'Hb par HPLC sur le G_7 (TOSOH®)	43
Figure 27	Photo-lame objectivant des drépanocytes dans le groupe S/ β^+ -thalassémie (C) et les drépanocytes après le Test d'Emmel (C')	43
Figure 28	Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique C/ β^+ -thalassémie	44
Figure 29	Profil C/ β^+ -thalassémie de l'analyse de l'Hb par HPLC sur le G_7 (TOSOH®)	45
Figure 30	Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (D) et acide (D') dans le groupe étiologique D-Punjab/ β^0 -thalassémie	46
Figure 31	Photo-lame montrant des hématies en cible	46
Figure 32	Structure de la molécule de l'hémoglobine	48

LISTE DES FIGURES (SUITE 2)

Figure 33	Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte	50
Figure 34	Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène bêta, alpha globine et leurs emplacements	53
Figure 35	Structure et organisation des deux familles de gènes de globine.	53
Figure 36	Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants	53
Figure 37	Les différents types de mutations bêta-thalassémiques	56
Figure 38	L'individu A est sain, puisque ses 2 gènes bêta fonctionnent normalement. Les individus B et C n'ont qu'un gène défectueux sur les 2, ce qui n'a, en règle générale, pas de conséquence sur leur santé. L'individu D, en revanche, n'a aucun gène bêta fonctionnel ; il est le plus souvent atteint d'une forme majeure de la maladie.	58
Figure 39	Transmission génétique parent-descendant (1/4 des enfants atteints)	59
Figure 40	Carte avec prévalence des hémoglobinopathies dans 22 pays arabes	61
Figure 41	Répartition géographique du paludisme	62
Figure 42	Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une β -thalassémie	63
Figure 43	La pseudopolyglobulie microcytaire dans les thalassémies hétérozygotes	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Répartition des cas de β -thalassémie selon le service prescripteur	25
Tableau II	Répartition des cas de β -thalassémie selon l'origine géographique	26
Tableau III	Répartition des cas de β -thalassémie selon le sexe	28
Tableau IV	Répartition de la population étudiée selon la tranche d'âge	29
Tableau V	Motifs De prescription de l'étude de l'Hb	30
Tableau VI	Classification des cas de β -thalassémie selon le groupe étiologique	31
Tableau VII	Profil Clinico-Biologique des cas de β -thalassémie dans les différents groupes étiologiques de la série étudiée	32
Tableau VIII	Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie hétérozygote	34
Tableau IX	Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie homozygote	38
Tableau X	Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie hétérozygote composite	40
Tableau XI	Hémoglobines humaines normales en fonction du stade de développement	51
Tableau XII	Classification de la β -thalassémie	57
Tableau XIII	Causes de décès en France des patients atteints de bêta-thalassémie majeure, adossée au registre national après un projet de mise en place d'une cohorte prospective réalisé en 2012	72

LISTE DES TABLEAUX (SUITE 1)

Tableaux XIV	Valeurs normales des paramètres de la Numération globulaire et des paramètres érythrocytaires (Laboratoire d'hématologie, HMIMV)	80
Tableau XV	Caractéristiques des méthodes moléculaires d'étude de l'Hb	81
Tableau XV	Caractéristiques des méthodes moléculaires d'étude de l'Hb (SUITE)	82
Tableau XVI	Anomalies moléculaires les plus fréquentes dans le gène β	84
Tableau XVII	Caractéristiques cliniques et biologiques de la bêta-thalassémie	85



SOMMAIRE

Introduction/objectifs.....	2
-----------------------------	---

Matériels et Méthodes.....	4
----------------------------	---

I. MATÉRIELS.....	5
--------------------------	----------

I.1. Patients inclus.....	5
---------------------------	---

I.2. Caractéristiques de la population étudiée	5
--	---

II. MÉTHODES UTILISÉES.....	6
------------------------------------	----------

II.1. Circonstances de l'étude de l'hémoglobine au laboratoire	6
--	---

II.2. Etapes du processus de l'étude de l'hémoglobine	6
---	---

II.2.1. Phase Pré-analytique	7
------------------------------------	---

II.2.1.1. Fiche de l'étude des hémoglobinopathies.....	7
--	---

II.2.1.2. Prélèvement des spécimens biologiques.....	8
--	---

II.2.2. Phase Analytique	8
--------------------------------	---

II.2.2.1. Techniques de diagnostic phénotypique.....	8
--	---

II.2.2.1.1. Bilan hématologique	8
---------------------------------------	---

II.2.2.1.2. Explorations biochimiques.....	9
--	---

II.2.2.1.2.1. Electrophorèse de l'hémoglobine.....	10
--	----

II.2.2.1.2.2. Technique chromatographique.....	15
--	----

II.2.2.1.2.3. Autres examens biochimiques.....	18
--	----

II.2.2.2. Techniques de diagnostic génotypique.....	18
---	----

II.2.3. Phase post-analytique	19
-------------------------------------	----

II.2.3.1. Démarche diagnostic au laboratoire	19
--	----

II.2.3.2. Analyse et traitement des données.....	23
--	----

RÉSULTATS.....	24
----------------	----

I. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE LA BETA-THALASSEMIE.....	25
--	-----------

I.1. Répartition de la bêta-thalassémie	25
---	----

I.1.1. Selon le service prescripteur	25
--	----

I.1.2. Selon l'origine géographique.....	26
--	----

I.1.3. Selon le sexe.....	28
---------------------------	----

I.1.4. Selon l'âge.....	29
-------------------------	----

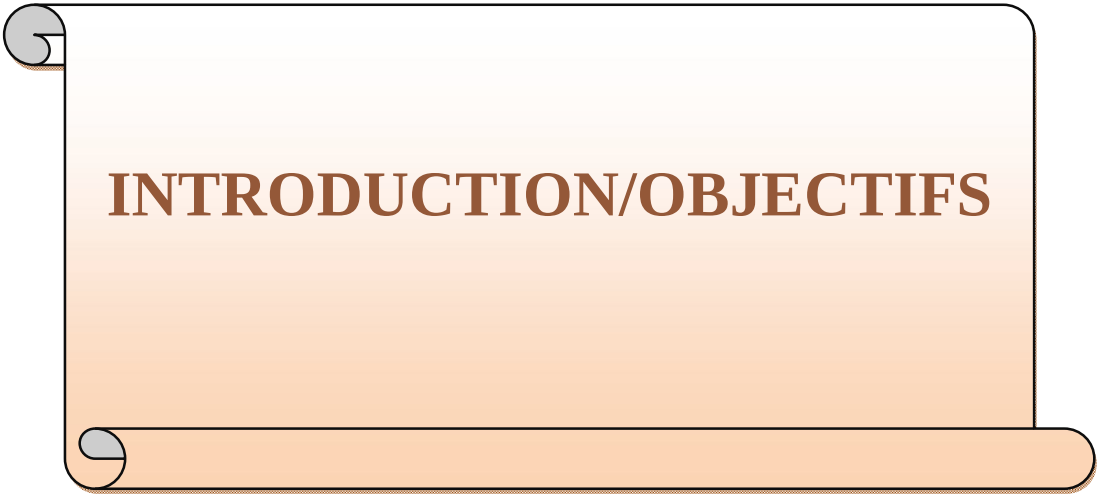
I.1.5. Selon le motif de prescription de l'étude de l'hémoglobine.....	30
II. TABLEAUX BIOLOGIQUES DE LA BETA-THALASSEMIE.....	31
II.1. Forme hétérozygote.....	33
II.2. Forme homozygote	38
II.3. Formes hétérozygotes composites.....	39
DISCUSSION.....	47
I. RAPPELS.....	48
I.1. L'hémoglobine normale.....	48
I.1.1. Définition	48
I.1.2. Structure	48
I.1.3. Fonction.....	49
I.1.4. Synthèse	49
I.1.5. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.....	49
I.1.6. Les gènes de globines	52
I.1.6.1. Structure des gènes de globines	52
I.1.6.2. Localisation et organisation des gènes de globines	52
I.2. Les hémoglobinopathies	54
I.2.1. Les hémoglobinopathies qualitatives.....	54
I.2.2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies.....	54
I.2.3. Bases moléculaires de la bêta-thalassémie	55
II. DISCUSSION DE LA PRÉSENTE ETUDE.....	57
II.1. Définition, pathogénie et distribution de la bêta-thalassémie	57
II.1.1. Définition.....	57
II.1.2. Pathogénie	58
II.1.3. Distribution et incidence	60
II.2. Mécanisme physiopathologique de la bêta-thalassémie.....	62
II.3. Tableaux cliniques et biologiques de la bêta-thalassémie	64
II.3.1. Aspect clinique.....	64
II.3.1. Bêta-thalassémie hétérozygote.....	64
II.3.2. Bêta-thalassémie homozygote.....	65
II.3.2. Aspect biologique	66
II.4.1. La forme hétérozygote	67
II.4.2. La forme homozygote.....	68

II.4.3. Formes hétérozygotes composites	69
II.5. Traitement et pronostic de la bêta-thalassémie	70
II.5.1. Bêta-thalassémie majeure	70
II.5.2. Bêta-thalassémie intermédiaire	72
II.5.3. Bêta-thalassémie mineure	72
II.6. Prise en charge et conseil génétique	73
CONCLUSION.....	75

ANNEXES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉSUMÉS



INTRODUCTION/OBJECTIFS

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques liées à un trouble quantitatif ou qualitatif de l'hémoglobine avec un remplacement des sous-unités protéiques composant l'hémoglobine par des protéines mutées [1]. Affections héréditaires, ce sont les maladies mono-géniques les plus répandues dans le monde voire endémique dans certaines populations. On estime à 7% le nombre de sujet porteurs de la pathologie dans la population mondiale. Les hémoglobinopathies sont divisées en deux groupes : le groupe des hémoglobinoses ou anomalies structurales des chaînes de globine [2] et le groupe des thalassémies ou anomalies de synthèse [3,4].

Les thalassémies (en grec Thalassa : mer / hémia : sang) désignent une anémie chronique isolée primitivement chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen et caractérisées par une fragilité excessive des érythrocytes. C'est en 1925 que Cooley [5] découvrit ses manifestations moins spectaculaires et ce n'est qu'en 1940 que Wintrobe, Dameshek, Chini, Caminopetros, Silvestroni [6] délimitèrent exactement les caractères de cette maladie. Bien qu'historiquement l'affection ait été décrite chez des méditerranéens, elle touche aussi bien d'autres populations [7–10]. En raison des différents flux migratoires, elle devient avec les autres hémoglobinopathies un véritable problème de santé publique dans la plupart des pays concernés. Les thalassémies, alpha et bêta, sont des maladies génétiques autosomiques de transmission récessive [11].

La bêta-thalassémie, maladie génétique la plus fréquente dans le bassin méditerranéen et au Maghreb en particulier, résulte le plus souvent de mutations localisées et est caractérisée par une érythropoïèse inefficace et une expansion médullaire érythroïde. Les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques, tandis que les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites sont exposés à des complications très sévères. Les manifestations très diverses de la bêta-thalassémie font qu'elle est considérée comme des maladies distinctes [11]. Si le problème que pose cette maladie du point de vue nosologique ou pathomorphologique semble éclairci dans ses grandes lignes, sa physiopathologie et sa pathogénie n'ont cependant pas été clairement et totalement élucidés [6].

L'identification précise de la bêta-thalassémie permet, non seulement une prise en charge optimale des patients, mais également l'évaluation du risque de transmission de cette maladie et d'une survie prolongée.

Dans ce présent travail, nous rapportons des cas de patients atteints de bêta-thalassémie colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat sur une période de **12 années**. Nous allons dans un premier temps, après une brève présentation des patients inclus, nous intéresser à l'étude de l'hémoglobine, ses méthodes de dosage, la démarche diagnostique adoptée au laboratoire. Dans un deuxième temps nous présenterons les résultats de l'étude réalisée à partir de la cohorte des cas colligés. Et enfin nous discuterons les tableaux cliniques et biologiques de la bêta-thalassémie, le traitement et les complications s'y associant et analyserons nos résultats au regard des données de la littérature. Notre objectif serait de contribuer à une meilleure compréhension de l'expression clinique de la bêta-thalassémie et d'établir les grandeurs permettant son diagnostic. Par ailleurs, la présente cohorte servirait sans doute d'outil épidémiologique qui apportera de nombreuses informations sur lesquelles la collectivité locale marocaine pourrait s'appuyer pour élaborer à l'avenir proche, nous l'espérons, un registre national et pouvoir prendre des décisions dans le champ de la santé publique tel l'instauration d'un programme de dépistage prénuptial.



MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur un ensemble de soixante treize (73) cas de bêta-thalassémie colligés au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV de Rabat sur une période d'environ douze (12) années allant de 2003 à 2014 et pour lesquels un dossier médical est exploitable.

I.1. Patients inclus

Le registre de l'unité « Electrophorèse/Immunotypage » du laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV, a été utilisé pour identifier les cas de bêta-thalassémie.

Les patients constituant cette cohorte, ont été adressés au laboratoire, par divers services de l'HMIMV ou encore par des services externes hospitaliers ou privés, dans le cadre de leur suivi médical systématique, pour étude de l'hémoglobine. Ces patients ont été pris en charge à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation. Seuls les dossiers médicaux archivés et les fiches d'exploitation dûment renseignées ont été exploités.

Dans la majorité des cas, d'autres examens biochimiques complémentaires ont été réalisés : électrophorèse de l'Hb à pH acide, dosage de la ferritine associé ou non à celui de la CRP, une analyse en chromatographie liquide haute performance (CLHP) pour la quantification des fractions de l'Hb voire, des examens génotypiques ont été pratiqués en extra-muros dans les laboratoires amis.

I.2. Caractéristiques de la population étudiée

Les données disponibles dans cette étude ont été collectées à l'aide d'une fiche (**Annexe 1**), stockées et organisées dans l'Excel. Pour chaque patient, elle renseigne les points suivants :

- ✓ Les caractéristiques épidémiologiques (nom, prénom, sexe, origine géographique)
- ✓ Les antécédents médicaux (antécédent familiaux, pathologies associées, circonstance de diagnostic, notion de transfusion)
- ✓ L'examen clinique (motifs de consultations)
- ✓ Les examens biologiques (examens biochimiques, les données de l'héogramme et le résultat après frottis sanguin).

II. METHODES UTILISEES

L'exploration adéquate des hémoglobinopathies requiert une étude phénotypique, faisant appel à un ensemble de techniques pour le typage et la quantification des hémoglobines. Elle se trouve très souvent associée à une analyse génotypique en vue de confirmer le diagnostic. Dans, les paragraphes qui suivront, nous décrirons succinctement les différentes techniques auxquelles nous avons eu recours dans la présente étude.

II.1. Circonstances de l'étude de l'hémoglobine au laboratoire

Les situations amenant à rechercher une hémoglobinopathie sont multiples [12–15]:

- ☀️ Devant des signes clinico-biologiques
 - ☞ Une pâleur, un ictère, une hépato-splénomégalie, une asthénie, un essoufflement des céphalées, des acouphènes, des vertiges;
 - ☞ Une anomalie de l'hémoграмme, le plus souvent une anémie, une microcytose. Plus rarement une cyanose ou une pseudopolyglobulie.
- ☀️ Découverte fortuite lors du dosage de l'Hb A1c dans le cadre du suivi du diabète.
- ☀️ Pour confirmation du résultat d'un dépistage néonatal.
- ☀️ Au cours d'une enquête familiale [16] (suivi d'une hémoglobinopathie connue).
- ☀️ Lors d'un dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient). En effet, l'HMIMV reçoit très fréquemment des patients venus de nombreux pays dont la majorité est étiquetée à risque pour ce type de pathologie.

II.2. Etape du processus de l'étude de l'hémoglobine

Au sein du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV, il n'a jamais été question de se baser sur une seule technique pour procéder à l'étude de l'hémoglobine. Au contraire, la stratégie a toujours fait appel à une complémentarité d'examens et d'outils. De même, la nomenclature précise que la «recherche d'une anomalie de l'hémoglobine» doit être effectuée «par au moins une technique d'électrophorèse et deux autres tests adaptés selon les besoins» [16]. Par ailleurs, un bilan hématologique réalisé au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV était automatiquement inclus en complémentarité des analyses biochimiques.

II.2.1. Phase pré-analytique

II.2.1.1. Fiche de l'étude des hémoglobinopathies

L'identification d'anomalies de l'hémoglobine par analyse du phénotype suppose des renseignements précis accompagnant la demande d'examens [15]. Cela justifie la décision, prise au niveau du service de Biochimie, d'instaurer le modèle de la fiche d'exploitation (cf. **Annexe 1**). Pour chaque patient, elle permet d'identifier:

- Les données démographiques : âge, sexe, origine géographique.
- Les renseignements cliniques et traitements : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques, antécédents familiaux, notion de transfusion.
- Les résultats des analyses biologiques réalisées, notamment :
 - L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin et/ou à pH acide.
 - La CLHP (chromatographie liquide haute performance) lorsque cet examen était pratiqué.
 - Le bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS) avec indices érythrocytaires (VGM, TCMH...) en vue de déterminer s'il y'a une anémie et de caractériser sa nature (hypochrome ?, microcytaire ?). Le résultat du frottis sanguin, pour noter les anomalies morphologiques des érythrocytes (anisopoïkilocytose, cellules en cibles, globule rouge en faucille).
 - Le bilan biochimique complémentaire : bilan martial (ferritine complété par CRP) pour éliminer une carence en fer, les paramètres biochimiques de l'hémolyse (Haptoglobine, bilirubine, LDH), lorsqu'ils étaient disponibles.
- Le résultat après interprétation : il s'agit du diagnostic étiologique.

II.2.1.2. Prélèvements des spécimens biologiques

Les conditions pré-analytiques doivent être bien connues et maîtrisées [14]. Pour chacun des patients inclus dans l'étude la recherche de l'hémoglobinopathie est effectuée sur un échantillon de sang total. On dénombre au total trois (3) tubes pour étude de l'hémoglobine sur lesquels sont mentionnées la date de prélèvement, l'identité du patient et sa date de naissance.

- ✚ Deux tubes prélevés sur **EDTA** (tube bouchon violet) : l'un adressé au service d'hématologie pour hémogramme et étude du frottis sanguin ; l'autre reçu au laboratoire de Biochimie pour exploration biochimique et étude de l'hémoglobine (électrophorèse aux pH alcalin et acide, analyse chromatographique,...).
- ✚ Un tube sec (bouchon rouge) pour la réalisation des examens complémentaires : bilan martial, CRP, LDH, bilirubine, Haptoglobine.

Au niveau du laboratoire de Biochimie, les prélèvements acheminés sont analysés ou conservés au maximum sept jours au réfrigérateur entre 2 à 8°C, un mois à – 20°C et quelques mois à – 80°C. Cependant, l'idéal est de travailler sur du sang frais (moins de quatre jours) afin de minimiser les difficultés d'interprétation liées à l'apparition de fractions hémoglobiques dénaturées ou à l'augmentation possible de la méthémoglobine dans les prélèvements vieillis [17].

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 [14].

II.2.2. Phase analytique

Les explorations biologiques ont, dans le présent travail, inclus une NFS, un frottis sanguin, l'estimation quantitative et qualitative des fractions d'hémoglobine ainsi que le dosage de certains paramètres biochimiques.

II.2.2.1. Techniques de diagnostic phénotypique

II.2.2.1.1. Bilan hématologique

L'Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS) est un examen essentiel mettant en évidence un éventuel dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites "périphériques". La NFS est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique [18]. Il s'effectue à distance de toute transfusion [19].

Les paramètres hématologiques (**Annexe 2**) sont mesurés de façon électronique par un compteur de globules rouges donnant : la numération érythrocytaire, l'hématocrite, le taux d'hémoglobine, les indices érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH). Le compteur automatique utilisé au Laboratoire d'Hématologie est de type *Beckman®* de la société Coulter (**Figure 1**). La numération des réticulocytes, moyen le plus simple d'apprécier l'activité erythropoïétique de la moelle osseuse est parfois accompagné de la

NFS. Par ailleurs, le frottis sanguin, précieux outil de diagnostic cytologique a permis de déceler les anomalies morphologique (taille, forme, coloration, inclusions) des hématies.



Figure 1: Automate Beckman® de la société Coulter
(Laboratoire d'Hématologie, HMIMV)

II.2.2.1.2. Explorations biochimiques [20,21]

Le Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV a connu une évolution qui a concerné non seulement le volet technologique, mais également organisationnel se concrétisant par la mise en place et la diffusion récente d'une culture et d'un esprit Qualité auxquels concourt l'ensemble de l'équipe du service. Dans ce cadre, pour une identification présomptive des hémoglobines anormales ou quantification des hémoglobines les techniques analytiques basées sur la séparation des particules sont employées au sein du laboratoire.

II.2.2.1.2.1. Electrophorèse de l'hémoglobine

Le principe des méthodes électrophorétiques repose sur la migration, dans un champ électrique, d'un hémolysât d'hématies lavées. Les Hb, chromoprotéines amphotères, se déplacent alors en fonction de leur charge, leur taille, leur composition en aminoacides, de la force ionique, du pH du tampon et de la nature du support.

➡ Electrophorèse de l'Hb à pH alcalin (pH= 8,6) sur Hydrasys® de Sebia

L'HYDRAGEL 7 & 15 HEMOGLOBIN(E) sont des gels d'agarose permettant la séparation des Hb normales (A, A₂ et F) et la détection des principales Hb anormales : S ou D et C ou E [22] par électrophorèse dans le système semi-automatique *Hydrasys* (**Figure 2**).



***Figure 2: Automate Hydrasys® de Sebia
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)***

L'Hydrasys, acquis depuis 2001 au Laboratoire de Biochimie, assure le traitement des HYDRAGEL selon les étapes suivantes : *application des échantillons, migration électrophorétique* (Hb chargées négativement, migrent vers l'anode), *séchage, coloration* (avec une solution d'amidoschwarz), *décoloration, séchage final* et *lecture* à **570 nm** par densitométrie permet de définir les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction de l'hémoglobine.

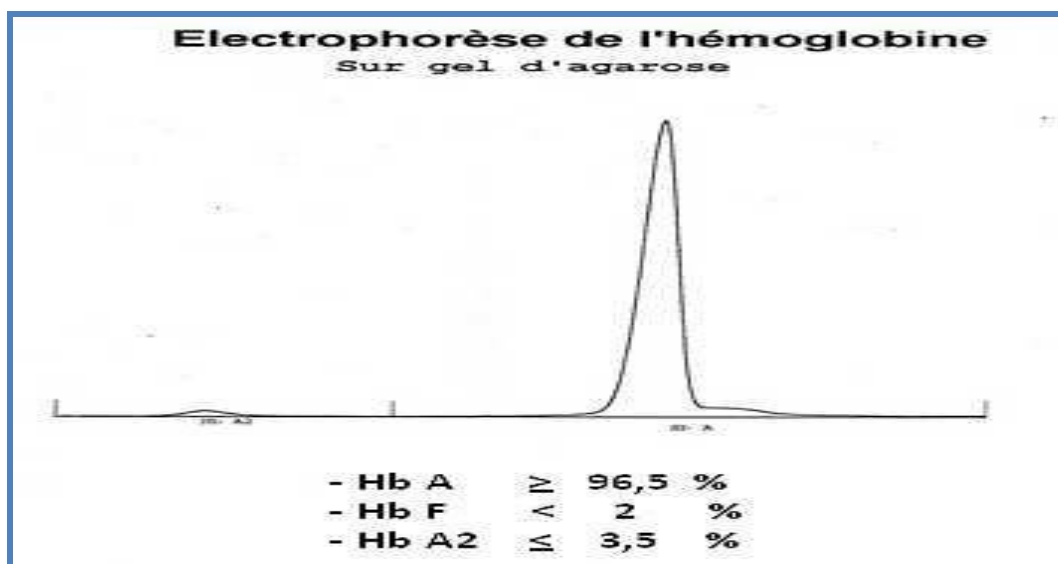


Figure 3: Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin.
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

Le profil de migration des fractions normales et pathologiques de l'Hb à ce pH est illustré par (**Figure 4**):

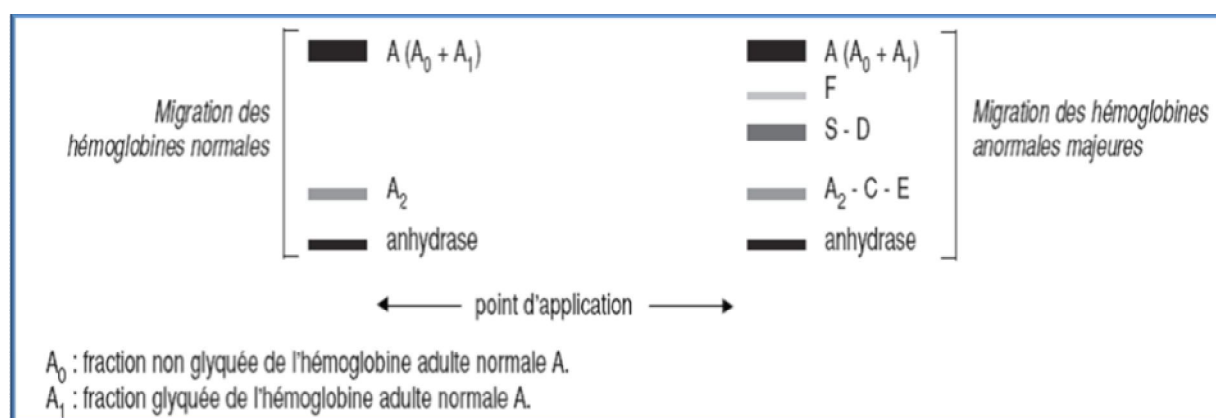


Figure 4: Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin
(Hydrasys®) [22]

Cette technique est facile à mettre en œuvre, présente l'inconvénient de ne pas permettre une quantification fiable des fractions mineures et d'être peu résolutive [14].

Les valeurs normales (moyennes) pour chaque fraction sur gel HYDRAGEL 7/15 HEMOGLOBIN(E), ont été établies à partir d'une population de 200 adultes (hommes et femmes) en bonne santé [22].

➔ **Électrophorèse capillaire ou électrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur Capillarys® de Sébia [16,23,24]**

C'est une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne $< 100 \mu\text{m}$, rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Elle s'est développée car elle offre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse, permet une séparation rapide des échantillons et possède une bonne résolution. Cette technique est parfaitement adaptée à la quantification des Hb F, Hb A₂ [16].

Le système *Capillarys*® de Sébia utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre. Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre, dans un tampon de pH donné, et, selon le pH de l'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important. Les échantillons (hémolysât de globules rouges sédimentés, centrifugés et lavés sans être préalablement dilués dans une solution hémolysante) sont injectés dans les capillaires au niveau de l'anode par aspiration. Une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts vont entraîner la séparation des hémoglobines (normale et anormale), qui seront détectées directement au niveau d'une cellule par spectrophotométrie d'absorbance à **415 nm**. Les profils peuvent être interprétés visuellement pour détecter les anomalies quantitative et qualitative [16].

A noter que le laboratoire de Biochimie s'est doté de cet équipement depuis Juin 2008 (**Figure 5**).

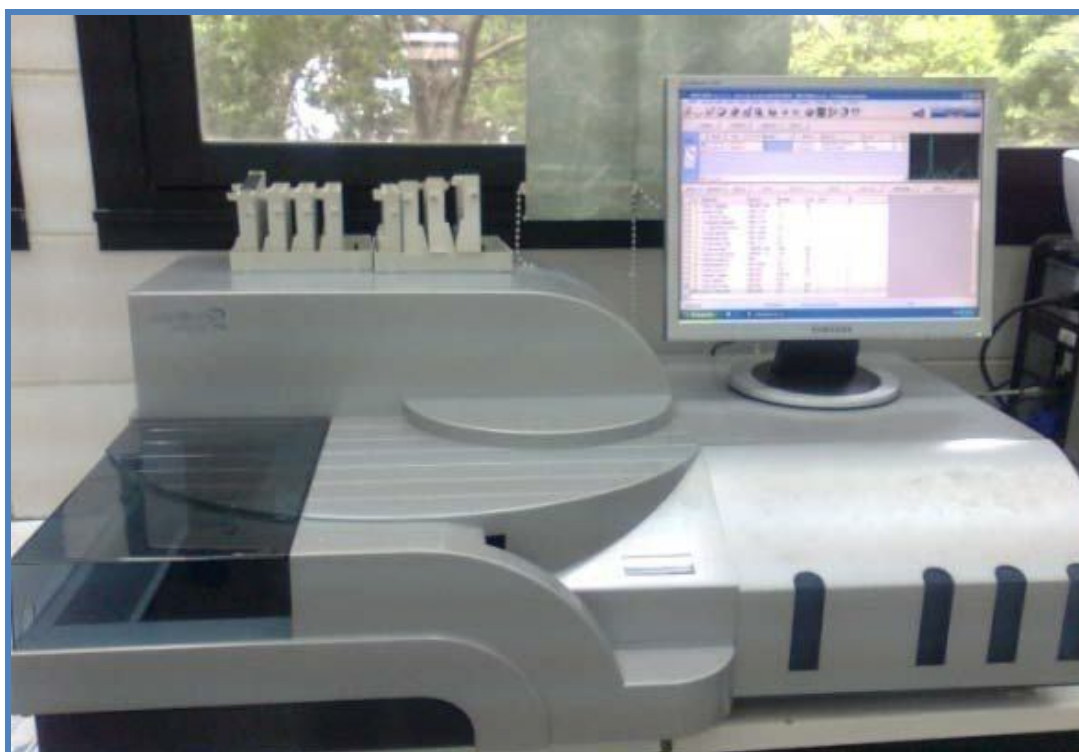


Figure 5: Automate Capillarys® de Sébia
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

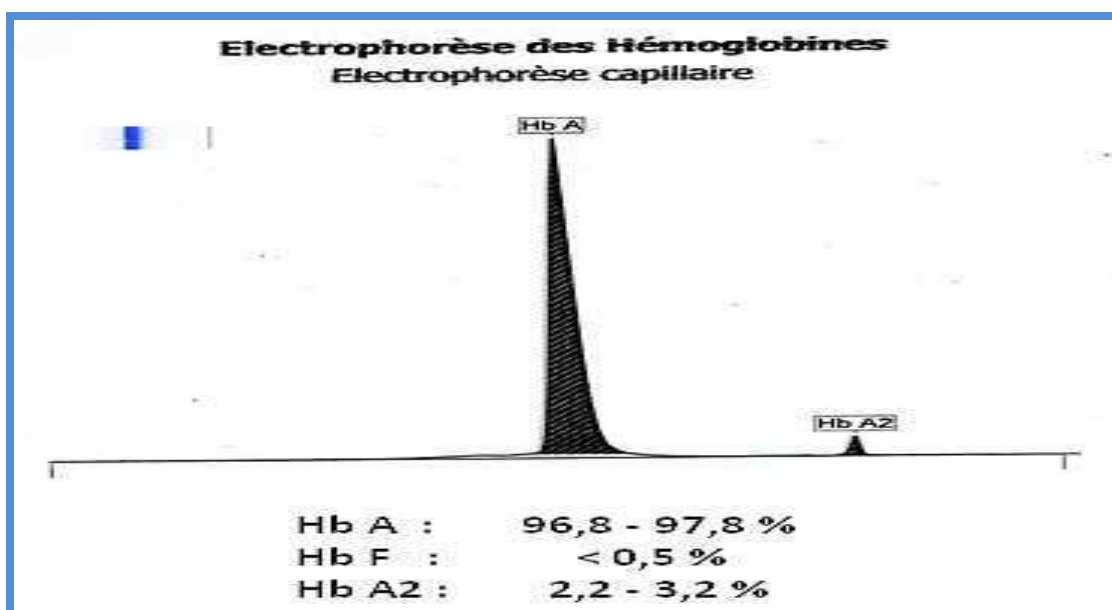


Figure 6: Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin.
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

Les valeurs normales pour les différentes fractions d'hémoglobine ont été établies à partir d'une population saine de 113 adultes (hommes et femmes) présentant des valeurs normales en CLHP [23].

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

L'électrophorèse sur gel citrate-agar à pH acide est une technique complémentaire à l'électrophorèse à pH alcalin. Elle est utilisée pour confirmer l'identification de variant de l'hémoglobine de migration anormale sur électrophorèse en tampon alcalin [16]. Elle est réalisée dans les mêmes conditions opératoires que l'électrophorèse à pH alcalin à l'exception du tampon de migration dont le pH est acide (pH= 6,0).

L'HYDRAGEL 7 ACID(E) HEMOGLOBIN(E) et l'HYDRAGEL 15 ACID(E) HEMOGLOBIN(E) constituent un indispensable complément de l'électrophorèse en gel alcalin [HYDRAGEL 7 HEMOGLOBIN(E) et HYDRAGEL 15 HEMOGLOBIN(E)] [22].

A pH acide, l'hémoglobine se lie de façon réversible à l'agaropectine, le complexe formé migre ensuite vers l'anode et un courant d'électro-endosmose provoque une diffusion continue vers la cathode [25]. Ces deux mouvements de directions opposées séparent les hémoglobines en fonction de leur affinité pour l'agaropectine (**Figure 7**).

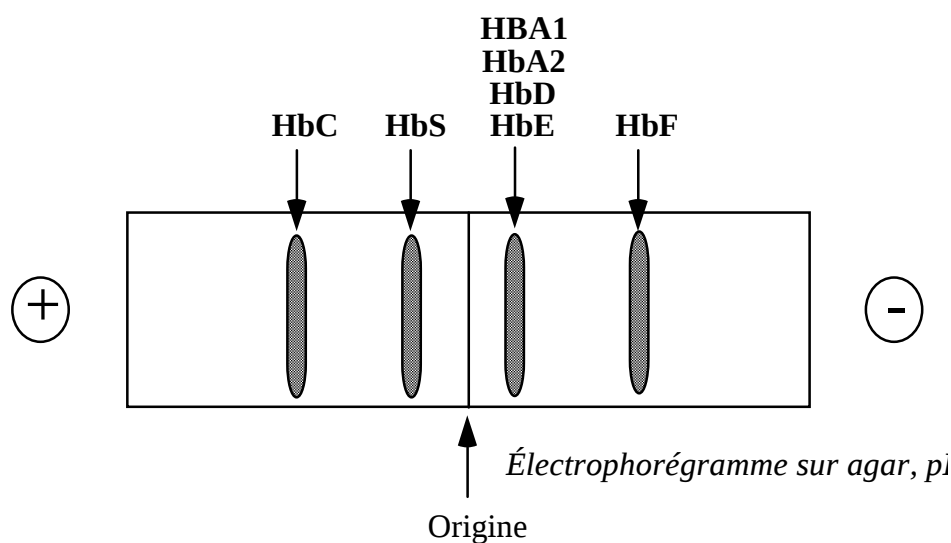


Figure 7: Position normale et anormale des hémoglobines en électrophorèse à pH acide [25]

II.2.2.1.2.2. Technique chromatographique :

L'utilisation d'une méthode chromatographique permet l'identification et la quantification précise des hémoglobines [26]. En effet, il est recommandé d'utiliser comme premier test l'électrophorèse capillaire automatisée ou la CLHP par échange de cations [27]. Beaucoup d'études ont montré que les deux méthodes conviennent mieux pour le dépistage des hémoglobinopathies [28]. Par ailleurs, l'étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide haute performance (CLHP) doit être pratiquée avant toute transfusion.

➡ **CLHP sur Variant II® de Bio-Rad [24,27,29]**

Le **Variant II®** de Bio-Rad est un appareil doté d'un système automatisé simple de quantification précise des fractions d'hémoglobines fonctionnant avec une technique chromatographique, la CLHP. Ce système intègre une colonne avec résine échangeuse de cation (**150 x 4 mm**) placée dans une enceinte thermostatée maintenue à **34 °C** et montée en parallèle à la colonne destinée au dosage de l'Hb A1c. Les échantillons des tubes d'EDTA sont mélangés puis dilués avec le tampon spécifique d'hémolyse / lavage par la station d'échantillonnage **Variant II®** et ensuite injectées dans une cartouche. Un gradient de tampon programmé de force ionique croissante à la cartouche permet la séparation des fractions d'Hb en fonction de la force de leurs interactions ioniques.

Les fractions d'hémoglobines séparées en fonction de leur temps de rétention passent à travers une cellule d'écoulement, où l'absorbance est mesurée à **415 nm**. Le bruit de fond est réduit par l'utilisation d'une longueur d'onde secondaire (**690 nm**). Un microprocesseur intègre les données et rend un profil avec des pics correspondant au taux des Hb.

Elle a été pratiquée au niveau des laboratoires privés avec lesquels le Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV entretient de nombreuses collaborations.

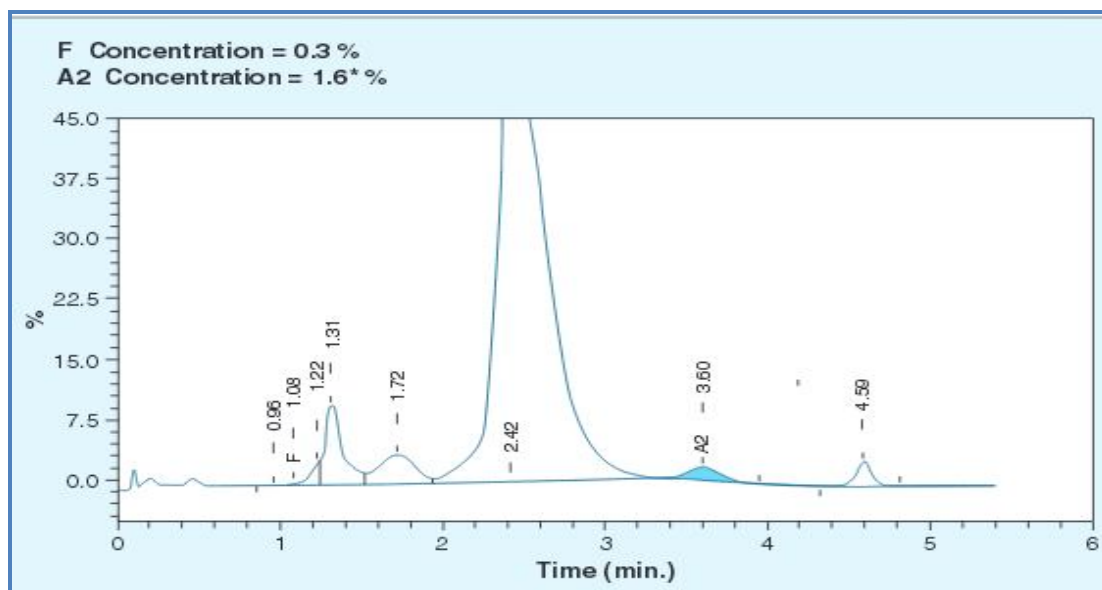


Figure 8: Tracé HPLC cations (Variant II-Bio rad) d'un patient hétérozygote [30]

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

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

Manufacturer assigned windows for Bio-Rad Variant II HPLC system	
Peak name	Retention time, min
P1 window	0.63–0.85
F window	0.98–1.20
P2 window	1.24–1.40
P3 window	1.40–1.90
A ₀ window	1.90–3.10
A ₂ window	3.30–3.90
D window	3.90–4.30
S window	4.30–4.70
C window	4.90–5.30

Figure 9: Intervalles de rétention prédéfinis pour le Variant II® de Bio-Rad [24]

➔ **CLHP sur l'analyseur G₇ de Tosoh® [31–33]**

L'analyseur G₇ utilise la chromatographie échangeuse d'ions liquide à haute performance. La séparation est obtenue grâce aux interactions ioniques entre le groupe échangeurs de cations à la surface de la résine de la colonne et les hémoglobines composants l'échantillon. Les fractions d'hémoglobine sont ensuite retirées de la colonne par exécution d'une élution faite par les tampons. Les hémoglobines séparées passent à travers la cellule d'écoulement du photomètre LED (light-emitting diode) où l'analyseur mesure les changements de l'absorbance à **415 nm**. L'analyseur intègre et réduit les données brutes, puis calcule les pourcentages relatifs de chaque fraction d'hémoglobine et affiche les résultats.

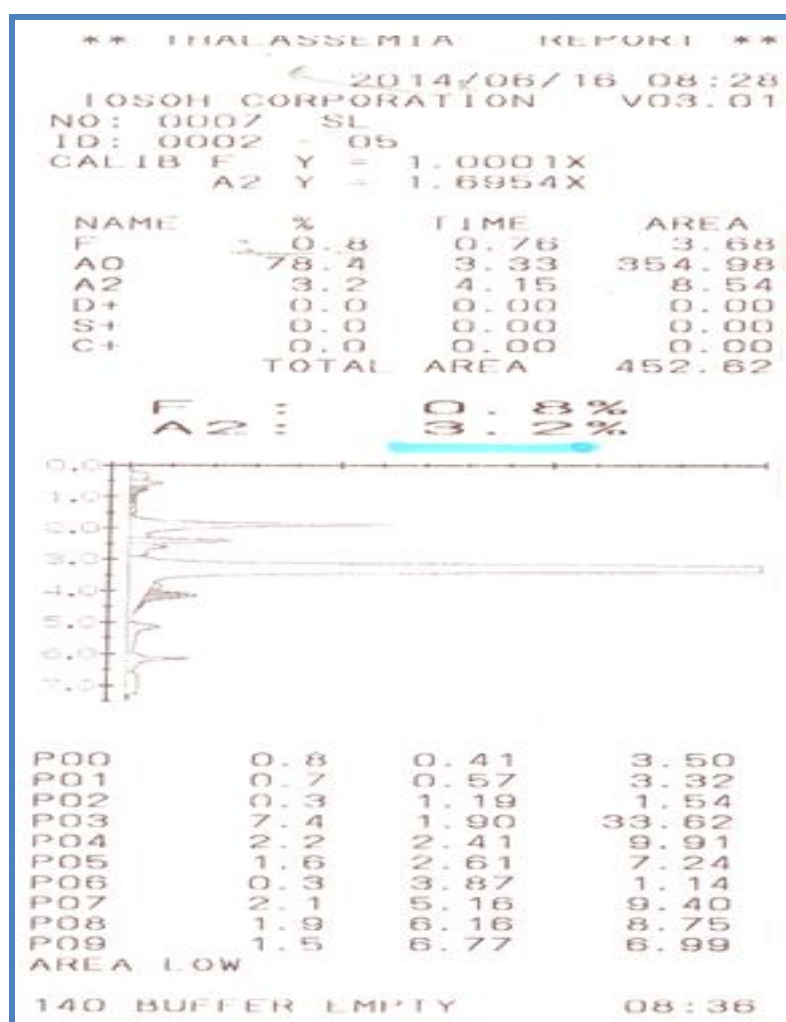


Figure 10: Profil normal de l'analyse de l'Hb par HPLC sur le G7 (TOSOH®)

(Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)

II.2.2.1.2.3. Autres examens biochimiques

- *Ferritine + CRP (paramètres du bilan martial)*
- *La bilirubine totale +/- bilirubine conjuguée ; l'ASAT ; la LDH; l'haptoglobine (Bilan d'hémolyse)*

Ces examens biochimiques complémentaires n'ont malheureusement pas été explorés chez tous nos patients, rendant ainsi l'exploitation des résultats de ces paramètres, statistiquement non significative.

II.2.2.2. Techniques de diagnostic génotypique

La caractérisation correcte de génotypes dans des supports permet de confirmer la présence d'une bêta-thalassémie. L'étude des mutations affectant les gènes passe par des méthodes sophistiquées qui analysent l'ADN (**Annexe 3**). Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [27]. Les mutations "ponctuelles" responsables de la majorité des variants de l'Hb et de la bêta-thalassémie sont classiquement mises en évidence par séquençage du gène β -globine [34]. Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est du sang total prélevé sur tube EDTA.

D'autres méthodes en alternative au séquençage, sont aussi employées pour la recherche d'une mutation connue notamment la *PCR-RFLP* (Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction), la *PCR en temps réel* avec révélation par sondes fluorescentes spécifiques ou encore la technique *Reverse dot-blot* (RDB) [35].

L'*HRM* (High Resolution Melting), présentée comme une méthode rapide, coûteuse mais efficace d'étude du profil de dénaturation d'un amplicon, *DGGE* (Denaturing gradient gel electrophoresis, *dHPLC* (denaturing high performance liquid chromatography) et *SSCP* (single-strand conformation polymorphism) sont parfois utilisées pour le génotypage des mutations ponctuelles [35,36].

Les délétions bêta-thalassémiques les plus fréquentes sont identifiées par *gap-PCR* ou *Reverse dot-blot* au moyen de trousses commerciales [29] ou par des techniques comme la *QMPSF* (quantitative multiplex PCR of short fragments), la *PCR semi-quantitative* et la *MLPA* (multiplex ligation probe amplification) qui sont actuellement de plus en plus utilisées pour le criblage des délétions rares ou non encore décrites [34]. Les kits commerciaux de *MLPA* (comme ceux de MRC Holland), ciblent sélectivement les familles de gènes α et β -globine [17,29].

Les techniques ont été pratiquées au niveau des laboratoires privés avec lesquels le Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV entretient de nombreuses collaborations. Toutefois, la réalisation de ces analyses dans les laboratoires de référence requiert le consentement écrit du patient (**Annexe 4**) (couples porteurs /parents pour un mineur) ou l'attestation de consultation génétique rédigée par le médecin prescripteur [37,38].

II.2.3. Phase post-analytique

II.2.3.1. Démarche diagnostique au laboratoire [11,13,20,21,39]

Le diagnostic des thalassémies ou de certains variants rares de l'Hb (Hb D) est plus complexe et peut être facilement méconnu. Cependant, afin d'effectuer un diagnostic de qualité, fiable et complet le laboratoire de biochimie s'est toujours basé sur un faisceau d'arguments cliniques (âge, origine ethnique, antécédents pathologiques, signes cliniques, notion de transfusion récente, etc.), hématologiques (NFS, frottis) et biochimiques (résultats de l'électrophorèse de l'Hb aux pH acide et alcalin, de la CLHP, du bilan martial, du bilan d'hémolyse, etc.) qui rendent facile le diagnostic, dans la majorité des cas.

Toutefois, devant des profils ambigus, comme cela a déjà été précisé, le recours à l'étude moléculaire permet de typer l'hémoglobinopathie, comme le recommande la nomenclature des analyses biologiques médicale (NABM). Ainsi, les figures ci-dessous (**11, 12, 13 et 14**) illustrent les différents arbres décisionnels appliqués à l'interprétation des résultats de l'étude phénotypique de l'hémoglobine.

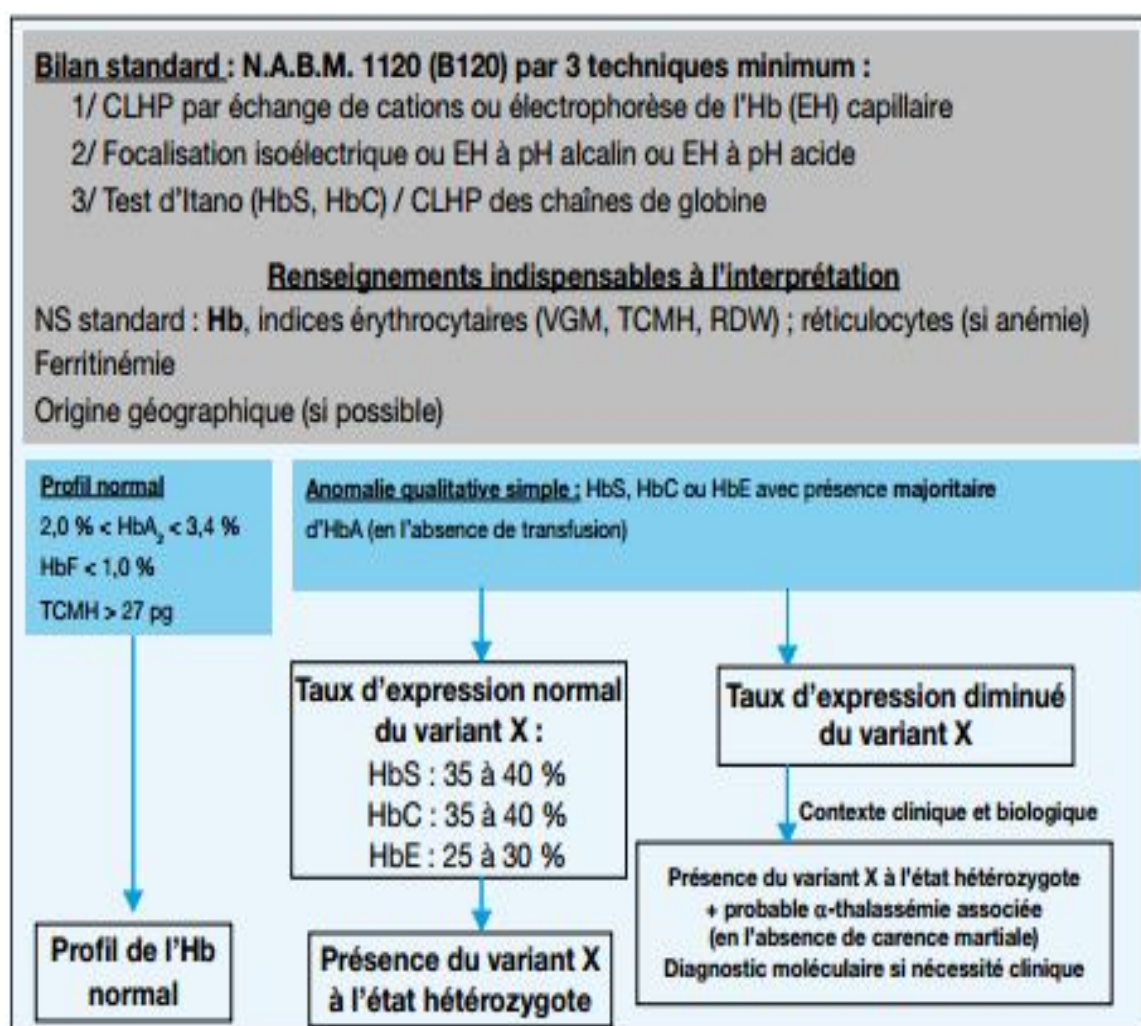


Figure 11: Étude de l'hémoglobine : réalisation et interprétation des cas simples [34]

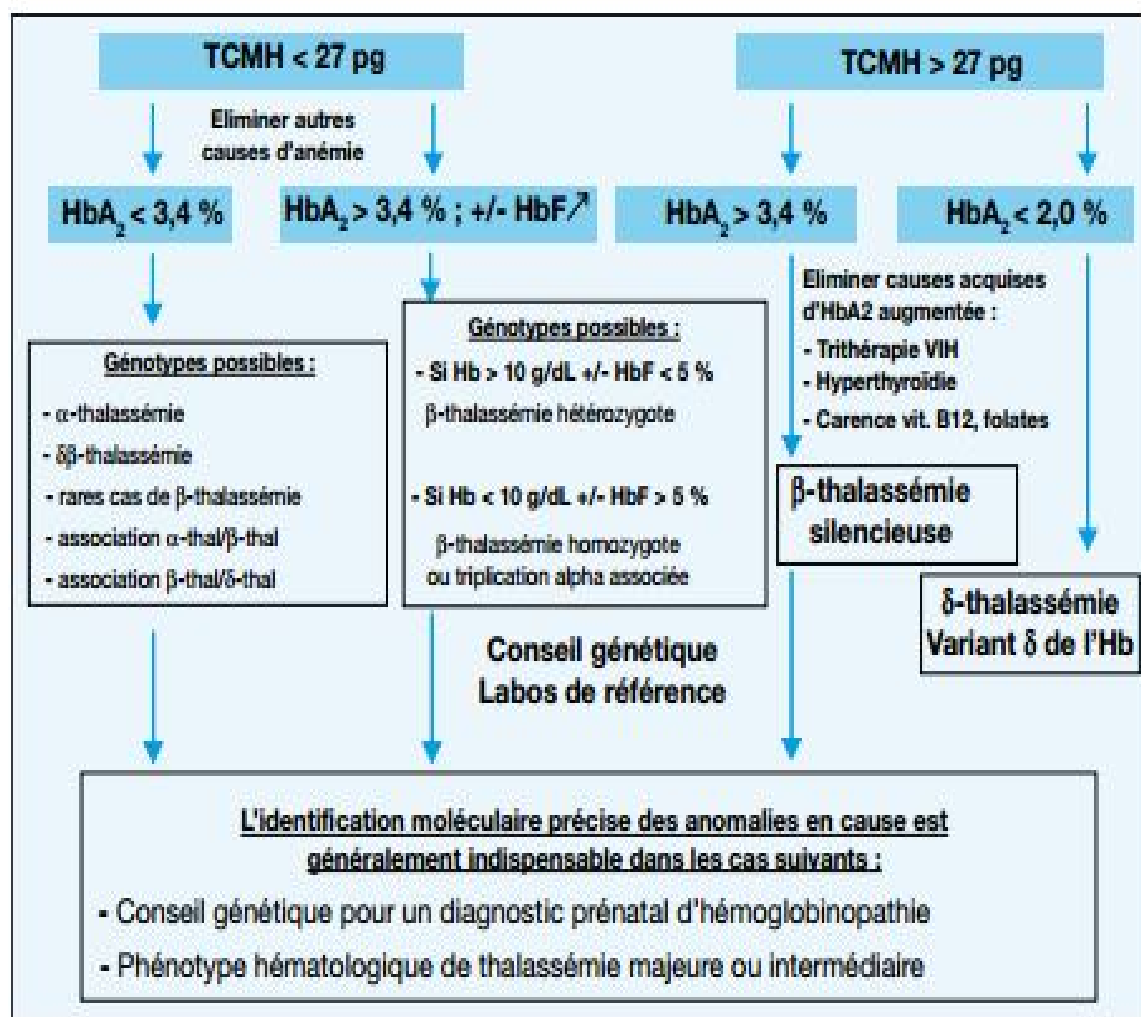


Figure 12: Anomalies quantitatives de l'Hb A₂ (sans carence martiale) [34]

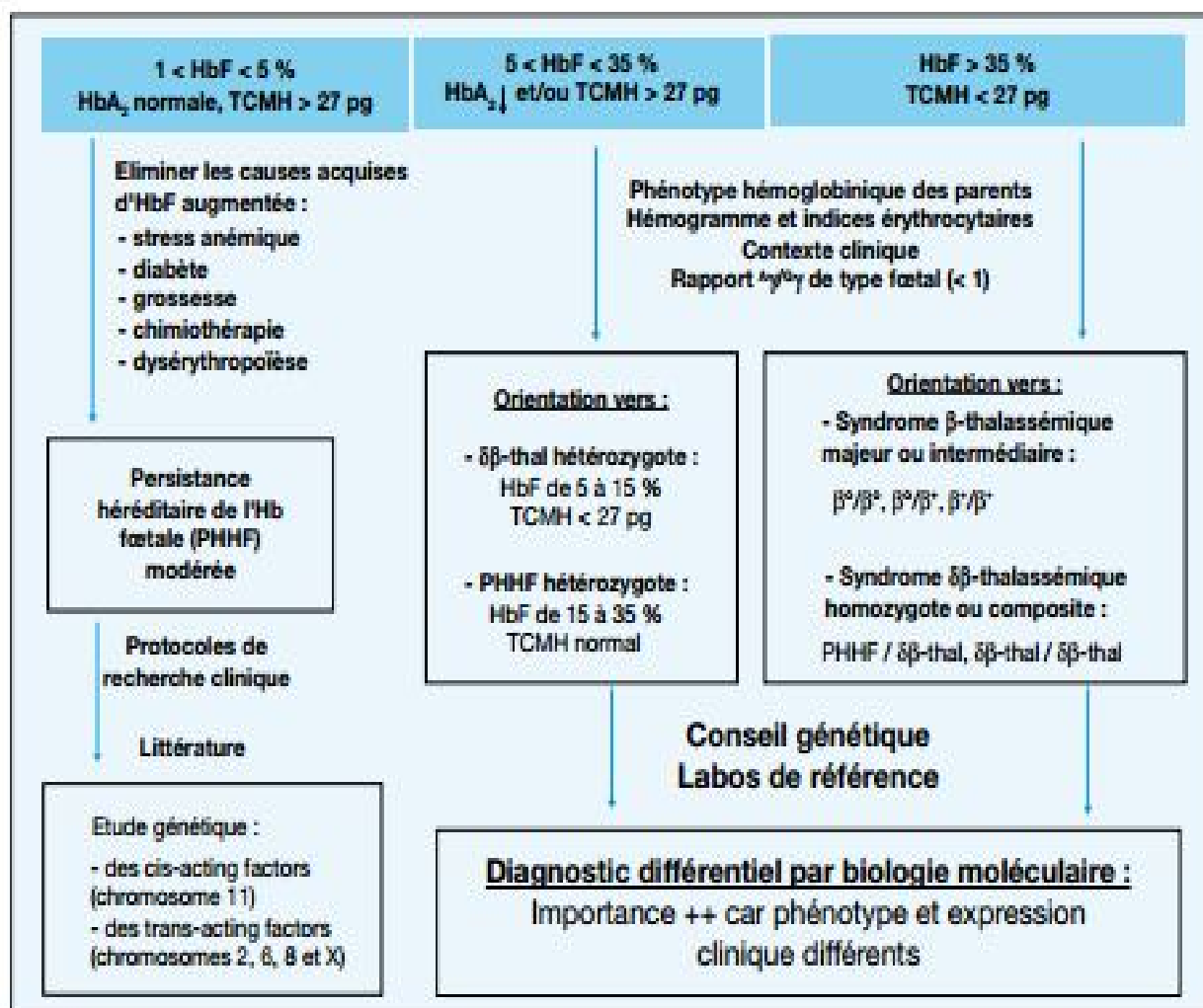


Figure 13: Anomalies quantitatives de l'Hb F (âge supérieur à 2 ans) [34]

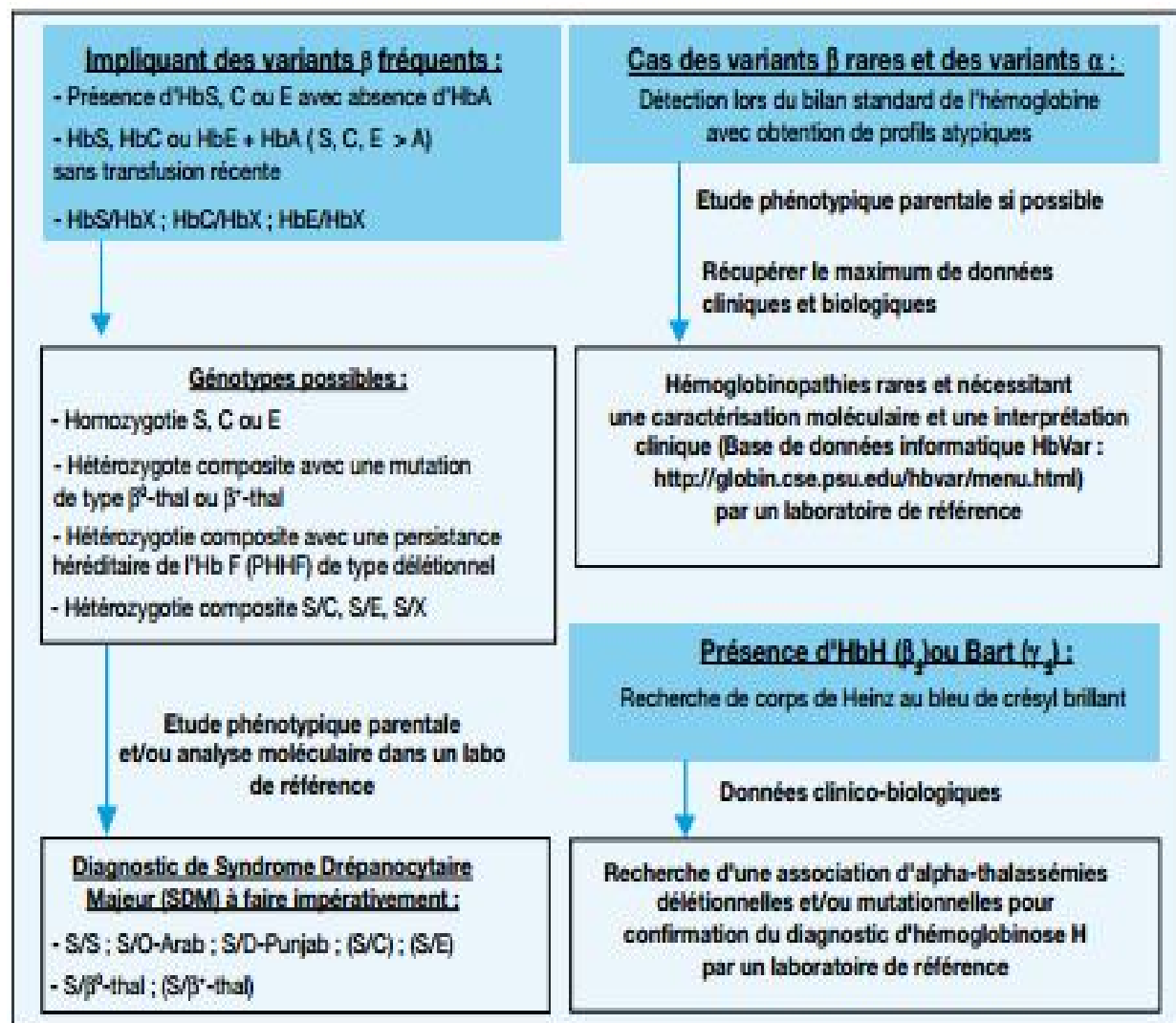


Figure 14: Anomalies qualitatives combinées ou rares de l'Hb [34]

II.2.3.2. Analyse et traitement des données

Les données recueillies ont été saisies et traitées par le logiciel Excel 2007 pour Windows. Les résultats ont été exprimés par moyenne $\pm$ écart-type et quantiles pour les variables quantitatives et par pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous forme d'histogrammes et de secteurs.



RÉSULTATS

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE LA β -THALASSEMIE

I.1. Répartition de la bêta-thalassémie

I.1.1. Selon le service prescripteur

Le **Tableau I** et la **Figure 15** reflètent le résultat de cette répartition.

Tableau I: Répartition des cas de β -thalassémie selon le service prescripteur

Service clinique	Nombre de cas	%
Hématologie Clinique	27	37
Pédiatrie	12	16,5
Médecine interne	10	15
Néphrologie	1	1
Neurologie	1	1
Cardiologie	1	1
Autres (GOB, ENDO, CRF, VIP)	4	5
Externe	17	23,5
Total	73	100

Le tableau ci-dessus montre que la majorité des cas colligés sont issus des différents services cliniques de l'hôpital **(76,5%)**. Les cas de bêta-thalassémie recrutés à titre externe sont minoritaires **(23,5%)**. Le service **d'Hématologie clinique** enregistre le taux de recrutement le plus important **(37%)** suivi des services de **pédiatrie (16,5%)** et de **médecine interne (15%)**.

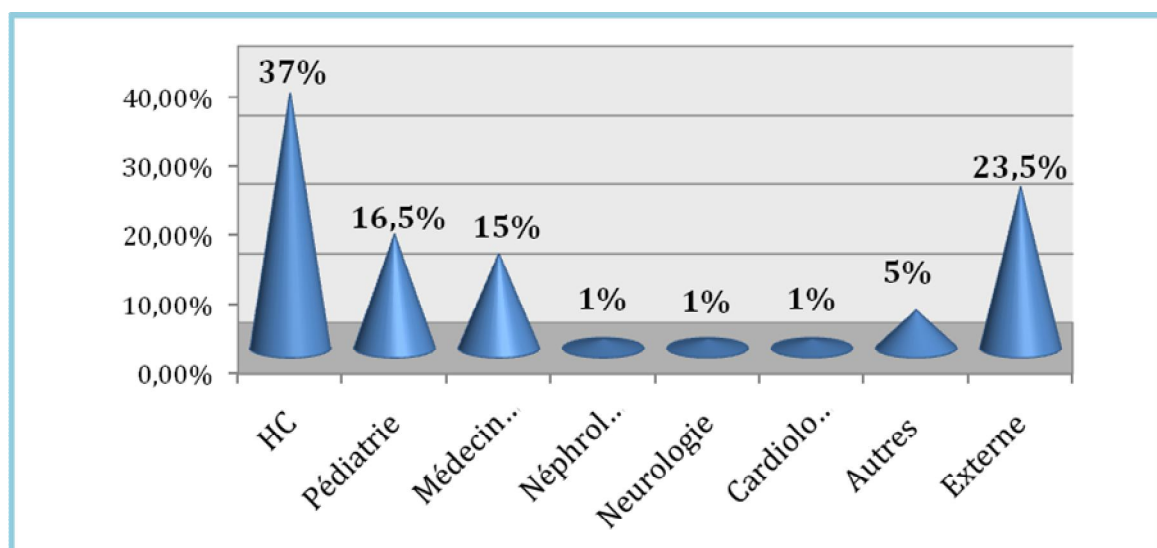


Figure 15: Répartition des cas de β -thalassémie selon le service prescripteur

I.1.2. Selon l'origine géographique

Les résultats de cette répartition sont illustrés dans le **Tableau II** et la **Figure 16**.

Tableau II: Répartition des cas de β -thalassémie selon l'origine géographique

Origine géographique	Nombre de cas	%
Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	17	23
Tanger-Tétouane	4	5,5
Fès-Boulemane	3	4
Meknès-Tafilalet	3	4
Gharb-Chrarda-Béni Hssen	3	4
Taza-Al Hoceima-Taounate	2	3
Tadla-Azila	1	1,5
Grand Casablanca	1	1,5
Non reportée	38	52
Afrique Centrale	1	1,5
Total	73	100

La provenance de la majorité des patients inclus dans l'étude était **inconnue ou du moins non reportée sur la fiche d'exploitation (52%)**. Cependant, une prédominance de la β -thalassémie est notée au niveau de la région de **Rabat-Salé-Zemmour-Zaër (23%)**, suivie selon un ordre décroissant de **Tanger-Tétouane (5,5%)**, Fès-Boulemane/Meknès-Tafilalet et **Gharb-Chrarda-Béni Hssen (4%)** puis **Taza-Al Hoceima-Taounate (3%)**, **Tadla-Azila** et **Grand Casablanca (1,5 %** chacune). La cohorte comprenait également un patient originaire **d'Afrique centrale** (République Démocratique du Congo), soit **1,5%** des cas étudiés.

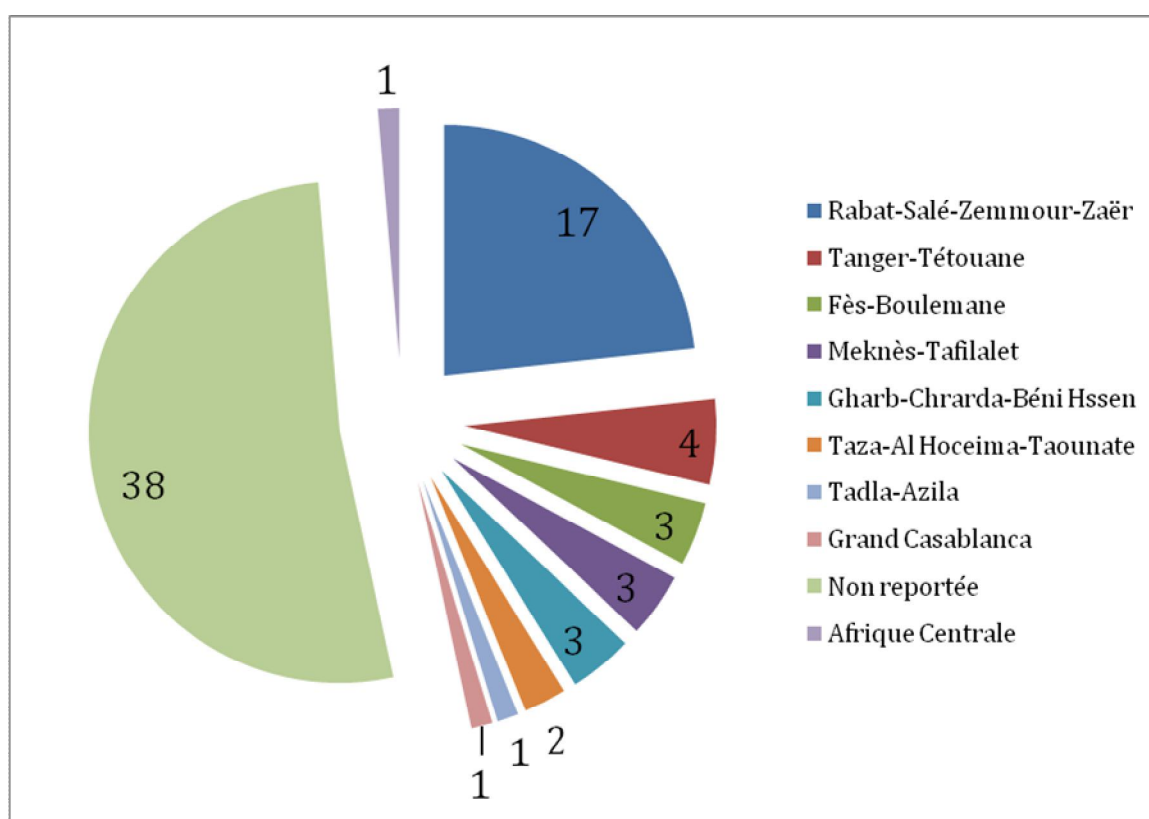


Figure 16: Répartition géographique des cas de β -thalassémie

I.1.3. Selon le sexe

Les cas colligés ont été repartis selon le sexe et les résultats sont illustrés par le **Tableau III** et la **Figure 17**.

Tableau III: Répartition des cas de β -thalassémie selon le sexe

Sexe	Nombre de cas	%
Féminin	38	52%
Masculin	35	48%
Total	73	100

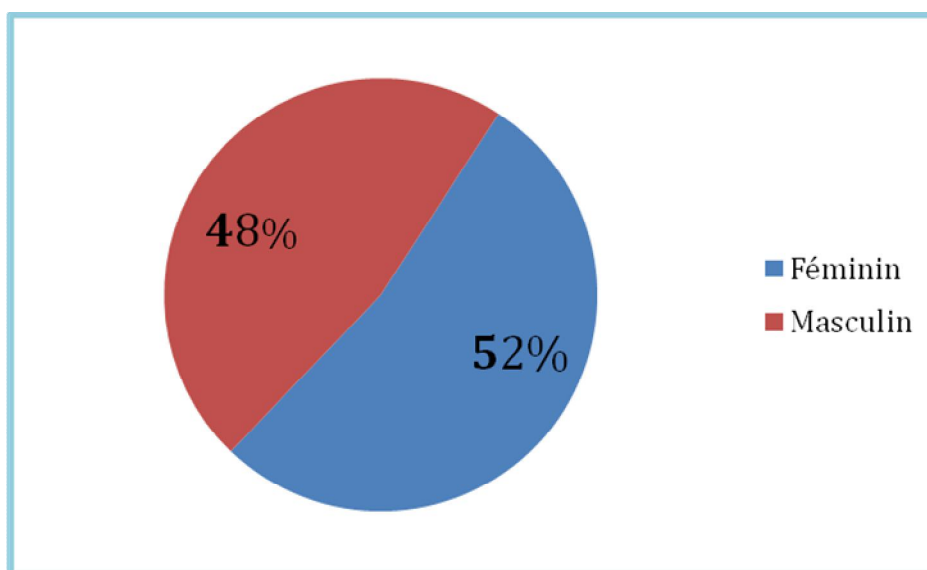


Figure 17: Répartition de la population selon le sexe

Dans la série étudiée, on note une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de **0,92**.

I.1.4. Selon l'âge

Les résultats de la répartition des cas étudiés par tranches d'âge sont illustrés par le **Tableau IV** et la **Figure 18**.

Tableau IV: Répartition de la population étudiée selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	[1-10 ans]	[11-20 ans]	[21-30 ans]	[31-40 ans]	[41-50 ans]	[51-60 ans]	[> 60 ans]	Inconnue	Total
Nombre de cas	15	8	11	11	8	8	7	5	73
%	20,5%	11%	15%	15%	11%	11%	9,5%	7%	100%

La bêta-thalassémie semble plus toucher la population âgée de **[1-10 ans]**, soit **20,5 % des cas répertoriés**. Notons qu'au moment du diagnostic, l'âge variait entre 3 à 87 ans, avec une moyenne de **33,4 ± 22 ans**.

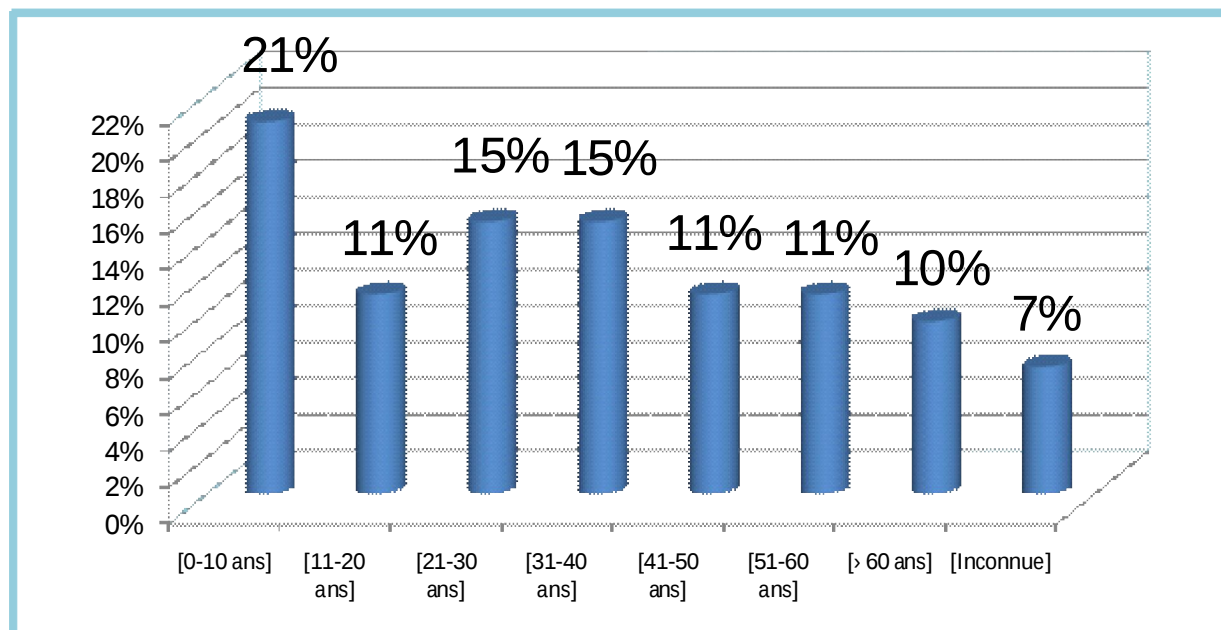


Figure 18: Répartition de la population selon l'âge.

I.1.5. Selon le motif de prescription de l'étude de l'Hb

Sont regroupés dans le **Tableau V** et la **Figure 19** les motifs de prescription de l'étude de l'Hb. Les motifs insuffisamment précis, ne rejoignant aucune des catégories citées ci-dessous, ont été classés dans la catégorie « Autres ».

Tableau V: Motifs de prescription de l'étude de l'Hb

Motifs de prescription de l'étude de l'Hb	Nombre de cas	%
Anomalies biologiques	30	41
Syndrome anémique	15	21
Splénomégalie	10	14
Retard staturo pondéral	3	4,0
Fracture spiroïde de la jambe	1	1
Infarctus du myocarde	1	1
Autres : Exploration d'autres pathologies (Diabète, Hépatites....)	2	3
Non mentionné	11	15
Total	73	100

Les anomalies biologiques (anémie, polyglobulie, microcytose ± hypochromie en l'absence d'un syndrome inflammatoire, anomalies morphologiques des GR telles des cellules en cible) et les **syndromes anémiques** sont de loin les plus révélateurs de la maladie. Ils constituent des motifs de prescription de l'étude de l'Hb dans respectivement **41%** et **21%** des cas. La splénomégalie occupe la troisième place et représente un motif de découverte de la maladie dans **14%** des cas.

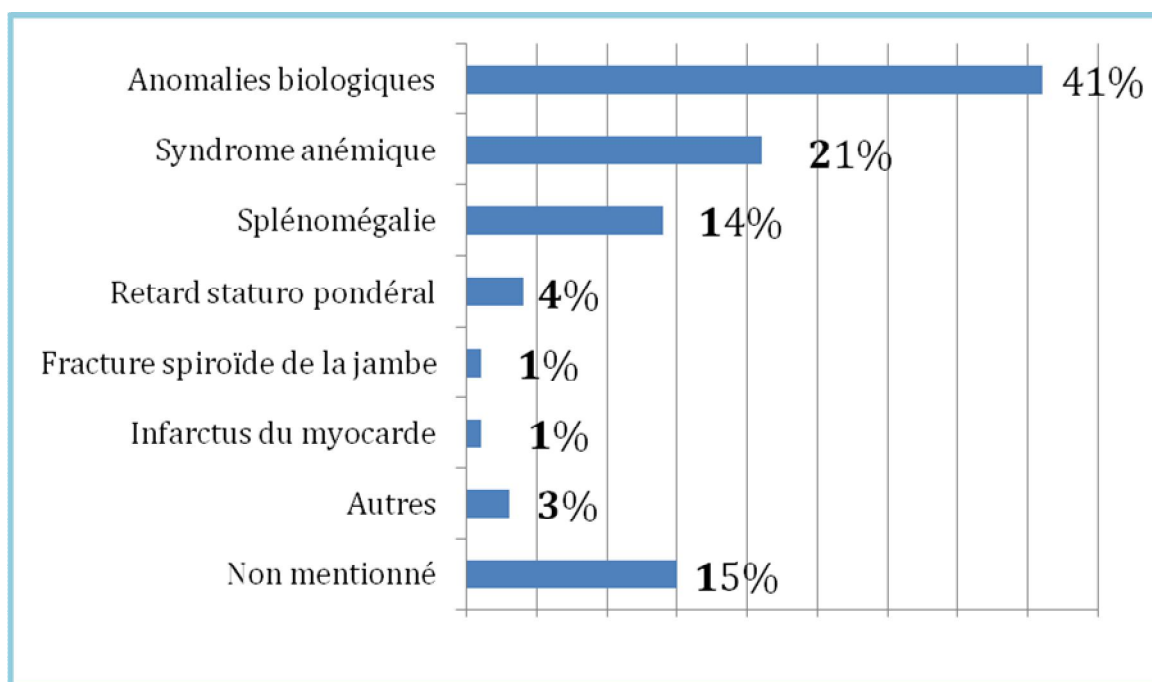


Figure 19: Motifs de prescription de l'étude de l'hémoglobine de la présente série

II. TABLEAUX BIOLOGIQUES DE LA BETA-THALASSEMIE

La population étudiée comporte différents groupes étiologiques (**Tableau VI** et **Figure 20**).

Tableau VI: Classification des cas de β -thalassémie selon le groupe étiologique

Groupe étiologique	Nombre de cas	%
β -thalassémie hétérozygote	60	82
C/ β -thalassémie	5	7
β -thalassémie homozygote	3	4
D/ β -thalassémie	3	4
S/ β -thalassémie	2	3
TOTAL	73	100

Le groupe étiologique, **β -thalassémie hétérozygote**, semble de loin le plus prédominant (**82%** des cas).

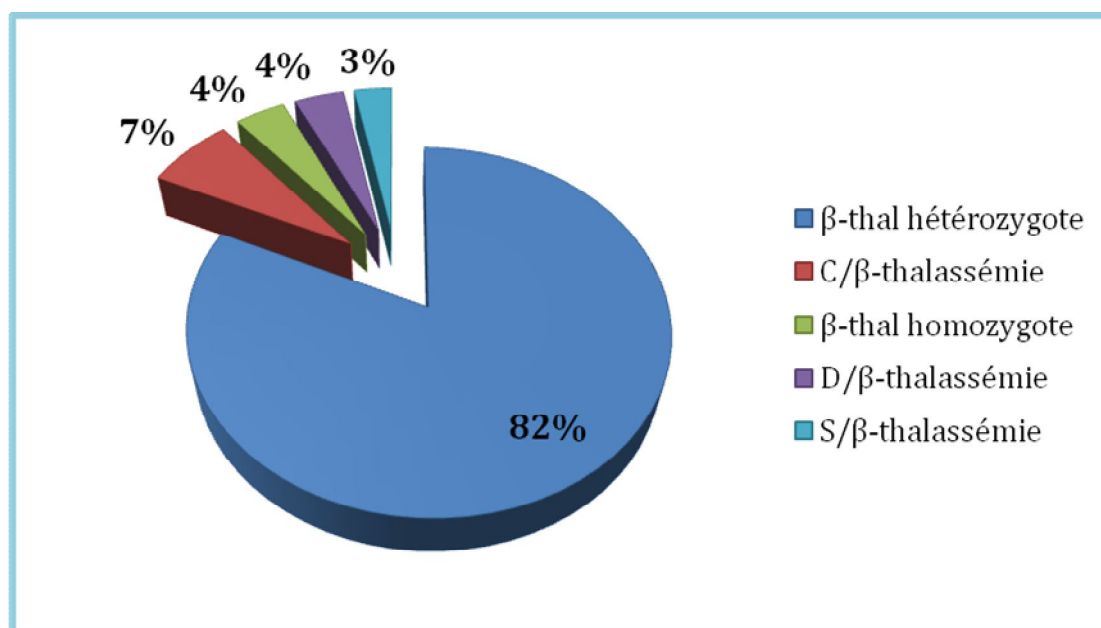


Figure 20: Répartition des cas de β -thalassémie selon le groupe étiologique

Le **Tableau VII** propose une répartition des signes clinico-biologiques dans les groupes étiologiques de bêta-thalassémie de la série étudiée.

Tableau VII : Profil Clinico-Biologique des cas de β -thalassémie dans les différents groupes étiologiques de la série étudiée

Groupe étiologique	Anomalies biologiques	Splénomégalie	Syndrome anémique	Autres (Asthme, IDM, AVCI)
Groupe hétérozygote	19%	3%	6%	7%
Groupe homozygote	33%	33%	33%	-
Groupe C/ β -thalassémie	12%	40%	12%	20%
Groupe S/ β -thalassémie	10%	-	50%	-
Groupe D/ β -thalassémie	-	-	33%	-

Chez les patients homozygotes et hétérozygotes, tous les signes (anomalies biologiques, splénomégalie, syndrome anémique,...) sont présents. Le groupe hétérozygote composite C/ β -thalassémie quant à lui, est marqué par la splénomégalie touchant **40%** des sujets. Cependant, dans les autres formes hétérozygotes composites (S/ β -thalassémie, D/ β -thalassémie) nous notons principalement voire uniquement la présence du syndrome anémique avec respectivement **50%** et **33%** des sujets atteints.

II.1. Forme hétérozygote

Il s'agit des hétérozygotes « porteurs sains ». Les paramètres biologiques (hématologiques et biochimiques) concernant ce groupe sont présentés dans le **Tableau VIII**.

Tableau VIII: Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie hétérozygote

Groupe étiologique				
β -thalassémie hétérozygote (n=60)			Valeurs de référence	
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR ($10^6/\mu\text{l}$)	$5,5 \pm 1$	4-5,2
		Hb (g/dl)	11 ± 2	12-16
		VGM (fl)	63 ± 9	82-98
		TCHM (pg)	$21,6 \pm 7$	27-33
		RET (G/L)	NR*	120
		FROTTIS SANGUIN	Anisocytose Isopoïkilocytose Hématies en cibles Hypochromie Microcytose Pseudopolyglobulie	----
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	$91,5 \pm 9$	96,8-97,8
		Hb A ₂ (%)	5 ± 1	2,2-3,2
		Hb F (%)	$2 \pm 0,5$	$\leq 0,5$
		Ferritine (ng/ml)	$85 \pm 5,2$	8-252
		CRP (mg/l)	$8,5 \pm 1,4$	1,0-7,5

* : Non Réalisé

Ces résultats révèlent :

- ☀ Des anomalies morphologiques (hématies en cible, Anisocytose, isopoïkilocytose, hypochromie souvent associée à une microcytose) à l'étude du frottis sanguin.
- ☀ Une augmentation du nombre des GR contrastant avec un taux d'Hb normal voire diminué ainsi que des chiffres de VGM et de TCMH diminués en l'absence d'inflammation.

Sur le plan biochimique, on note:

- Un taux de l'Hb A compris entre **80** et **95%** ;
- Un taux d'Hb A₂ **élevé (5%)**, de même que l'Hb F (**2%**).

Les **Figures 21 et 22** montrent des exemples de profil électrophorétique de l'Hb et la **Figure 23** montres les photos-lames dans le groupe étiologique β -thalassémie hétérozygote.

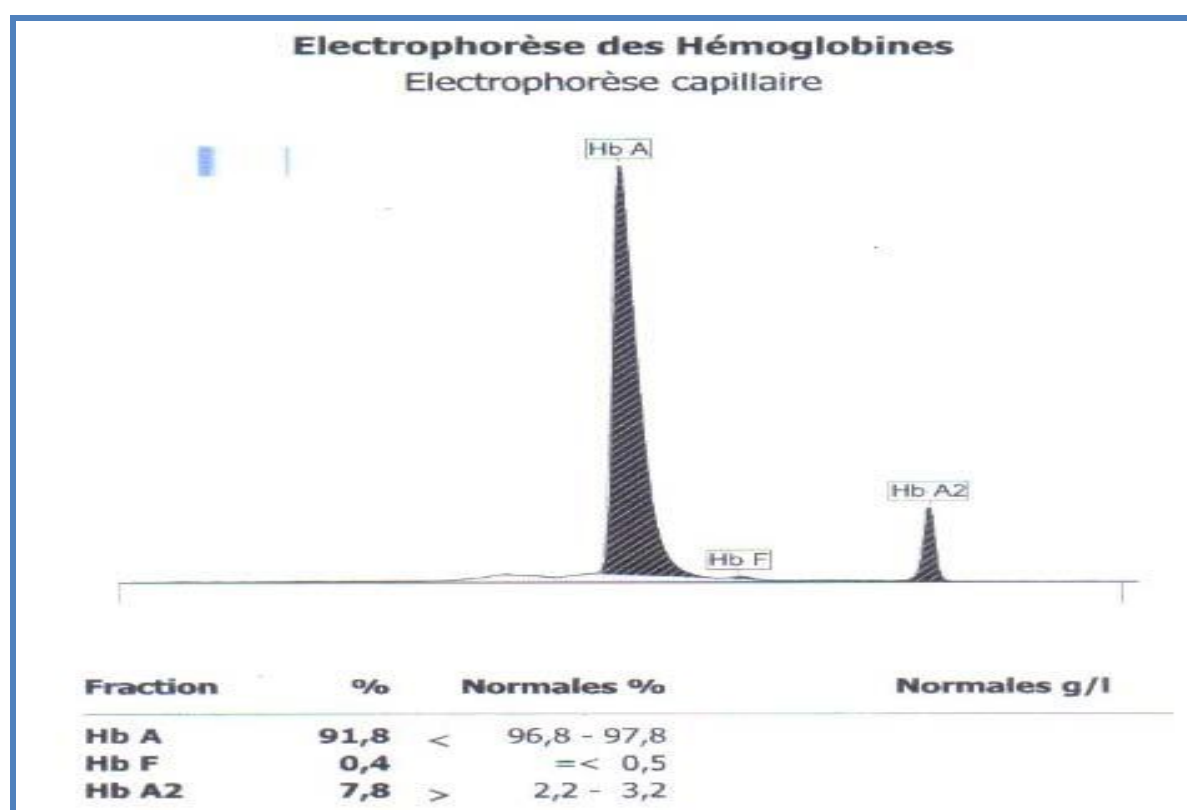


Figure 21: Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin chez un sujet β^+ -hétérozygote

(Poste EP-IT/Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

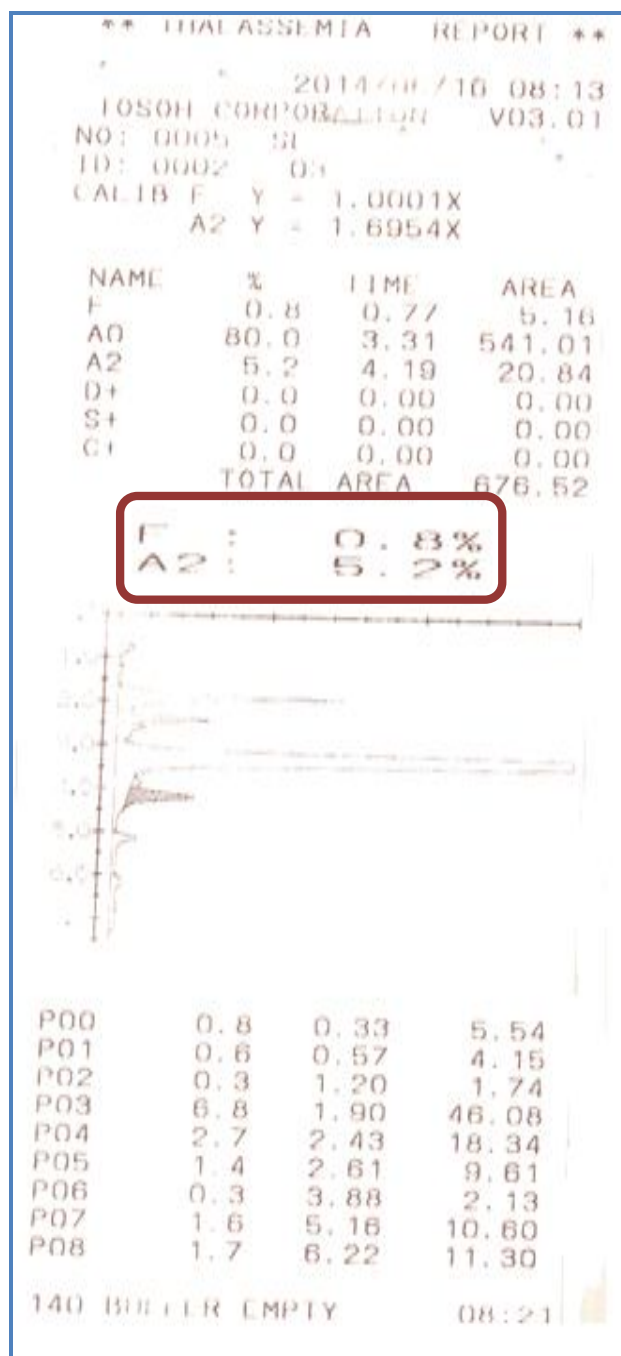
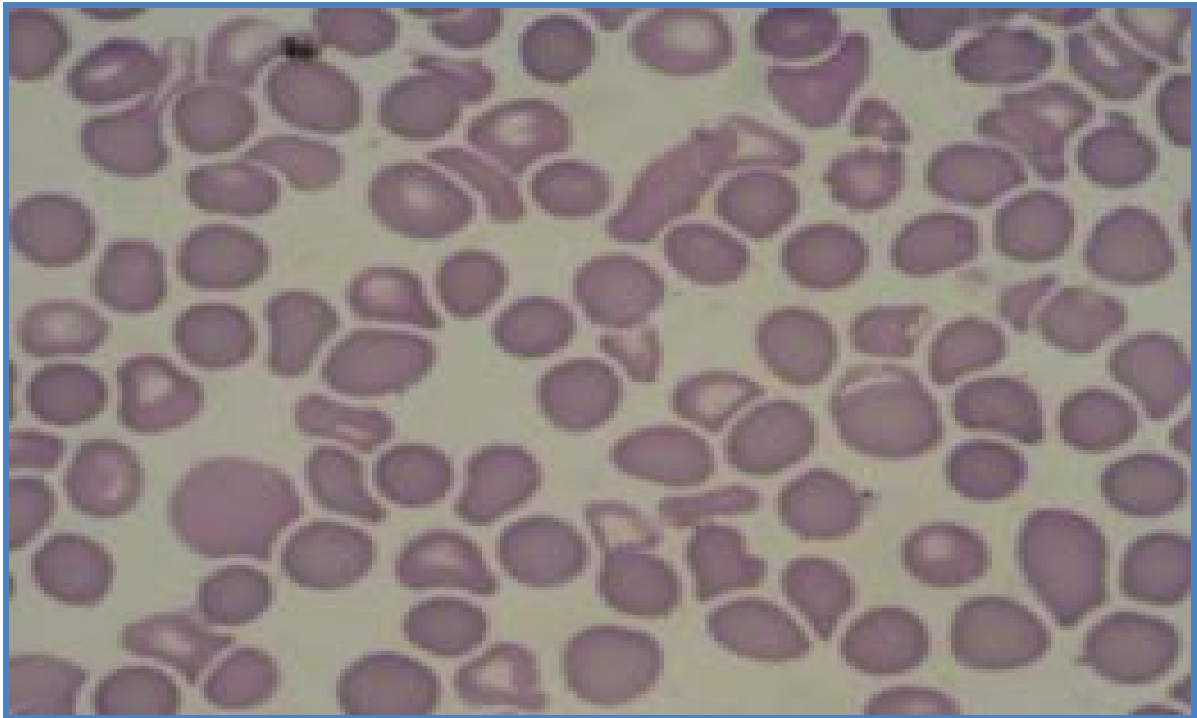
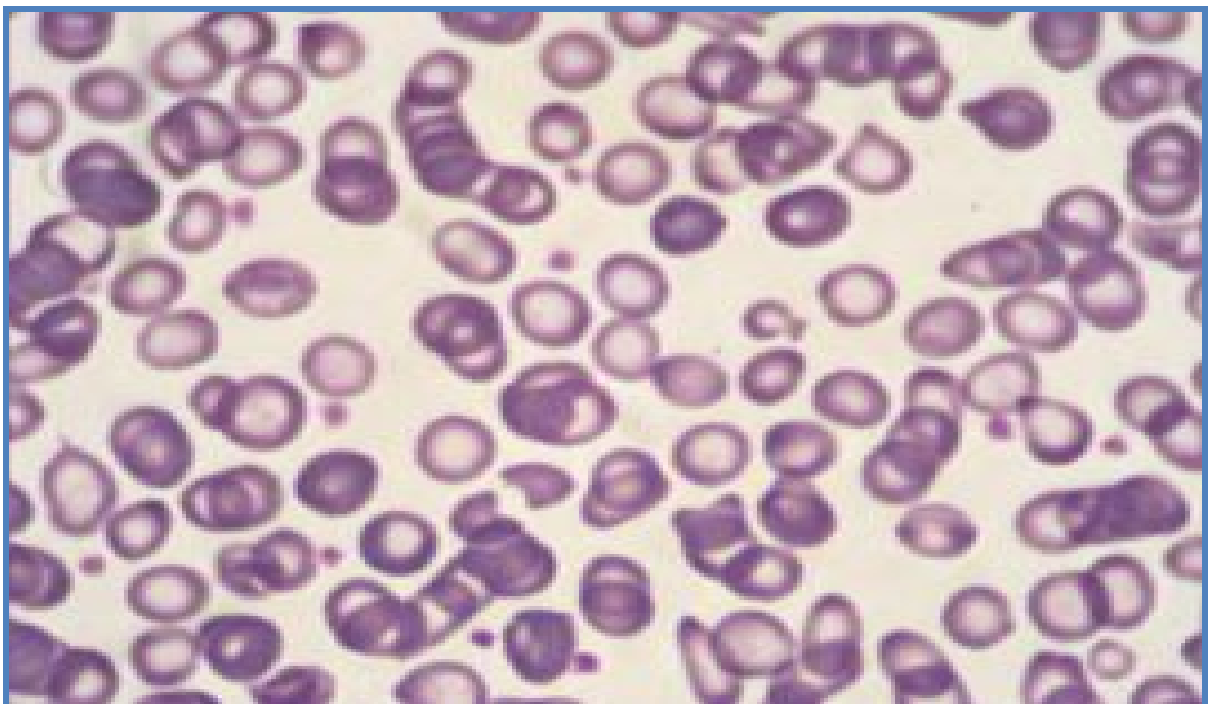


Figure 22: Profil d'une β^+ -thalassémie hétérozygote en HPLC sur le G₇ (TOSOH®)

(Poste EP-IT/Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)



(A)



(A')

**Figure 23: Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose (A) ; hypochromie et
microcytose (A')**

(Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)

II.2. Forme homozygote

Les résultats des explorations hématologiques et biochimiques concernant ce groupe sont présentés dans le **Tableau IX** et la **Figure 24**.

Tableau IX: Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie homozygote

Groupe étiologique				
β -thalassémie homozygote (n=3)				Valeurs de référence
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR ($10^6/\mu\text{l}$)	2,54 $\pm$ 0	4-5,2
		Hb (g/dl)	5,15 $\pm$ 2,05	12-16
		VGM (fl)	74,8 $\pm$ 4,24	82-98
		TCHM (pg)	26,1 $\pm$ 0	27-33
		RET (G/L)	NR	120
		FROTTIS SANGUIN	----	----
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	62,5 $\pm$ 27,5	96.8-97.8
		Hb A ₂ (%)	3,66 $\pm$ 1,67	2.2-3.2
		Hb F (%)	30,7 $\pm$ 32,5	$\leq$ 0.5
		Ferritine (ng/ml)	111 $\pm$ 0	8-252
		CRP (mg/l)	----	1,0-7,5

Les résultats présentés en haut montrent :

- ☀ Une anémie profonde hypochrome, microcytaire. Le caractère régénératif ou non de l'anémie ne peut être défini en l'absence de la détermination du taux des réticulocytes.

Dans cette forme de bêta-thalassémie nous notons :

- Une forte diminution de l'Hb A.
- Une augmentation du taux d'Hb A₂ comprise entre **3-7%**.
- Un taux d'Hb F très élevé.

La **Figure 24** montre un type de profil électrophorétique des Hb dans le groupe homozygote.

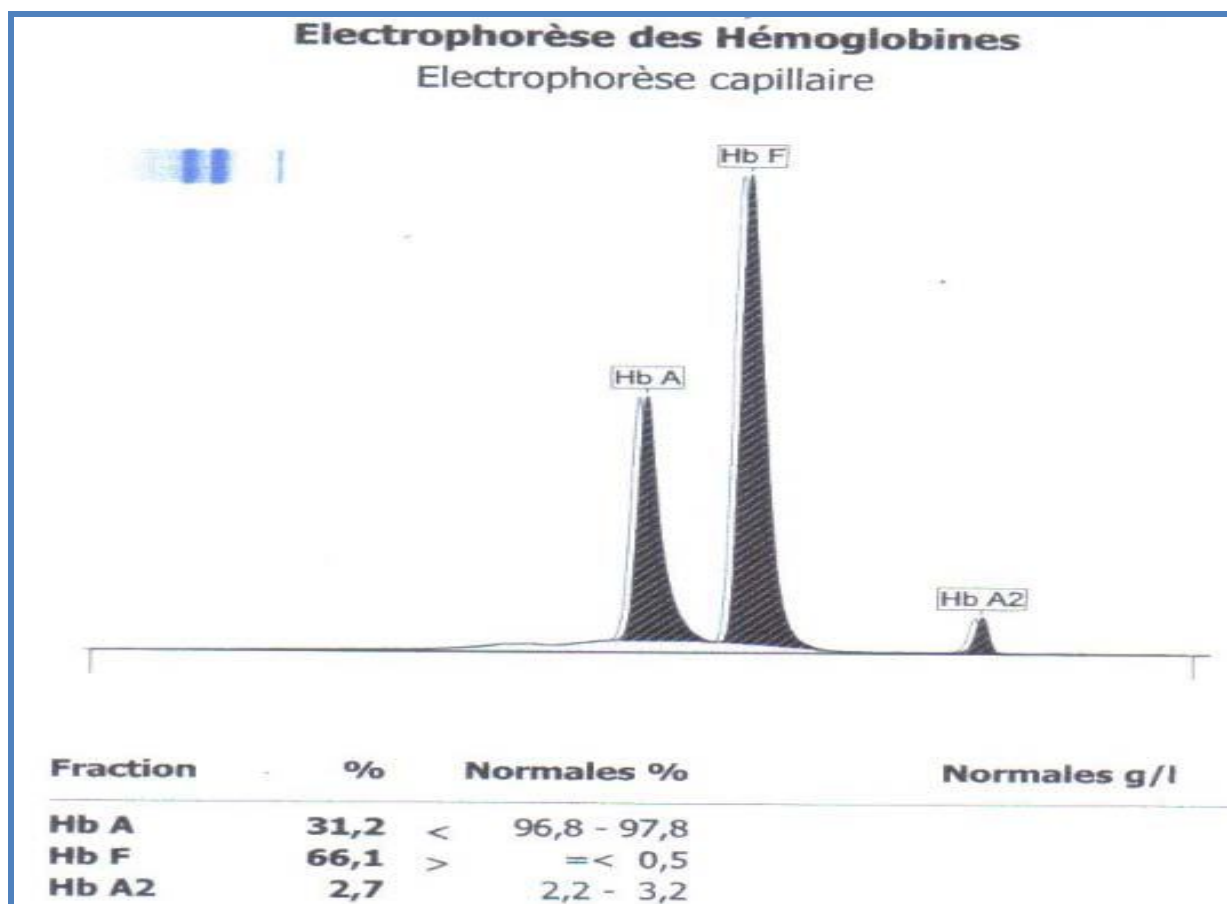


Figure 24: Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin chez un sujet β^+ -thalassémique homozygote
(Poste EP-IT/Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, HMIMV)

II.3. Formes hétérozygotes composites

Dans la cohorte étudiée, l'association avec d'autre variant de l'hémoglobine ont été observée. Les formes hétérozygotes composites rencontrées sont les formes S/ β^+ -thalassémie, C/ β^+ -thalassémie et D/ β^0 -thalassémie.

Les résultats des explorations hématologiques et biochimiques concernant ces groupes sont présentés dans le **Tableau X** et les **Figures 25, 26, 27 28 et 29**.

Tableau X: Résultats des paramètres hématologiques et biochimiques des cas de β -thalassémie hétérozygote composite

			Groupes étiologiques			
			S/ β^+ -thal (n=2)	C/ β^+ -thal (n=5)	D/ β^0 -thal (n=3)	Valeurs de référence
Taux moyen des différents paramètres biologiques	Paramètres hématologiques	GR ($10^6/\mu\text{l}$)	3,72 $\pm$ 0,11	4,5 $\pm$ 0,5	6,71 $\pm$ 0,42	4-5,2
		Hb (g/dl)	8,5 $\pm$ 0,42	9,5 $\pm$ 1	12,1 $\pm$ 2	12-16
		VGM (fl)	71,75 $\pm$ 9,12	66 $\pm$ 2	59,6 $\pm$ 2	82-98
		TCHM (pg)	22,9 $\pm$ 1,83	21 $\pm$ 1	18,8 $\pm$ 1	27-33
		RET (G/L)	NR	NR	NR	120
		FROTTIS SANGUIN	Drépanocytes	Nombreuses cellules cibles	Hématies en cibles	----
	Paramètres biochimiques	Hb A (%)	12,4 $\pm$ 2,96	16,5 $\pm$ 10	0,73 $\pm$ 0,15	96,8-97,8
		Hb A ₂ (%)	5,45 $\pm$ 0,63	4,5 $\pm$ 1,5	6,33 $\pm$ 0,15	2,2-3,2
		Hb F (%)	12,35 $\pm$ 3,18	4 $\pm$ 6	1 $\pm$ 0	$\leq$ 0.5
		Hb S (%)	69,8 $\pm$ 0,42	----	----	----
		Hb C (%)	----	76,5 $\pm$ 9,5	----	----
		Hb D (%)	----	----	92,6 $\pm$ 0,7	----
		Ferritine (ng/ml)	51 $\pm$ 0	108 $\pm$ 90,22	9 $\pm$ 11,26	8-252
		CRP (mg/l)	----	7,8 $\pm$ 0	34,2 $\pm$ 33,31	1,0-7,5

Ces résultats révèlent :

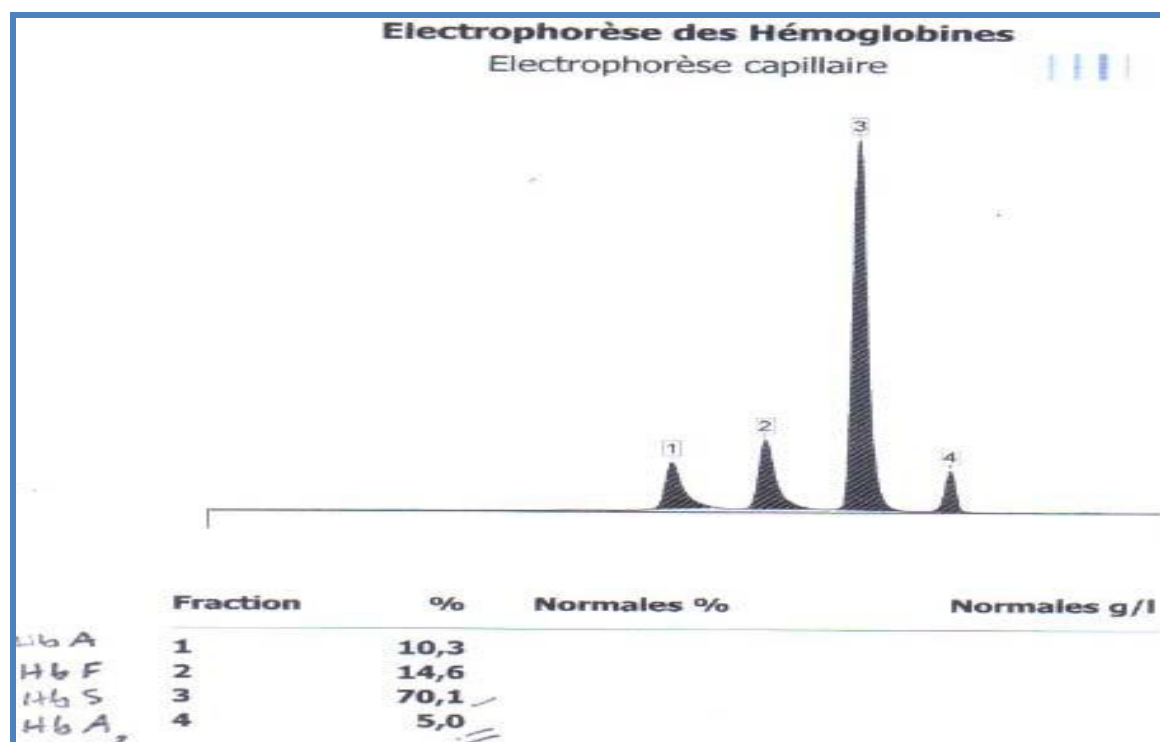
- ☀ Un taux d'Hb normal chez les sujets D/ β^0 -thalassémie et très diminué chez les sujets S/ β^+ -thalassémie et C/ β^+ -thalassémie.
- ☀ Un VGM et une TCMH diminués dans les différents groupes, particulièrement celui de D/ β^0 .
- ☀ Des anomalies morphologiques, à l'étude du frottis sanguin, dans les trois groupes :
 - Hématies en cible dans le groupe C/ β^+ -thalassémie, D/ β^0 -thalassémie ;
 - Drépanocytes dans S/ β^+ -thalassémie.
- ☀ Une pseudopolyglobulie très marquée dans le groupe D/ β^0 -thalassémie.

Les explorations biochimiques soulignent :

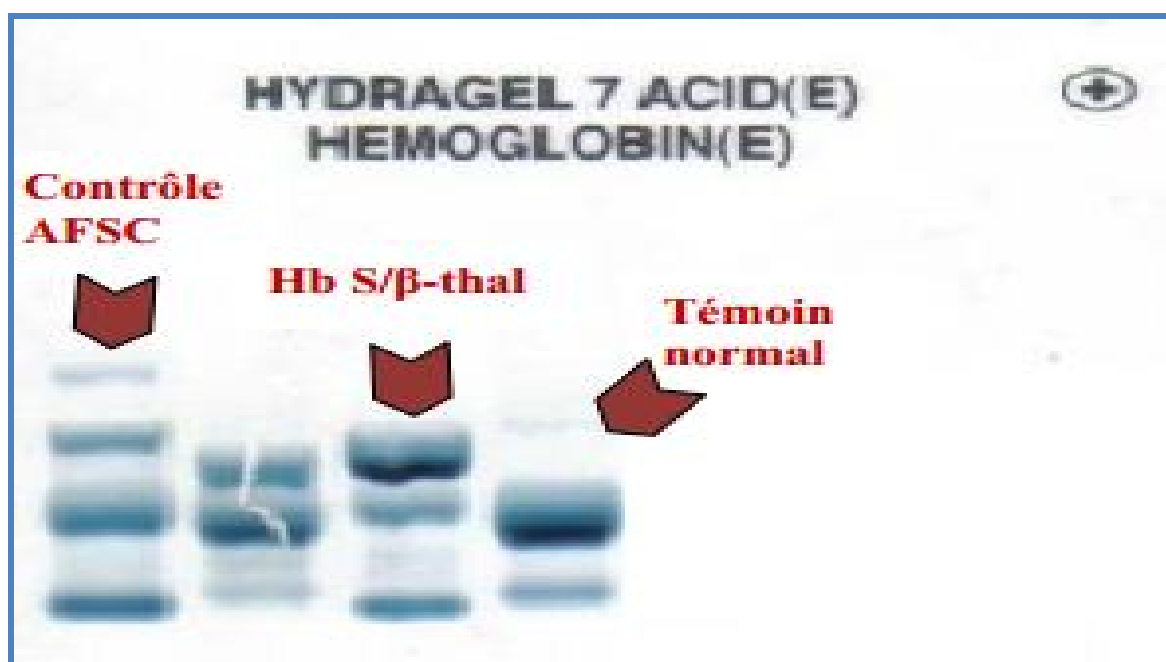
- L'absence de l'Hb A dans le groupe D/ β^0 -thalassémie et sa diminution dans les autres groupes.
- Un taux d'Hb A₂ augmenté dans les différents groupes.
- Un taux d'Hb F, nettement augmenté dans le groupe S/ β^+ -thalassémie et légèrement augmenté dans les deux autres groupes.

Les **Figures 25, 26, 28, 29 et 30** montrent les profils électrophorétiques des Hb respectivement dans les groupes étiologiques S/ β^+ -thalassémie, C/ β^+ -thalassémie et D/ β^0 -thalassémie.

La **Figure 27** montre les drépanocytes et la **Figure 31**, les hématies en cibles à l'étude des frottis sanguins.



(B)



(B')

Figure 25: Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin (B) et acide (B') dans le groupe étiologique S/β⁺-thalassémie
(Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)

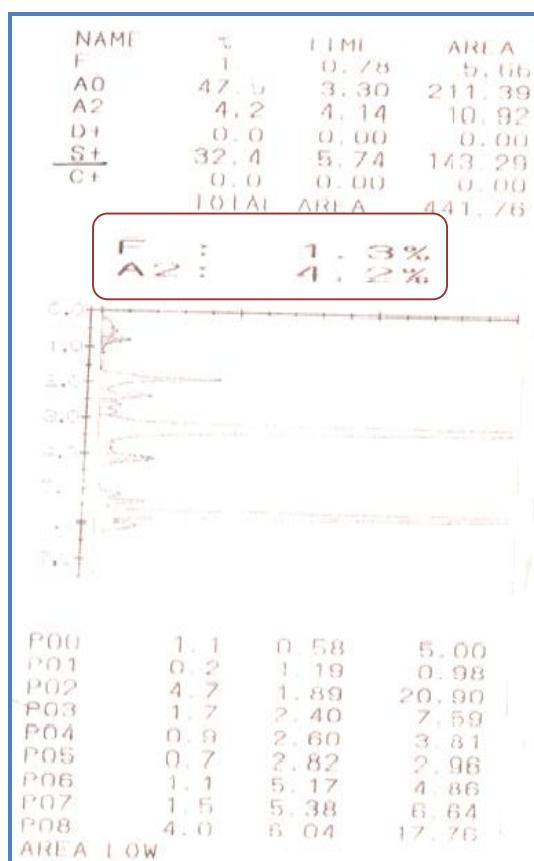
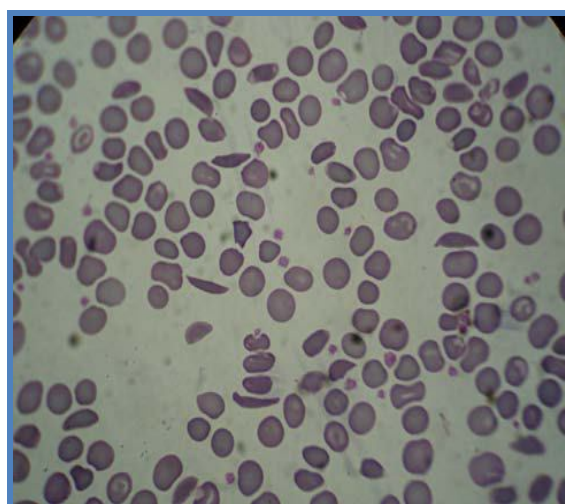
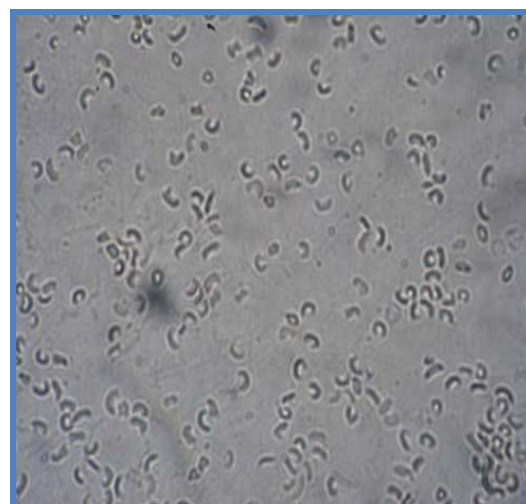


Figure 26: Profil S/ β ⁺-thalassémie en HPLC sur le G₇ (TOSOH®)
(Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)



(C)



(C')

Figure 27: Photo-lame objectivant les drépanocytes dans le groupe S/ β ⁺-thalassémie (C) et les drépanocytes après le Test d'Emmel (C')
(Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)

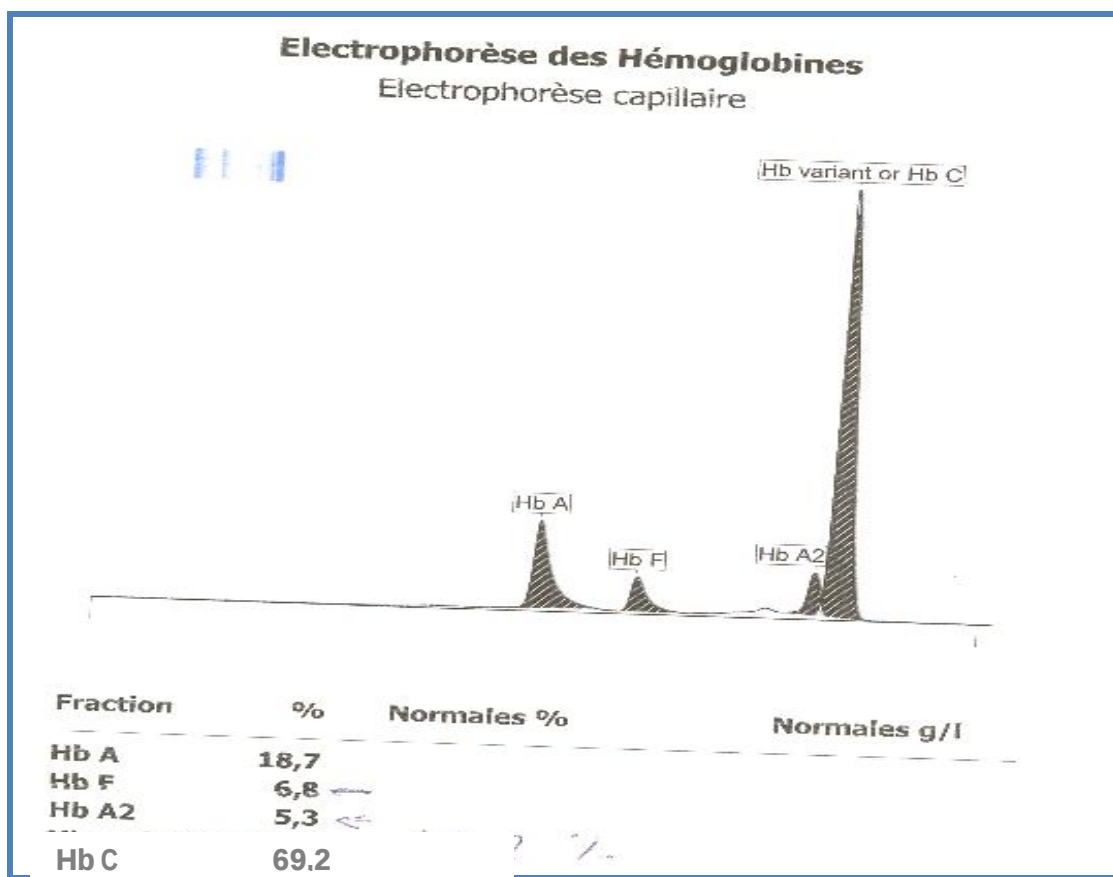


Figure 28: Profil électrophorétique de l'Hb à pH alcalin dans le groupe étiologique

C/ β^+ -thalassémie

(Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)

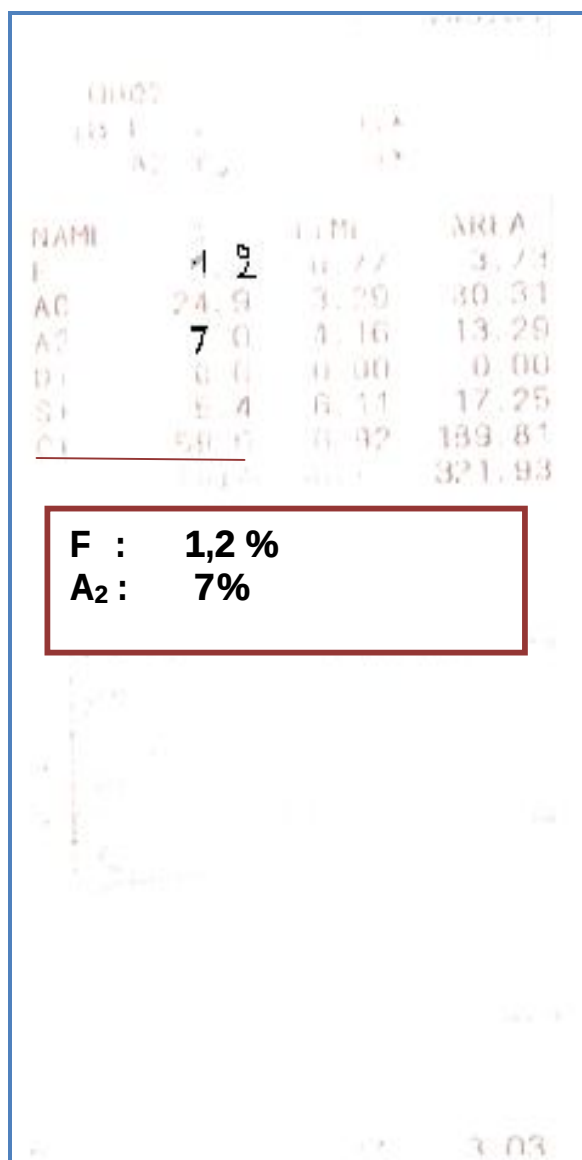
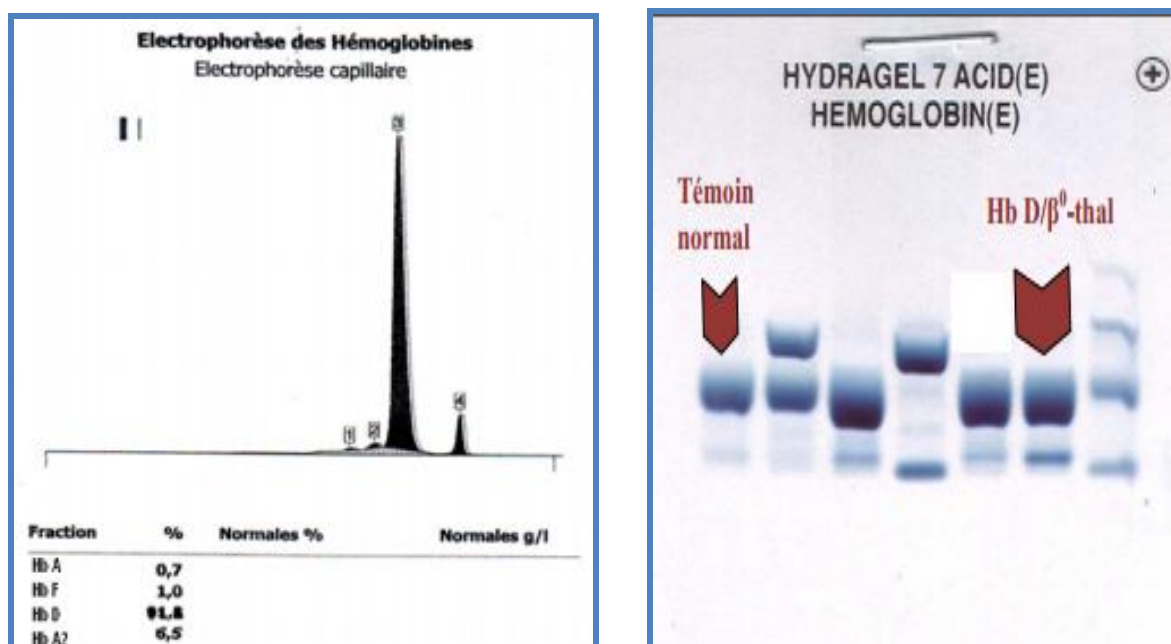


Figure 29: Profil C/ β^+ -thalassémie de l'analyse de l'Hb par HPLC sur le G7 (TOSOH®)

(Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)



(D)

(D')

Figure 30: Profil électrophorétique de l'Hb aux pH alcalin (D) et acide (D') dans le groupe étiologique D-Punjab/β⁰-thalassémie (Poste EP-IT, Laboratoire de Biochimie-HMIMV)

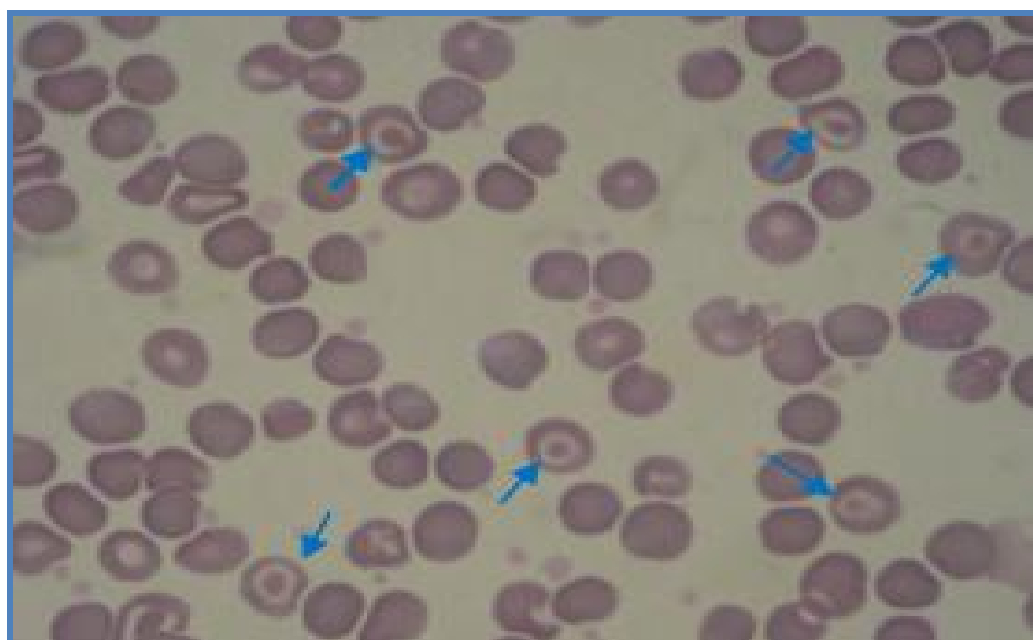


Figure 31: Photo-lame montrant des hématies en cible (Frottis sanguin/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)



DISCUSSION

I. RAPPELS

I.1. Hémoglobine normale

I.1.1. Définition

L'hémoglobine (Hb), assemblage particulier de molécules, est une protéine présente dans les globules rouges[40]. Ce terme a été introduit en 1862 par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler [41,42]. Cette molécule est retrouvée pratiquement chez tous les vertébrés et dans de multiples formes du monde vivant : mollusques, insectes, certaines levures et végétaux. Grâce aux progrès réalisés ces dernières années, l'Hb humaine est actuellement l'une des protéines les mieux connues.

I.1.2. Structure

L'hémoglobine est un tétramère de poids moléculaire 64 500 D[41] faite de l'union d'une portion protéique, la globine et d'un pigment porphyrique contenant du fer, l'hème [3]. La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux [14]: deux chaînes α avec 141 acides aminés et deux chaînes non α (β , δ , γ) avec 146 acides aminés. Chacune est reliée à un groupement héminique par un atome de fer. La molécule complète d'hémoglobine comporte donc quatre chaînes globiniques et quatre groupements hèmes avec quatre noyaux de fer et peut fixer quatre molécules d'oxygène (**Figure 32**).

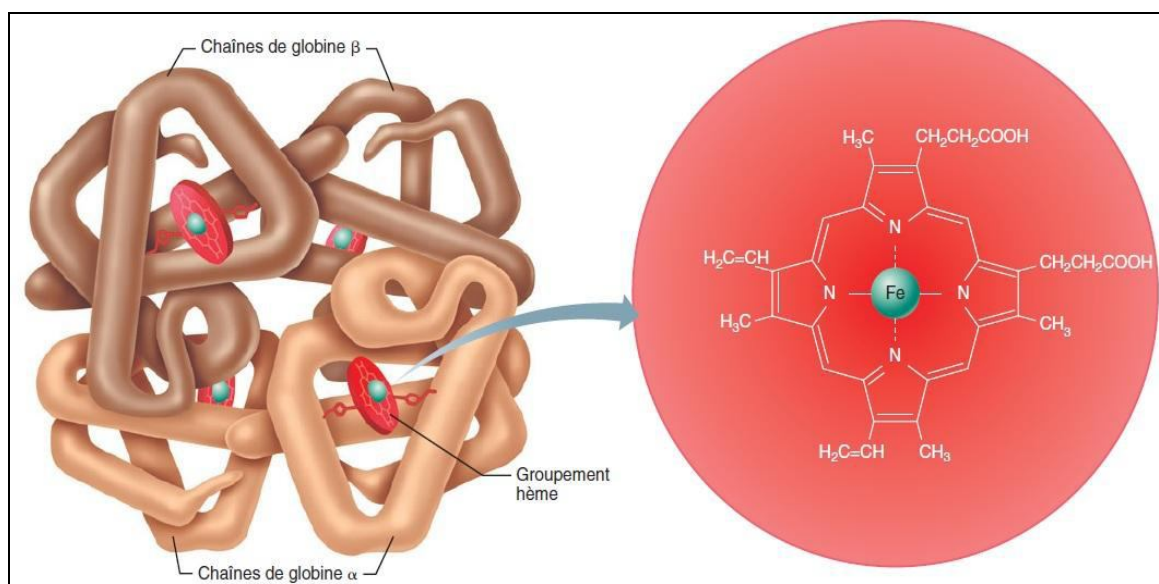


Figure 32: Structure de la molécule de l'hémoglobine [43]

I.1.3. Fonction

La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus [44]. L'Hb est encore impliquée dans le transport du gaz carbonique (CO_2) des tissus aux poumons et dans le maintien de l'équilibre acido-basique [45]. Mais contrairement à l' O_2 seulement une partie du CO_2 est transportée sous cette forme. En effet en cas de compétition l'affinité est en faveur de l' O_2 [42]. Récemment, il a été proposé qu'en plus de ses fonctions physiologiques de transporteur d' O_2 et de CO_2 , l'hémoglobine pourrait avoir un rôle dans le stockage et le transport du NO [42].

I.1.4. Synthèse

L'hémoglobine est une molécule dont la production est dépendante de deux gènes autosomiques. En effet, comme chez tous les eucaryotes, la synthèse des chaînes débute par celle des transcrits primaires d'ARN, leur maturation nucléaire et leur transport vers le cytoplasme où se fera la traduction de l'ARNm. Toutefois sa structure fait ressortir une partie prosthétique, l'hème, dont la production (dépendante de la disponibilité de certains substrats (fer, pyridoxine ou vitamine B6, vitamine B₁₂, acide ascorbique ou vitamine C, acide folique, cuivre) s'effectue à partir de la glycine et de l'acide succinique [46]. L'assemblage s'effectue dans les différents compartiments du GR. Ainsi, environ 300 millions de molécules d'hémoglobines sont synthétisées de façon journalière [40].

I.1.5. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

L'assemblage des chaînes de globines est à l'origine de différents types d'hémoglobines [40]. Deux chaînes α (ζ ou α) s'apparient systématiquement à deux chaînes non α (ϵ , γ , δ , ou β) et permettent la production successive de diverses hémoglobines présentes à chaque stade de vie (**Figure 33**).

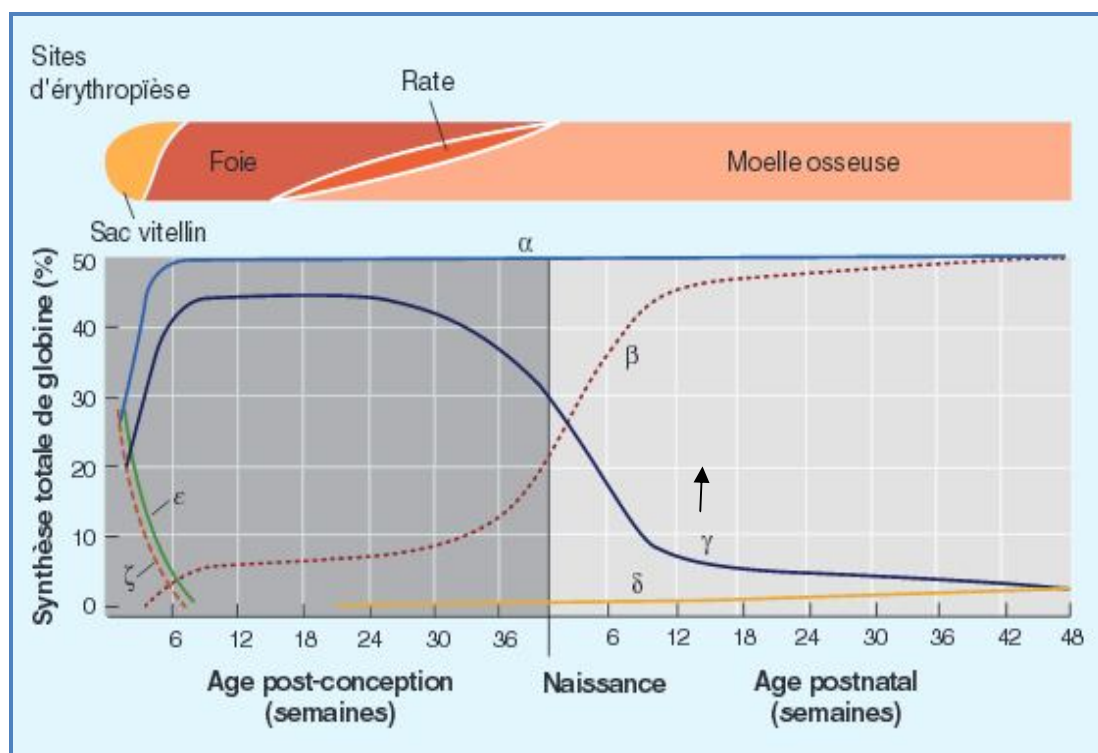


Figure 33: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte [30]

De même, la proportion relative des hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie.

✓ Chez l'embryon

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin et les GR contiennent totalement des Hb embryonnaires. Deux types de chaînes alpha (ζ puis α) et de 2 chaînes de type β (ϵ et γ) coexistent [7]. Ces diverses sous-unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon [40]:

- **Gower 1** ($\zeta_2 \epsilon_2$),
- **Gower 2** ($\alpha_2 \epsilon_2$)
- **Portland** ($\zeta_2 \gamma_2$).

✓ Chez le fœtus

L'érythropoïèse se déroule au niveau du foie et de la rate. Cette période fœtale débute à partir de la 6^e semaine et on observe une synthèse d'hémoglobine fœtale ou **Hb F** ($\alpha_2 \gamma_2$). A ce stade le taux de l'Hb F est faible puis entre la 8^e et 10^e semaine son taux

s'élève jusqu'à 90% [7,42]. C'est aussi à partir de ce moment que commence la synthèse d'hémoglobine adulte A ($\alpha_2 \beta_2$) et de l'hémoglobine A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) avec des taux faibles.

A noter que durant les périodes de vie intra-utérine, le cluster α -globine subit une seule commutation ou Switch pendant le développement ($\zeta \rightarrow \alpha$), alors que le cluster β en subit deux ($\varepsilon \rightarrow \gamma$) pendant la vie embryonnaire puis de $\gamma \rightarrow \beta$ [30,42] qui s'achève vers l'âge de 6 à 12 mois [47].

✓ **A la naissance et chez l'adulte**

La synthèse des hémoglobines se poursuit dans la moelle osseuse.

Chez le nouveau-né, on retrouve principalement l'Hb fœtale avec un taux avoisinant les 85% [47], de l'**Hb A** et de l'**Hb A₂** avoisinant 0,3 à 0,7% [16].

Chez l'adulte (au-delà de 2 ans), il ne subsiste plus d'Hb F (<1 %) et sa production reste limitée à une population restreinte « les cellules F ». Les GR sont constitués essentiellement de l'Hb A avec un taux voisin de **97%**, associée aux hémoglobines dites minoritaires notamment l'hémoglobine A₂ et l'Hb F.

Tableau XI: Hémoglobines humaines normales en fonction du stade de développement

Stade de développement	Hémoglobine physiologique
Stade embryonnaire	Hémoglobine Gower 1 Hémoglobine Gower 2 Hémoglobine Portland
Stade fœtal	Hémoglobine F (80-95%) Hémoglobine A (5-20%)
Stade « adulte » (au-delà de 2 ans)	Hémoglobine A (97%) Hémoglobine A ₂ (2,2 - 3,2%) Hémoglobine F (<1%)

I.1.6. Les gènes de globine

I.1.6.1. Structure des gènes de globine

Les gènes de globine α et β sont relativement petits, respectivement de 1,8 kb et 1,2 kb [29] et leur structure est pratiquement identique (trois exons séparés par deux introns) [7,47]. Cependant le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine.

I.1.6.2. Localisation et organisation des gènes de globine

Les gènes de globine sont situés respectivement sur le bras court des chromosomes autosomiques 16 (16p13.3) et 11 (11p15.4) [30] (**Figure 34**). Ils sont répartis en 2 clusters, l'un codant pour les chaînes α -globines et l'autre codant pour les chaînes non-alpha [48] (**Figure 35**). Les deux clusters possèdent une région régulatrice en amont du locus indispensable à l'expression des gènes [7,48]. Ainsi, chaque région transcrite est précédée des séquences spécifiques sur lesquelles se fixent les facteurs de transcription notamment:

- ☞ Les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC) ;
- ☞ Les zones régulatrices distales: LCR (Locus control region) pour le locus β et HS 40 pour le locus α [4,18].

Par ailleurs, au niveau des deux clusters, les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans lequel ils s'expriment au cours du développement ontogénique et leur expression est coordonnée précisément pour aboutir à une synthèse équivalente des globines de la famille α et de la famille β . Le ou les mécanisme(s) moléculaire(s) à l'origine de cette coordination d'expression de gènes situés dans deux chromosomes différents n'a (ont) pas été encore élucidé(s). L'organisation des familles des gènes de globine est illustrée par les **Figures 35** et **36**.

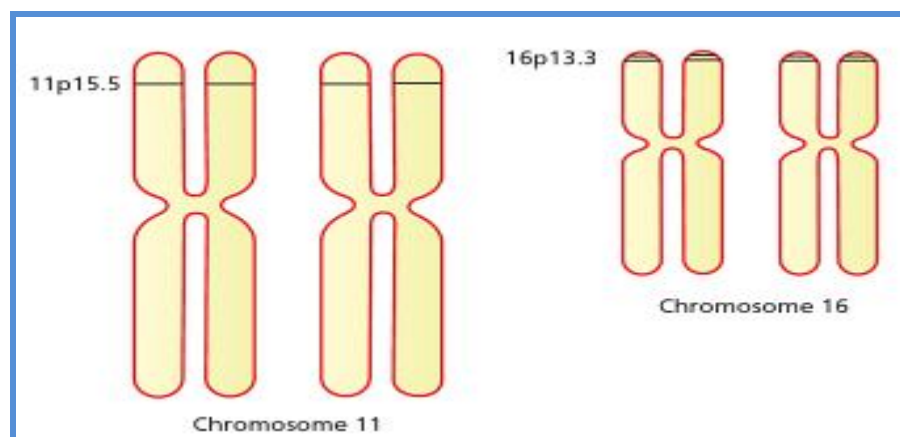


Figure 34: Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements [49]

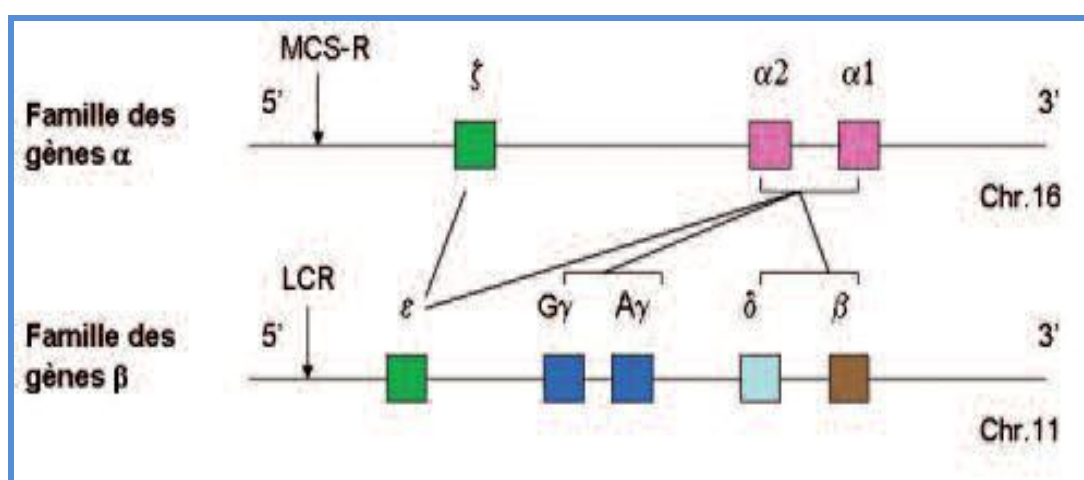


Figure 35: Structure et organisation des deux familles de gènes de globine [14]

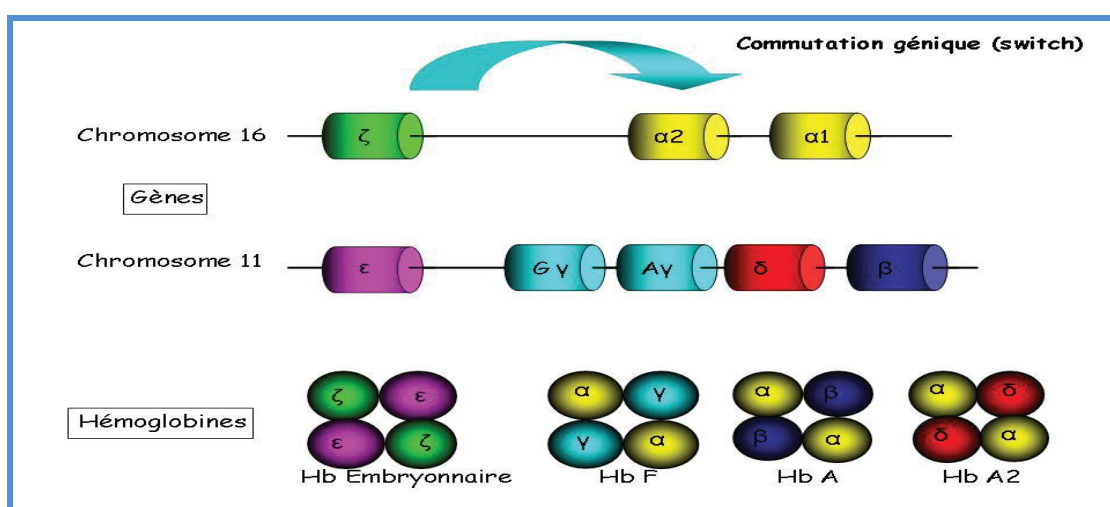


Figure 36: Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants [48]

I.2. Les hémoglobinopathies

Les notions fondamentales de la structure, la synthèse et le fonctionnement de la molécule d'Hb permettent de comprendre la physiopathologie des hémoglobinopathies. En effet, des défauts génétiques au niveau des gènes gouvernant la synthèse des chaînes de globines aboutissent aux anomalies de l'hémoglobine. Ainsi, les hémoglobinopathies se définissent par la présence d'anomalies **qualitatives** ou **quantitatives** affectant les chaînes de globine [50].

I.2.1. Les hémoglobinopathies qualitatives

Les anomalies qualitatives conduisent à la production d'une structure anormale de l'hémoglobine [50]. Les variants les plus connus sont :

- L'hémoglobine S responsable de la drépanocytose. Elle est due au remplacement d'un acide **glutamique** par une **valine** en position 6 de la chaîne β -globine provoquant une cascade modification structurale[16,51].
- L'hémoglobine C formée suite à une mutation ponctuelle au niveau du codon 6 : il s'agit d'une substitution de la guanine par l'adénine qui a pour conséquence le remplacement de l'acide glutamique par une lysine [52].
- L'hémoglobine E (remplacement d'une lysine en 26 par un acide glutamique)[52].

Ces variants ont des conséquences pathologiques et/ou épidémiologiques pouvant représenter un problème de santé publique. Néanmoins, il existe d'autres hémoglobines anormales (*variants de surface*) qui sont phénotypiquement « silencieux » tel que :

- L'Hémoglobine D (remplacement de la lysine par l'asparagine) [44]. Ces dernières ne se retrouvent que dans certaines populations et constituent donc des marqueurs génétiques.

I.2.2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies

Le terme « thalassémie », introduit par WHIPPLE et BRAD-FORD en 1932 [9,53] désigne une anémie donnant un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative de la synthèse d'une chaîne de globine [30]. En effet, les chaînes de type α et β sont synthétisées à tout moment en quantité stœchiométrique dans les GR normaux. Ainsi, le défaut de synthèse partiel ou total d'une des chaînes de globine normales entraîne un

déséquilibre du rapport « chaîne de globine de type α /chaîne de globine de type β » dans les cellules de la lignée érythrocytaire. Des conséquences au niveau de l'érythropoïèse et de la destruction cellulaire s'observent dans toutes les thalassémies étroitement dépendantes du type et du nombre de chaînes de globine mutées ou déficientes. Les thalassémies peuvent aller de l'affection inapparente à des formes très sévères, posant dans certains pays de sérieux problèmes de santé publique.

Cependant, il semble qu'un mécanisme compensateur apparaît, tendant à pallier la synthèse insuffisante par une élaboration accrue des autres chaînes polypeptidiques [2].

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

Ces anomalies de synthèse des chaînes de globines étant fréquentes, il existe de nombreux hétérozygotes composites (thalassémie/Hb anormale), avec ou sans expression clinique. Ainsi, selon la nature de la chaîne déficiente, on distingue alors : les α -thalassémies, les β -thalassémies, les $\delta\beta$ -thalassémies et les δ et γ -thalassémies.

1.2.3. Bases moléculaires de la bêta-thalassémie [48]

A l'inverse des anomalies qualitatives où la mutation causale est unique, la β -thalassémie est due à un nombre élevé de défauts moléculaires spécifiques à chaque population (groupe ethnique). La première classification de la β -thalassémie a été phénotypique : β^+ ou β^0 selon que l'électrophorèse montrait ou non l'existence d'Hb A chez les homozygotes atteints. L'avènement de la biologie moléculaire a permis d'identifier toutes les étapes de la synthèse protéique (transcription, maturation de l'ARNm, traduction, étape post-traductionnelle) ; mettant en évidence la grande hétérogénéité des défauts [30]. Ainsi, plus de 200 mutations [36,54] affectant l'expression des gènes de β -globine ont été rapportées à ce jour [45,48].

Par contre, ces différentes formes moléculaires sont toujours rattachées à la classification initiale β^+ ou β^0 . Les formes qualifiées de « + » où la protéine est synthétisée mais en quantité limitée et les formes désignées comme « 0 », où le gène

atteint ne permet aucune synthèse. Parfois on parle aussi de β^{++} quand la diminution de synthèse est vraiment très faible [30].

☀ C'est ainsi que sont toujours β^0 :

- Les mutations qui touchent les sites consensus d'épissage GT et AG ;
- Les mutations non-sens qui entraînent un arrêt de la traduction ;
- Les mutations par insertion ou délétion d'un ou deux nucléotide (s) qui entraînent un décalage du cadre de lecture avec apparition d'un codon non-sens en aval ;
- Les mutations du codon d'initiation.

☀ A l'opposé, dans la catégorie β^+ les mutations touchent :

- Le site promoteur ;
- Les séquences consensus entourant le site d'épissage ;
- La région 5'UTR, les mutations créant des sites cryptiques d'épissage.

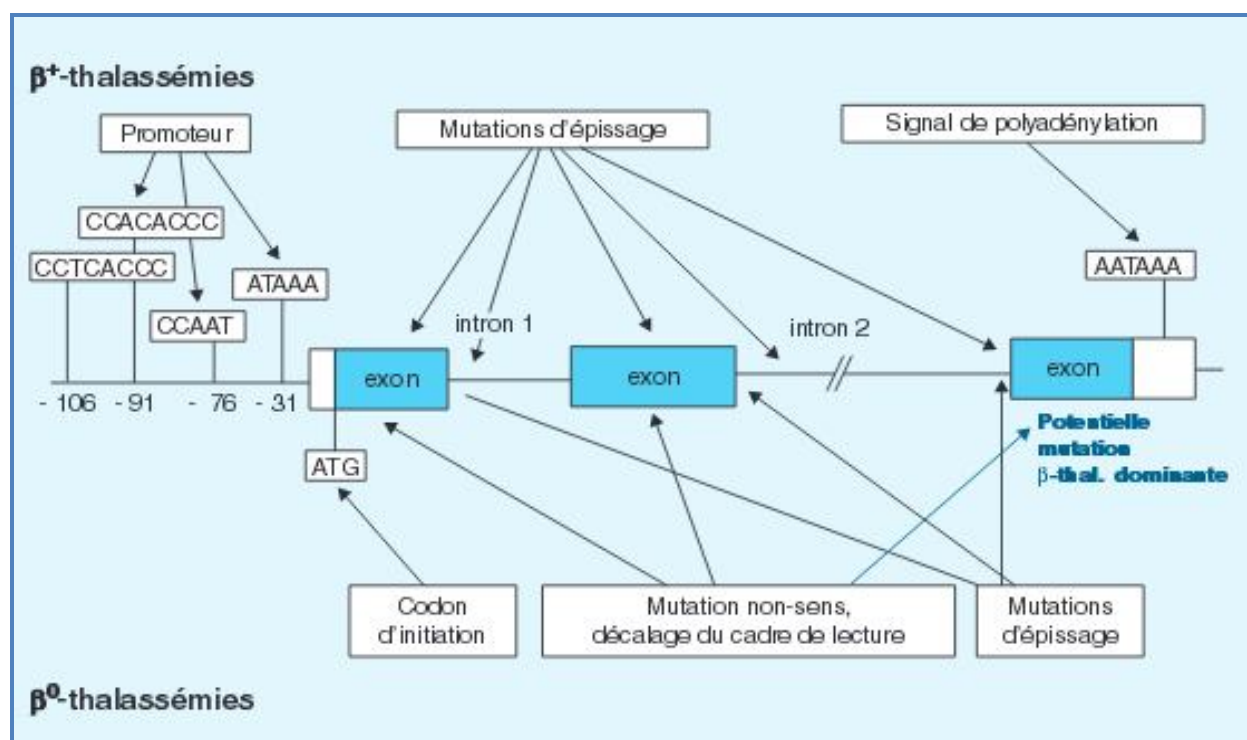


Figure 37: Les différents types de mutations bêta-thalassémiques [30]

II. DISCUSSION DE LA PRESENTE ETUDE

II.1. Définition, pathogénie et distribution de la β -thalassémie

II.1.1. Définition

La bêta-thalassémie est une anomalie de synthèse de la chaîne β -globine due à une inactivation totale ou partielle d'un ou des 2 gènes β avec pour conséquence une diminution de l'élaboration de l'hémoglobine adulte [55,56]. Elle résulte en majorité des mutations ponctuelles (**Annexe 5**). Toutefois, des formes de délétion ont été décrites et concernent surtout la β^0 -thalassémie [47].

Ainsi, selon la nature du génotype hérité, la bêta-thalassémie présente différents aspects cliniques. Lorsqu'elle s'associe à d'autres anomalies, elle forme des hétérozygotes composites (Hb variant/ $\beta^{(0 \text{ ou } +)}$ -thalassémie) dont les manifestations cliniques peuvent être atténuées ou majeures. En effet, le fait que le génotype puisse être corrélé à la gravité clinique de la maladie (le phénotype), cela aboutit à des tableaux de sévérité différente (**Tableau XII**).

Tableau XII: Classification de la β -thalassémie [11,40,54]

Statut génétique	Sévérité	Tableau clinique
β -thalassémie hétérozygote (Mineure)	0/+	Asymptomatique ⇒ conseil génétique
β -thalassémie intermédiaire	++	Expression plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure ⇒ transfusions sanguines exceptionnelles ⇒ conseil génétique
β -thalassémie majeure	+++	Anémie apparaissant au cours des premiers mois de vie. ⇒ Evolution défavorable en l'absence de transfusions sanguines

II.1.2. Pathogénie

Chaque individu possède un chromosome en double, l'un provenant du père, l'autre de la mère. Sur chaque chromosome 11, il existe un gène β commandant la production des chaînes β de l'hémoglobine. Un défaut génétique sur l'un ou les deux gènes β entraînera une diminution ou une absence de synthèse d'**Hb A**. Ainsi, la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste (**Figure 38**).

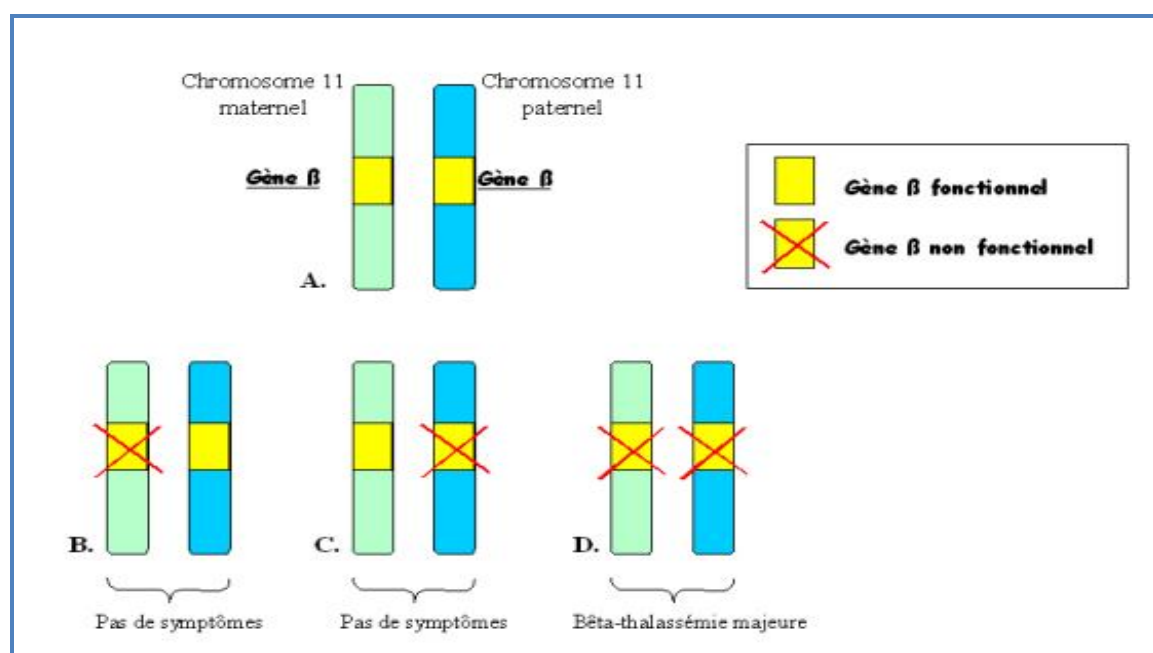


Figure 38: L'individu A est sain, puisque ses 2 gènes bêta fonctionnent normalement. Les individus B et C n'ont qu'un gène défectueux sur les 2, ce qui n'a, en règle générale, pas de conséquence sur leur santé. L'individu D, en revanche, n'a aucun gène bêta fonctionnel ; il est le plus souvent atteint d'une forme majeure de la maladie [55]

La bêta-thalassémie est donc une maladie mono-génique de transmission récessive [40]. C'est-à-dire que le gène à l'origine de la maladie est porté par un autosome (chromosome non sexuel). Il y aurait autant de filles que de garçons atteints. Toutefois, dans la cohorte étudiée, on note une prédominance féminine (**53%** contre **47%**, **en faveur du sexe féminin, Figure 17**). Ce résultat, concordant avec d'autres travaux [37,57] pourrait se justifier par la petitesse de l'échantillon mais également par le mode de recrutement.

Par ailleurs, dans le présent travail, la majorité de la population étudiée (82%) est hétérozygote, tandis que les sujets appartenant au groupe homozygote sont rares (4%).

En effet, un couple hétérozygote peut donner naissance à une forme majeure grave avec un risque de 25%, une forme mineure dont le risque avoisine les 50% ou des enfants sains avec une probabilité de 25% [58] (**Figure 39**).

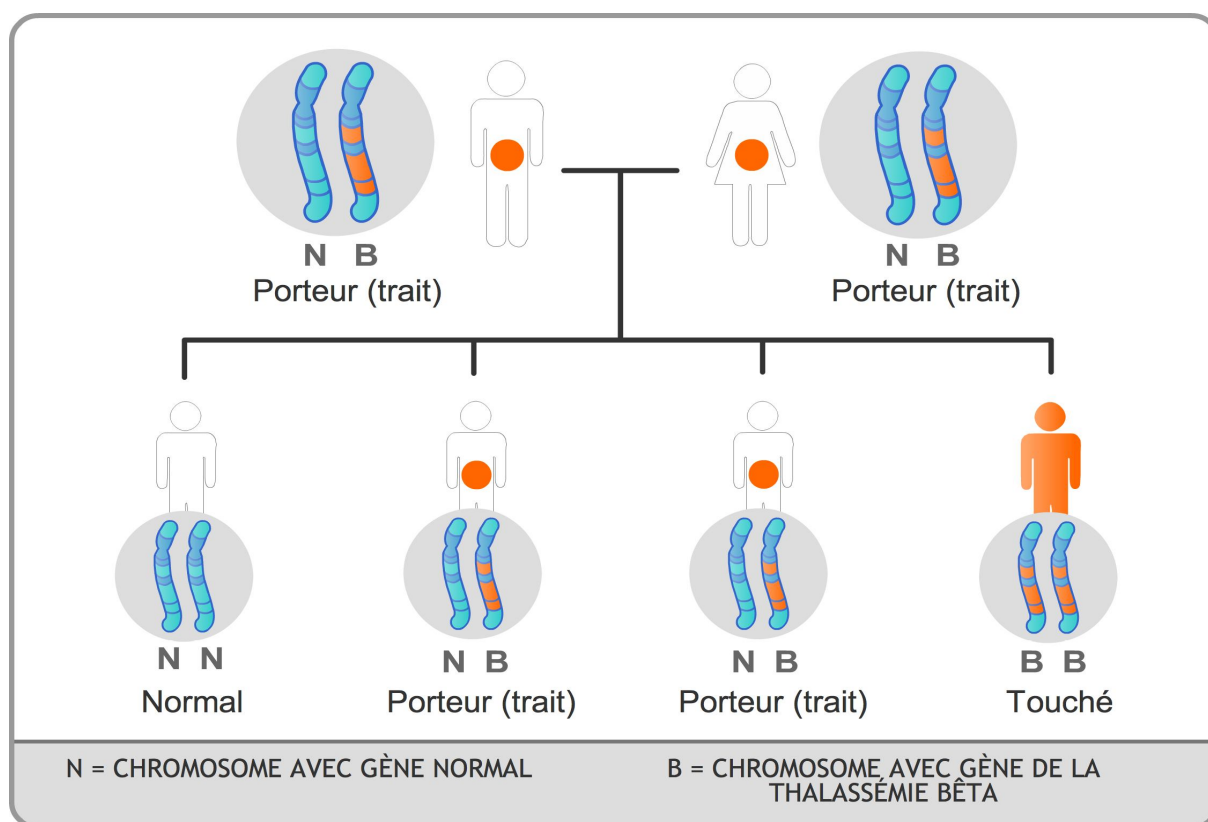


Figure 39: Transmission génétique parent-descendant (1/4 des enfants atteints)
[59]

Ainsi, de génération en génération l'hétérozygotie sera la forme prédominante comme on le constate dans la cohorte étudiée. Le profil de nos sujets correspond à ceux d'une autre étude effectuée en Iran [60] qui montre également que les porteurs du trait β -thalassémique prédominent par rapport au sujets avec β -thalassémie majeure. La contribution des deux parents est donc essentielle pour la transmission de ces anomalies.

Les formes hétérozygotes composites ne manquent pas dans la présente étude, elles sont en outre très diverses (S/ β^+ -thalassémie **(3%)**, D/ β^0 -thalassémie **(4%)** et C/ β^+ -thalassémie **(7%)**). Leur présence peut s'expliquer par l'union de sujets ignorant leur génotype hémoglobinique et s'étant mariés sans avoir bénéficié d'un conseil génétique. Ainsi, la prévention demeure l'axe le plus important car le dépistage permet de diminuer le risque d'avoir des enfants atteints de formes cliniques graves.

Par ailleurs, la répartition des sujets de la cohorte étudiée montre que la population la plus touchée se retrouve dans la tranche d'âge de [1-10 ans] avec une proportion de **20,5%**. Cela pourrait s'expliquer par le recrutement au niveau du service de Pédiatrie qui représente le deuxième service (**16,5%**) préconisant l'étude de l'hémoglobine après le service d'hématologie clinique (**37%**).

II.1.3. Distribution et incidence

Initialement décrite dans les populations du bassin méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord) [61], la bêta-thalassémie est aussi répandue dans les Antilles, le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et dans certaines régions d'Afrique [2,55]. De ces foyers d'origine, elle s'est propagée dans la plus grande partie du monde [11,47].

Les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec respectivement 14% et 12% de porteurs hétérozygotes dans la population [30]. Selon l'OMS, sur **330000** naissances annuelles d'individus atteints d'hémoglobinopathies majeures environ 17% d'entre eux sont atteints de β -thalassémie [45]. Actuellement plusieurs pays disposent d'un registre pour la thalassémie, notamment la France (550 cas répertoriés en 2013 [62]), la République islamique d'Iran, l'Oman [8]. Le Maroc, comme d'autres pays, ne dispose pas d'un tel registre. La première étude sur la prévalence des hémoglobines anormales réalisée en 2007 par Agouti et al [63] précise que le spectre de mutations du gène β -thalassémique, non étudié dans ce travail, se situe entre 1,5 à 3 % [50]. La β -thalassémie n'est donc pas une maladie rare au Maroc. D'ailleurs, un programme de dépistage systématique doit donc être instauré dans l'ensemble du territoire pour une meilleure prise en charge de cette pathologie dont la présence est le reflet en particulier des unions intrafamiliales très habituelles comme dans de nombreux pays arabes [50,64]. La consanguinité, quel que soit son degré, augmente le risque de transmission des maladies génétiques.

Nous soulignons également, d'après la présente étude, que les sujets atteints de bêta-thalassémie sont principalement originaires du Nord du pays, notamment « **Rabat-Salé-Zemmour-Zaër** » (**23%**), « **Tanger-Tétouane** » (**5,5%**), « **Fès-Boulemane** » (**4%**), « **Meknes-Tafilalet** » (**4%**) « **Gharb-Chrarda-Béni Hssen** » (**4%**)...

Le manque d'informations sur la majorité des cas colligés (**52%**) due à l'instauration tardive de la fiche d'exploitation (2012) laisse supposer que la bêta-thalassémie puisse être présente partout dans le royaume.

Des études ont montré que les hémoglobinopathies, en général, sont corrélées à une densité parasitaire très faible chez les patients infectés et protègent de ce fait contre les formes graves de paludisme [65]. Cela explique l'emplacement du Maroc dans les zones non endémiques pour le paludisme (**Figure 40,41**).



Figure 40: Carte avec prévalence des hémoglobinopathies dans 22 pays arabes [64]



Figure 41: Répartition géographique du paludisme [66]

II.2. Mécanisme physiopathologique de la bêta-thalassémie [4,40,42]

Le déficit de synthèse des chaînes β s'accompagne d'une augmentation des chaînes α non associées en tétramères. Cet excès de chaînes α s'oxyde et précipite dans le cytoplasme des érythroblastes, induisant ainsi leur apoptose excessive [40]. A cela s'ajoutent les lésions cellulaires qui sont dues à cet excès de chaînes α qui co-précipitent sur la membrane avec les protéines formant des héli chromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène. L'érythropoïèse inefficace qui en résulte est le principal mécanisme de l'anémie dans la bêta-thalassémie. Cependant, certains érythroblastes, notamment ceux qui synthétisent de l'Hb F, parviennent à donner naissance à un réticulocyte, puis à un globule rouge mature qui passe dans le sang périphérique. L'hématie circulante, hypochrome, microcytaire, et déformée (poikilocytose), a une demi-vie raccourcie et rend compte du deuxième mécanisme de l'anémie: l'hyperhémolyse. La splénomégalie se développe progressivement. Elle résulte de l'élimination accrue des GR contenant les amas de chaînes α , mais également d'une érythropoïèse extra-médullaire [56]. En effet, la rate peut essayer de compenser par elle-même l'anémie, en fabriquant aussi des globules rouges.

Par ailleurs, l'hypoxie tissulaire entraîne une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine. Il résulte de cette stimulation hormonale une inflation importante du secteur érythroblastique médullaire : la moelle devient hyperactive et multiplie sa surface, afin de produire plus de GR. L'expansion de la moelle osseuse déforme le crâne, l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, les côtes, les vertèbres [40,54]. C'est ainsi que les os s'amincissent, se fragilisent et créent un risque de fractures [67]. Toutefois, l'hyperplasie érythroïde provoque, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse d'hépcidine, principale hormone hypsidérémiant de l'organisme qui régule, entre autres, l'absorption de fer au niveau intestinal. En absorbant plus de fer, les patients s'exposent à une surcharge en fer. Ce fer non utilisé tend à s'accumuler dans différents organes (surrénales, pancréas, myocarde, etc) d'où la tendance à l'hémochromatose accentuée par les transfusions itératives (**Figure 42**).

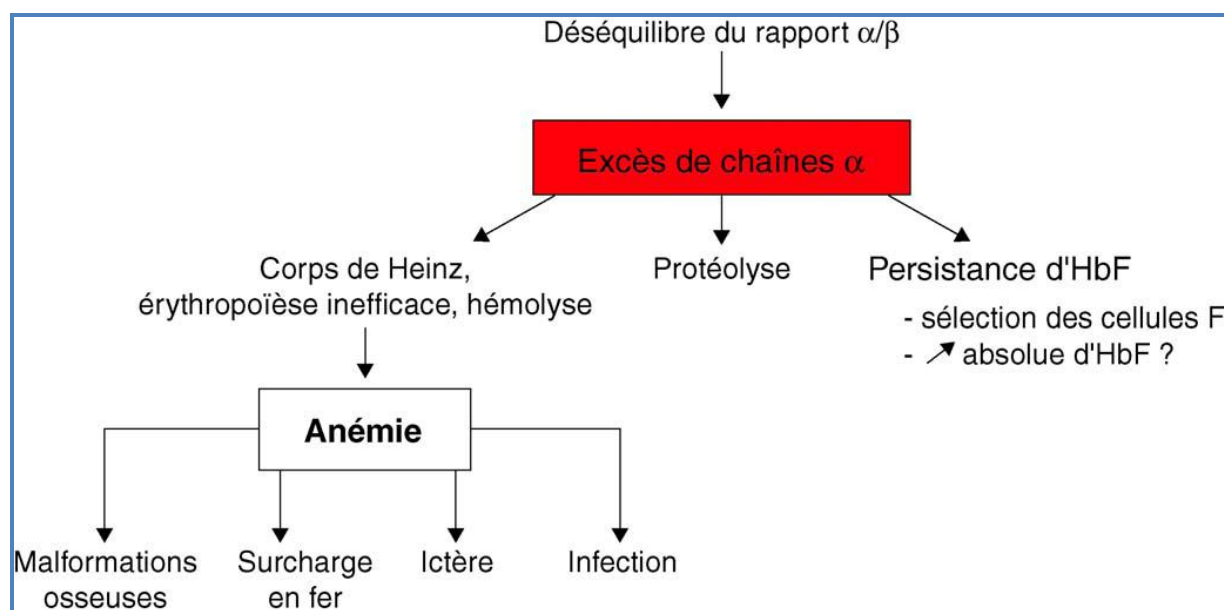


Figure 42: Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une β -thalassémie [4]

II.3. Tableaux clinique et biologique de la bêta-thalassémie

II.3.1. Aspect clinique

Les signes révélateurs de la bêta-thalassémie dans la présente étude sont dominés par les anomalies biologiques (41%) constants dans toutes les formes, le syndrome anémique (21%) et la splénomégalie (14%). Cette symptomatologie se justifie, tout naturellement par le mécanisme physiopathologique précédemment décrit.

II.3.1.1. Bêta-thalassémie hétérozygote

➡ **Bêta-thalassémie hétérozygote $A/\beta^{(0 \text{ ou } +)}$ [4,14,30,34]**

Les sujets atteints d'une β -thalassémie hétérozygote (environ **82%** de la présente étude) sont bien portants. En effet, le gène β non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes β pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. C'est ainsi que, les individus atteints de ce type de pathologie ne présentent souvent pas de signe d'anémie. Exceptionnellement, une splénomégalie peut être palpée comme le souligne les résultats de la présente étude (**Tableaux VIII**).

➡ **Bêta-thalassémie hétérozygote composite S/β^+ [14,52,68]**

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), sont responsables d'un tableau clinique très hétérogène. La S/β^+ -thalassémie, troisième SDM de point de vue fréquence, est très souvent marquée par l'existence d'une splénomégalie et des CVO (crise vaso-occlusives) de moindre fréquence[69]. Celles-ci résultent de l'hyper-hémolyse et d'une ischémie tissulaire par falciformation des hématies in vivo engendrant stase et vaso-occlusion. Elles surviennent le plus souvent dans les os (os longs, bassin, rachis, sternum, côtes....) et engendrent une douleur intense [70].

La S/β^+ se caractérise aussi par un risque élevé d'atteinte rétinienne, la survenue des STA (syndrome thoracique aigu), des ulcères cutanés et du priapisme par rapport à la forme homozygote S/S [71].

➡ **Bêta-thalassémie hétérozygote composite C/β^+ [14,52]**

L'association de l'Hb C avec la β -thalassémie, en particulier la β^+ -thalassémie, donne un tableau clinique comparable à l'homozygotie C/C [72]. Ceci est également souligné dans le présent travail.

La forme Hb C/β^0 -thalassémie (*non rapportée dans cette étude*) est plus sévère et peut s'apparenter à une β -thalassémie intermédiaire [72].

➡ **Bêta-thalassémie hétérozygote composite D/ β^0 [2,14,52]**

Sur le plan clinique, la D/ β^0 -thalassémie présente une symptomatologie proche de la D-Punjab homozygote à savoir des signes d'hémolyse comme cela a été souligné dans la présente étude (**Tableaux VII**).

II.3.1.2. Bêta-thalassémie homozygote [2,14,30,40,55]

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

☞ Sous sa forme majeure (β^0/β^0) anciennement appelée maladie de Cooley, la bêta-thalassémie majeure (TM) présente une anémie sévère. Les signes cliniques apparaissent chez l'enfant entre 1 et 5 ans. La pâleur est constante, associée fréquemment à un ictère conjonctival dû à l'hémolyse chronique. Une hépato splénomégalie s'installe progressivement (**33% des cas de la présente étude**). Elle peut atteindre un volume considérable et déformer l'abdomen, du fait de l'érythropoïèse ectopique. La volumineuse splénomégalie a plusieurs conséquences néfastes, notamment une gêne abdominale, une infiltration plasmatique et une destruction exagérée des GR aggravant l'anémie, comme cela a été précisé en haut. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique (malaires élargis, base du nez aplatie, protrusion du maxillaire supérieur). Cela a été constaté chez les cas colligés. Au niveau du crâne, on peut observer un aspect en « Tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. On observe également un retard staturo-pondéral comme nous l'avons remarqué dans le présent travail (**4% des cas**).

Des arthralgies sont fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, les genoux puis les hanches. Chez l'adulte l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis. Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de β -thalassémie sévère sont très sensibles aux infections surtout en cas de splénectomie. Cela concernait un des patients de la présente cohorte qui a été splénectomisé.

- ☞ Sous sa forme intermédiaire (TI) (β^0/β^+ ou β^+/β^+), le tableau clinique est relativement hétérogène. L'anémie est modérée, le plus souvent avec aggravation possible au décours d'une infection ou d'une grossesse, on la découvre plus tardivement que la β -thalassémie majeure. Les mêmes signes cliniques (complications osseuses, splénomégalie, ictère...) sont retrouvés mais la croissance staturo-pondérale s'effectue ici normalement.

II.3.2. Aspect biologique

Normalement, le diagnostic d'une hémoglobinopathie repose sur l'étude à la fois phénotypique et génotypique. Néanmoins, dans la majorité des cas, il peut être porté sur l'analyse du phénotype.

L'étude phénotypique de l'Hb utilise essentiellement des méthodes séparatives (techniques électrophorétiques et/ou chromatographiques). Ainsi, la biochimie occupe, une place incontournable dans la démarche diagnostique des hémoglobinopathies (quantitatives et/ou qualitatives). Toutefois, l'interprétation adéquate des résultats requiert des examens complémentaires. Cela peut concerner :

- Les paramètres hématimétriques ou encore la morphologie des hématies, données fournies par la réalisation de la NFS, l'étude du frottis sanguin, ou d'autres examens comme le test de falciformation ou d'Emmel.
- Les autres paramètres biologiques, notamment :
 - ☛ Le bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, LDH), qui permet de confirmer le caractère hémolytique de l'anémie,
 - ☛ Le bilan martial (ferritine +/- CRP) requis pour exclure une carence en fer responsable de la microcytose et/ou de l'hypochromie et s'orienter vers un éventuel syndrome thalassémique,
- Des analyses génotypiques pour la caractérisation de ou des anomalie(s) moléculaire(s) en cause.

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

II.3.2.1. La forme hétérozygote [2,14,29,30,55]

Dans leur forme hétérozygote (A/β^+ ou A/β^0), comme chez les patients que nous avons colligés, l'hémogramme montre un taux d'hémoglobine normal ou discrètement diminué. Ceci explique l'absence de symptomatologie chez ce groupe étiologique et justifie ainsi l'appellation de porteurs sains. En revanche, des anomalies morphologiques, à l'étude de frottis sanguin, sont révélées : *aniso-poïkilocytose*, *hypochromie* avec *microcytose*. Celles-ci s'expliquent par le nombre des mitoses qui augmente, afin de poursuivre une certaine maturation de l'érythroblaste. Le nombre de globule rouge augmenté traduit une *pseudopolyglobulie* microcytaire qui ne correspond pas à une vraie polyglobulie. Il s'agit d'une anomalie asymptomatique, dans laquelle la masse globulaire totale est normale mais où l'on trouve une augmentation du nombre de globules rouges. Décrite dans les syndromes thalassémiques hétérozygotes, comme dans les cas rapportés, elle se justifie par la microcytose en l'absence de carence martiale. En effet, l'augmentation du nombre des hématies compense la microcytose pour obtenir un hématokrite et un taux d'hémoglobine sanguine normaux ou légèrement diminués (**Figure 43**).

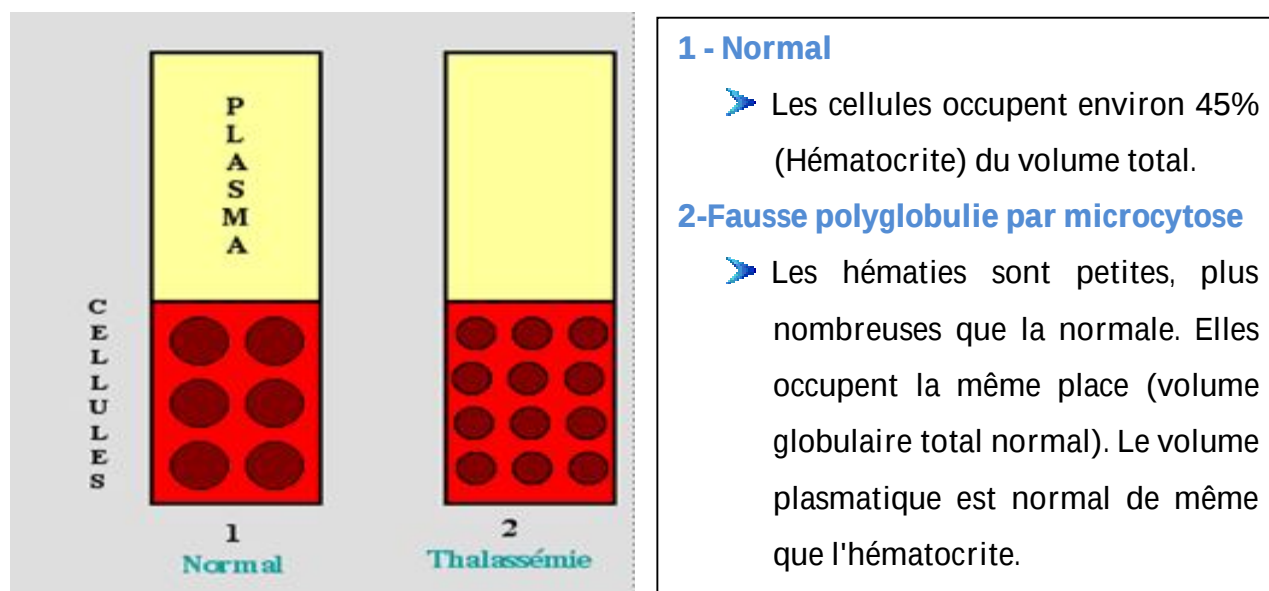


Figure 43 : La pseupolyglobulie microcytaire dans les thalassémies hétérozygotes

[73]

L'électrophorèse de l'hémoglobine oriente le diagnostic de trait-thalassémique. Elle révèle une augmentation du taux d'Hb A₂ généralement de l'ordre de **4 à 5 %**. Il s'agit d'une augmentation relative et non pas absolue. Des taux plus élevés (toujours **< 8 %**) peuvent être observés. Dans **30 à 50%** des cas, il existe une augmentation d'Hb F associée, généralement comprise entre **2 et 7 %**. Cela concorde avec les résultats obtenus dans la présente étude.

Cependant, il faut rappeler que l'interprétation du taux d'Hb A₂ peut comporter plusieurs pièges qu'il est capital de garder à l'esprit pour éviter de poser un diagnostic erroné [30]. En effet,

- Une augmentation d'Hb A₂, en l'absence de microcytose, est observée en cas de trouble thyroïdien, de carence en folates et/ou en vitamine B₁₂ [30,34], ou en cas de traitement anti-rétroviraux. Si l'enquête étiologique est négative et que l'Hb A₂ reste augmentée, un trait bêta-thalassémique pourra être évoqué et confirmé par analyse moléculaire.
- Une diminution de l'Hb A₂ est observée au cours :
 - **De la carence martiale**, qui ne doit pas exclure une β -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après l'avoir corrigée [14,34] ;
 - De la grossesse, état où il est recommandé de faire une étude de l'Hb chez le conjoint ;
 - Du vieillissement du prélèvement (diminution artéfactuelle de l'Hb A₂).

II.3.2.2. La forme homozygote [2,11,14,30,40,55,58]

La bêta-thalassémie homozygote est découverte à un âge (plus ou moins précoce) devant la survenue des signes cliniques de l'anémie hémolytique. L'âge moyen de découverte de cette forme dans cette étude est de 5 ans.

L'hémogramme révèle une anémie (Hb inférieure à 7 g/dl d'hémoglobine dans la présente étude) à caractère régénératif (nombre de réticulocytes >120 G/L), traduisant l'origine périphérique de l'anémie. Les hémoglobinopathies font partie en effet, des étiologies congénitales des anémies hémolytiques d'origine corpusculaire. L'examen du frottis sanguin révèle de nombreuses anomalies morphologiques (***anisocytose, poïkilocytose,.....***), conséquence de l'hyperactivité érythroïde et dépendant du degré de l'anémie.

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic en mettant en évidence la présence constante d'un pourcentage élevé d'hémoglobine F et l'absence (β^0 thal) ou la présence (β^+ thal : **100% des cas colligés**) d'hémoglobine A. Le taux d'Hb A₂ est normal ou parfois élevé.

II.3.2.3. Formes hétérozygotes composites [14,30]

Le diagnostic phénotypique de ce groupe de bêta-thalassémie repose sur une élévation du taux d'Hb A₂. Toutefois, ce taux d'Hb A₂ ne doit plus être utilisé pour diagnostiquer une bêta-thalassémie dès lors qu'un variant β de l'Hb est présent, car la présence du variant peut conduire à une surestimation de la fraction A₂ [14,30].

À titre d'exemple, la présence du variant S de l'Hb produit souvent une fraction HbA₂ > 4 % en CLHP, car des produits de dégradation de l'Hb S et/ou l'Hb S glyquée migrent au niveau de la fraction d'Hb A₂ et majore ce taux de façon artefactuelle. En électrophorèse capillaire, c'est l'Hb C qui pourrait éventuellement prêter à confusion car les pics d'Hb C et d'Hb A₂ sont très proches ce qui conduit à une surestimation de la quantification de la fraction A₂.

Si une bêta-thalassémie est réellement associée à un variant de la chaîne bêta-globine, c'est le taux inhabituellement (élevé ou bas) de ce variant qui indiquera la présence d'une bêta-thalassémie et non le taux d'Hb A₂.

➡ **La double hétérozygotie S/ β^+**

L'anémie est souvent associée à une microcytose avec hypochromie (Hb entre 9 à 12 g/dL dans la présente étude). Le frottis sanguin révèle la présence de nombreux drépanocytes (**50% des cas de la présente étude**).

L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin révèle un taux d'Hb S entre 55 et 90% (**100% des cas colligés**), une Hb A diminuée (1-25%), une Hb A₂ et une Hb F augmentées. Ce profil est à distinguer d'un patient atteint de SDM (homozygote S/S ou hétérozygote composite S/ β^0 -thalassémie) **transfusé** où l'Hb A risque de fausser l'interprétation des résultats. L'hémoglobine A du donneur disparaît du tracé électrophorétique dans les quatre mois suivants la transfusion. Aussi est-il recommandé de réaliser l'étude de l'Hb à distance (au moins 3 mois après) un épisode transfusionnel.

➔ **La double hétérozygotie C/ β^+**

Les sujets C/ β^+ -thalassémie présentent une anémie hémolytique chronique. L'étude du frottis sanguin révèle de nombreuses cellules cibles (**60% des cas colligés**). C'est la cristallisation de l'Hb C qui est à l'origine d'une déshydratation cellulaire et d'une moindre déformabilité des hématies. Cette déshydratation est responsable d'une hypochromie et d'une microcytose (TCMH environ 20,6 à 21,9 pg, VGM moyen de 66 fl dans la présente étude). Le taux de réticulocytes (non déterminé dans la présente étude chez les patients de ce groupe) [49], traduit le caractère régénératif de l'anémie [74]. Les cristaux d'Hb C sont parfois présents [49,74].

À l'électrophorèse à pH alcalin, l'hémoglobine majeure est l'Hb C (**67,5 à 87,7%** dans cette étude) accompagnée de l'Hb F à un taux souvent supérieur à 0,5%. L'Hb A peut être totalement absente (association à la β^0 -thalassémie) ou comprise entre 20-30% (**100% des cas colligés**) dans le cas de l'association à la β^+ -thalassémie.

➔ **La double hétérozygotie D/ β^0**

Les patients ont principalement l'Hb D (**100% des patients D/ β^0 de cette étude**) et un petit pourcentage de l'hémoglobine A en fonction du type de mutation β -thalassémique. L'Hb A₂ peut être normale ou augmentée, tandis que l'Hb F est habituellement normale, bien que légèrement augmentée dans quelques cas. Ces données sont concordantes avec les résultats du présent travail.

II.5. Traitement et pronostic de la bêta-thalassémie

II.5.1. Bêta-thalassémie majeure [11,30,56,75]

L'évolution naturelle chez les sujets non pris en charge pendant la petite enfance est marquée par une hépato-splénomégalie. Non traitée, la maladie évolue spontanément vers le décès dans un tableau d'anémie parfois aggravé par des infections intercurrentes [76]. Ainsi, le principal objectif du traitement de formes majeures est de corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse inefficace par un régime transfusionnel adapté, pour assurer à la fois une croissance staturo-pondérale et une vie normale.

Toutefois, les transfusions régulières entraînent une allo-immunisation érythrocytaires [77] et aggravent la surcharge en fer (hémochromatose) qui peut entraîner de multiples complications : affections cardiaques, hépatiques et endocriniens (hypogonadisme, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète...) [11,54,56,62,78]. La

prise en charge de l'hémochromatose est donc l'élément clé dans le pronostic [61]. Trois médicaments sont utilisés dans le traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Le Desferal® (DFO), longtemps le seul chélateur du fer disponible, a permis une amélioration de la survie et de la fréquence des complications de la surcharge en fer dans la TM [79]. Les chélateurs actifs par voie orale avec la déféripone (DFP) prescrite depuis 20 ans et plus récemment le déférasirox (DFX) [79].

Cependant, malgré la médication chélatrice du fer, les affections cardiaques sont à l'origine des décès chez ces sujets (**Tableau XIII**). Des études [80,81] ont également indiqué que l'emploi de la Déferoxamine associée à la Déféripone (thérapie combinée) pouvait réduire la charge de fer intracardiaque et améliorer ainsi la fonction cardiaque. Par ailleurs, chez certains patients (enfants, adolescents) sont envisagées :

- Une greffe de moelle osseuse,
- L'utilisation des inducteurs d'hémoglobine fœtale ou réactivateurs de la synthèse d'Hb F (l'Hydroxyurée, l'EPO),
- Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine (Sotatercept®)
- Les agonistes de l'hepcidine.

A l'heure actuelle, le seul processus curatif de la maladie de Cooley est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, dans l'avenir on pourrait procéder à une autogreffe. En effet des essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique consistant à prélever des cellules de la moelle osseuse du patient pour leur transférer ex vivo un gène fonctionnel de la bêta-globine au moyen d'un vecteur viral (rétrovirus inactivé) sont en cours [82]. Selon l'équipe dirigée par le Pr Philippe Leboulch [82], elle permettra de guérir 80 % de sujets porteurs de bêta-thalassémie et n'ayant pas accès à une greffe osseuse.

Tableau XIII: Causes des décès en France des patients atteints de β -thalassémie majeure, adossée au registre national après un projet de mise en place d'une cohorte prospective réalisé en 2012 [83]

DG	Age du DG	Date du DG	Cause du Décès	Chélation
1 -TM	25 ans	2006	Cœur/tr du rythme	DFX
2 -TM	43 ans	2006	Cœur/tr du rythme	DFO
3 -TM	19 ans	2006	Cœur	DFO
4 -TI	19 ans	2007	Cœur /anémie	DFO
5 -TM	8ans	2007	Greffe/GVH	
6 -TM	33 ans	2009	Cœur	DFO
7 -TM	8 ans	2009	Greffe/toxicité CMV	
8 -TM	16 ans	2009	Infection/SPT	DFX
9 -TM	5 ans	2010	Infection/SPT	DFX
10-TI	59 ans	2011	Infection/SPT	DFX
11-TI	42 ans	2011	Hépto-carcinome	DFX
12-TM	31 ans	2012	Cœur	DFO

II.5.2. Bêta-thalassémie intermédiaire [40,55]

Les principaux facteurs qui guident à la décision de transfuser sont généralement l'apparition des signes et symptômes de l'anémie. Les transfusions entraînent de même que pour la bêta-thalassémie majeure des complications liées à la surcharge en fer, notamment l'ulcère de jambe, les complications rénales, l'hématopoïèse extra-médullaire, l'ostéoporose, les thromboses, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'hypogonadisme [30,56]. Des cas de compression médullaire ont aussi été décrits [54]. Le risque d'allo-immunisation est plus important dans les (TI) que dans les (TM) [54]. Le taux global d'allo-immunisation chez les patients thalassémiques est de 5 à 30% dans le monde [84].

En dehors des transfusions, les thérapeutiques visant à améliorer la dys-érythropoïèse ont également le potentiel d'améliorer la surcharge en fer secondaire qui en est la conséquence directe des TI [54]. Ainsi, l'identification très récente de l'érythroferrone ouvre la voie de cibler cette hormone pour prévenir la surcharge en fer occasionnée par l'érythropoïèse au cours des TI [61].

II.5.3. Bêta-thalassémie mineure [55]

Les transfusions systématiques sont absentes ou occasionnelles et le pronostic est généralement bon.

II.6. Prise en charge et conseil génétique

Dans la présente étude, **82%** des patients sont porteurs d'un trait β -thalassémique, **4%** atteints d'une forme majeure et **14%** sont hétérozygotes composites. Après identification des sujets porteurs, par les techniques précédemment détaillées, il faut pouvoir leur proposer un conseil génétique qui précisera les risques en fonction de l'anomalie dépistée. En effet, comme nous l'avons détaillé plus haut, la thalassémie majeure est une maladie mortelle en l'absence d'une prise en charge qui est très souvent coûteuse: transfusion sanguine mensuelle; médication chélatrice de fer; bilans biologique et radiologique de surveillance périodique et assistance psycho-sociale.

Dans la mesure où la notion de dépistage néonatal n'est pas encore appliquée au Maroc, on comprend les raisons de la prise en charge tardive des patients. Ainsi, pour une meilleure prévention et une prise en charge avec succès de la maladie, le dépistage devrait être intégré à tous les échelons de soins de santé.



CONCLUSION

La présente étude sur la bêta-thalassémie, effectuée au niveau de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, a fait ressortir les points suivants:

- L'existence de la thalassémie dans les régions du Nord : « **Rabat-Salé-Zemmour-Zaër** » (23%), « **Tanger-Tétouane** » (5,5%), « **Fès-Boulemane** » (4%), « **Meknes-Tafilalet** » (4%) et « **Gharb-Chrarda-Béni Hssen** » (4%).
- Le sexe Féminin étant le plus touché et la majorité des patients est âgé de [1-10 an].
- Les malades présentent des complications avec des degrés divers de gravité selon le type (homo- ou hétérozygote) : syndrome anémique sévère, splénomégalie, troubles cardio-vasculaires, dysmorphie osseuse, ictère...

Dans la majorité des cas, les paramètres de l'hémogramme ont été d'une aide précieuse dans l'orientation diagnostique. Les techniques électrophorétique et chromatographique, avec le génotypage lorsqu'il est réalisé, constituent la base de l'exploration biologique dans un but de diagnostic. L'association d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que les données de l'enquête familiale lorsqu'elles sont disponibles, concourent à l'identification de plusieurs phénotypes de bêta-thalassémie dont prédomine la forme hétérozygote, qui représente près de 82% selon le présent travail. Cela concorde avec les données de la littérature. Néanmoins, il demeure toujours un déficit important en matière de disponibilité des données épidémiologiques relatives à la thalassémie mais également aux hémoglobinopathies d'une manière générale. Il est ainsi nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique, le dépistage anténatal de la maladie et la création de centres spécialisés. C'est ainsi qu'il semble essentiel de disposer de système de registre national permettant le report des cas diagnostiqués dans les différents centres de biologie ou mieux encore dans des centre de référence dédiés à l'étude de l'hémoglobine et disposant d'équipements et de moyens répondant aux exigences et recommandations des sociétés savantes élaborées dans ce contexte.

L'intégration du dépistage des porteurs d'hémoglobinopathies dans une stratégie nationale pourrait ainsi se faire en adéquation avec les données épidémiologiques, les conditions socio-culturelles et économiques. Certains pays comme l'Iran ont déjà adopté le programme de prévention de la bêta-thalassémie en raison de sa fréquence élevée. La

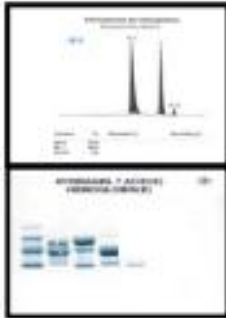
législation du pays a été modifiée pour rendre le dépistage prénuptial obligatoire et permettre l'interruption volontaire de grossesse en cas de diagnostic anténatal positif [45]. L'impact et la prévention de cette maladie est donc reconnu à l'échelon mondial.

A travers les résultats de la présente étude, la bêta-thalassémie semble une hémoglobinopathie assez fréquente au Maroc et rarement diagnostiquée. Il a déjà été proposé, le dépistage prénuptial par électrophorèse de l'hémoglobine dans certaines régions à risque comme le Gharb [45]. Toutefois, en tenant compte de nos résultats, le Maroc doit encore songer à instaurer dans les prochaines années cette stratégie préventive à l'ensemble du territoire et doit continuer à investir dans la recherche sur les maladies héréditaires en vue de réduire l'incidence de la morbidité et la mortalité associées à ces pathologies.



ANNEXES

ANNEXE 1



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

Fiche d'exploitation des données

I. Identité du patient

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

II. Renseignements cliniques

- Motif d'hospitalisation
.....
- Antécédents pathologiques
.....

III. Données biologiques

1. Hémogramme

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

ANNEXE 1 (SUITE)

III. Données biologiques

2. Bilan biochimique

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

Résultats EP/Hb

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

3. Enquête familiale

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

IV. Diagnostic étiologique :

Thalassémie : ☐

- Type.....

.....

- Pathologie associée.....

.....

Hémoglobinoase : ☐

-Type.....

.....

- Pathologie associée.....

.....

ANNEXE 2

Tableau XIV: Valeurs normales des paramètres de la Numération globulaire et des paramètres érythrocytaires

Laboratoire d'Hématologie/HMIMV

NFS	Valeurs normales	Valeurs critiques
-----	------------------	-------------------

Numération globulaire

Homme adulte

Femme adulte

Leucocytes	WBC (10 ³ /mm ³)	4,0-10,0	4,0-10,0	<3,0 - >15,0
Hématies	RBC (10 ⁶ /mm ³)	4,5-6,5	3,8-5,8	
Hémoglobine	HGB (g/dl)	13-17	11,5-16	<8
Hématocrite	HCT (%)	40-50	37-47	
Volume Globulaire Moyen	VGM (fl)	80-100	80-100	<65- >110
TCMH	MCH (pg)	27-32	27-32	>38
CCMH	MCHC (g/dl)	32-36	32-36	>36
Index de Distribution cellulaire	RDW (%)	<16,0	<16	>20
Plaquettes	PLAQ (10 ³ /mm ³)	150-500	150-500	<12,0 - >700
Réticulocytes	RET (10 ³ /mm ³)	20-80	20-80	

Formule Leucocytaire

P. neutrophiles	NE (10 ³ /mm ³)	2,0-7,5	2,0-7,5	<1,7 – 9,0
Lymphocytes	LY (10 ³ /mm ³)	1,0-4,0	1,0-4,0	
Monocytes	MO (10 ³ /mm ³)	0,2-1,2	0,2-1,2	>2
P. éosinophiles	EO (10 ³ /mm ³)	0,0-0,7	0,0-0,7	
P. basophiles	BA (10 ³ /mm ³)	0,0-0,2	0,0-0,2	

ANNEXE 3

Tableau XV: Caractéristiques des méthodes moléculaires d'étude de l'Hb [13,14,29]

TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE				
	Principe	Intérêt	Limites	Remarques
Reverse dot-blot	Amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN -> hybridation sur un support portant des sondes spécifiques des principales mutations recherchées	Permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation		Trousses commerciales destinées à l'identification des mutations β-thalassémies les plus fréquentes dans les principales régions du monde ->diagnostic anténatal
GAP-PCR	Les sondes sont construites de façon à être complémentaire des frontières de la délétion et d'amplifier ainsi un fragment spécifique a la délétion et qui la recouvre. Dans le cas de délétions étendues, la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.	Mise en évidence des délétions plus ou moins étendues des gènes α et β. Plusieurs délétions peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR (PCR multiplex)	Disposer d'une batterie d'amorces spécifiques des délétions que l'on cherche a caractériser -Pour détecter la présence de la région normale chez un sujet hétérozygote, il est parfois nécessaire d'amplifier en parallèle une séquence comprise à l'intérieur des limites de la délétion - Le diagnostic des délétions dont on ne connaît pas précisément les limites doit être effectué par Southern blot	Trousses commerciales pour le diagnostic anténatal des α-thalassémies -Permet le diagnostic de certaines $\delta\beta$-thalassémies, des Hb Lepore, anti-Lepore et des PHHF délétionnelles

ANNEXE 3 (SUITE)

Tableau XV: Caractéristiques des méthodes moléculaires de l'étude de l'Hb (suite)

[13,14,29]

Séquençage des gènes	Amplification sélective des gènes β , $\alpha 1$ ou $\alpha 2$ puis séquençage	Identification des variants rares	Pas adaptée à la détection des délétions importantes - Ne met pas en évidence les modifications post-traductionnelles (rares cas de mutations suivies d'oxydation, de désamidation de création de ponts disulfure)	Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype
MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)	Technique robuste de quantification génique, basée sur l'utilisation d'une sonde divisée en deux. La ligation des deux parties est nécessaire pour que l'amplification des oligonucléotides ait lieu. Cette méthode est utilisée pour dénombrer les copies d'une même séquence dans un ADN.	Criblage des délétions rares ou non encore décrites. - Utilisation d'une seule paire d'amorces. On évite ainsi les problèmes causés par la présence d'une grande quantité et un grand nombre d'amorces différentes. La MLPA peut amplifier jusqu'à 40 sondes différentes simultanément, ce qui en fait une méthode rapide, peu coûteuse et facile à réaliser.		Des kits commerciaux de MLPA (distribués par la société MRC-Holland™), ciblant sélectivement les familles de gènes α et β -globine, sont disponibles sur le marché.

ANNEXE 4



LABORATOIRE DE BIOCHIMIE Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V

CONSENTEMENT POUR LA REALISATION D'EXAMENS DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE

Je soussigné(e) M.....né (e) le

Demeurant à :

Reconnais avoir reçu par le Dr..... les informations sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisés afin :

- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie génétique en relation avec mes symptômes
- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic pré-symptomatique d'une maladie génétique ;
- d'identifier un statut de porteur sain (recherche d'hétérozygote ou d'un remaniement chromosomique)
- d'évaluer ma susceptibilité génétique à une maladie ou à un traitement médicamenteux.

Pour cela, je consens :

- au prélèvement qui sera effectué chez moi
- au prélèvement qui sera effectué chez mon enfant mineur ou une personne majeure sous tutelle
- au prélèvement qui sera effectué chez mon fœtus mort

Si une partie du prélèvement reste inutilisée après analyse,

- je consens à ce qu'elle puisse être intégrée, le cas échéant, à des fins de recherche scientifique. Dans ce cas, l'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une anonymisation totale. En conséquence, je suis conscient que ces études scientifiques effectuées **ne seront sans aucun bénéfice ni préjudice pour moi.**

Fait à, le

Signature du patient adulte

Ou du représentant légal de l'enfant mineur

ANNEXE 5

Tableau XVI: Anomalies moléculaires les plus fréquentes dans le gène β [48]

Position	Nomenclature officielle	Type β -Thalassémie	MED	MO	SEA
-101	c.-151C>T	+	x		
-87	c.-137C>G	+	x		
-31	c.-81A>G	+			x
-30	c.-80T>A	+	x		
-29	c.-79A>G	+			x
-28	c.-78A>G	+			x
cap+1	c.-50A>C	+		x	x
Initiation cd	c.2T>G	0			x
cd 5	c.17_18delCT	0	x	x	
cd 6	c.20delA	0	x		
Cd 8	c.25_26delAA	0	x	x	
Cd 8/9	c.27_28insG	0	x	x	x
Cd 15	c.47G>A	0	x		
Cd 15	c.48G>A	0		x	x
Cd 16	c.51delC	0		x	
Cd 17	c.52A>T	0			x
Cd 22	c.68_74delAAGGTG	0		x	
Cd 26 HbE	c.79G>A	-			x
Cd 27	c.82G>T	+	x		
Cd 27/28	c.84_85insC	0			x
Cd 30	c.92G>C	0		x	
IVS 1.1	c.92G>A	0	x	x	
IVS 1.1	c.92+1G>T	0		x	x
IVS 1.5	c.92+5G>C	+	x	x	x
IVS 1.6	c.92+6T>C	+	x	x	
IVS 1.110	c.93-21G>A	+	x	x	
IVS 1-25	c.91-21_46del	0		x	
Cd 36/37	c.112delT	0		x	
Cd 39	c.118C>T	0	x	x	
Cd 41/42	c.124_126delTTCT	0		x	x
Cd 43	c.130G>T	0			x
Cd 44	c.135delC	0	x	x	
IVS 2.1	c.315+1G>A	0	x	x	x
IVS 2.654	c.316-146T>G	+			x
IVS 2.745	c.316-106C>G	+	x	x	
IVS 2.848	c.316-3C>A	+	x		
Cd 121	c.364G>T	0		x	

MED : population Méditerranéenne,

MO : population du Moyen Orient,

SEA : population du Sud Est Asiatique

ANNEXE 6

Tableau XVII : Caractéristiques cliniques et biologiques de la bêta-thalassémie

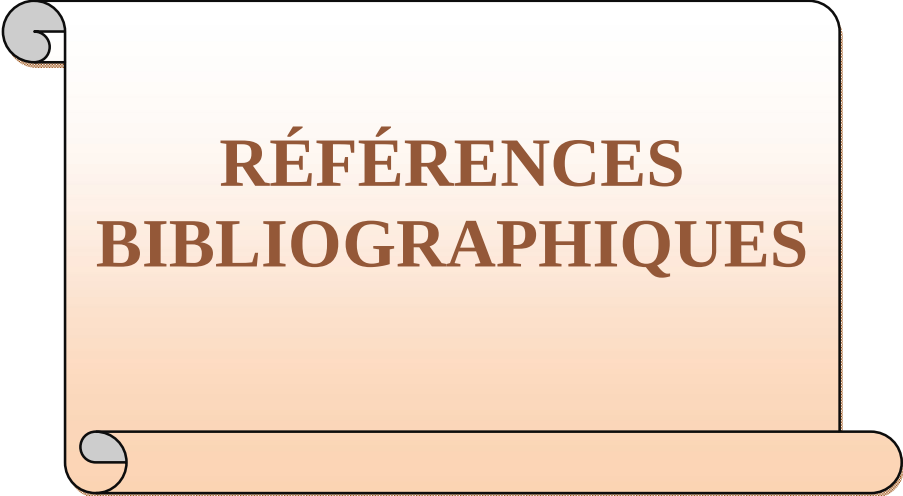
[2,13,14,25,42,49,52,55,85,86]

Statut génétique	Tableau clinique	Diagnostic Biologique										
		Numération Formule Sanguine			RET (G/l)	Frottis sanguin	Etude de l'hémoglobine					
		Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCM H (pg)			HbA (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	HbS (%)	HbC (%)	HbD (%)
β-thalassémie hétérozygote	Asymptomati que Discrète splénomégalie	N ou un peu	< 70	< 27		N ou peu	Cellules en cibles (+) Microcytose Hypochromi e	80-95	2-7	4-5***	--	--
β ⁺ - thalassémie homozygote	Pâleur Hépat splénomégalie Anomalie cranio-faciale typiques (Bosses des os du crâne, Faciès mongoloïde)	< 7	60-65	< 26		Peu ****	Cellules en cibles Microcytose Hypochrome Erythroblaste s Anisopoikilo cytose	35-68	30-60	2-5***	--	--
β ⁰ - thalassémie homozygote		< 7	60-65			Microcytose Hypochromie Erythroblaste s Anisopoikiloc ytose	0	98	3-7***	--	--	--
HbS/β ⁺ - thalassémie	Syndromes drépanocytair es majeurs (prise en charge dans les centres spécialisés)	9-12	(65- 95)		200 - 300	Drépanocytes (rares) Hématies en cibles Anisopoikiloc ytose Microcytose (++)	1-25	5-15	> 4	55-90	--	--
HbS/β ⁰ - thalassémie		7-11	(60- 80)			Cellules cibles Hypochromie Anisopoikiloc ytose Microcytose (++)	0	5-15	> 4	80-90	--	--
HbC/β ⁺ - thalassémie	Anémie Hémolytique chronique modérée	modér ée			--	Cellules en cibles (++) Microcytose	20-30	2-10	> 3***	--	60- 80	--
HbC/β ⁰ - thalassémie	Thalassémie intermédiaire	7-10			--	Cellules en cibles (++) Microcytose	0	2-10	> 3***	--	> 90	--
HbD/β ⁰ - thalassémie	Splénomégali e Anémie hémolytique chronique modérée					Cellules en cibles Anisocytose Hypochromie	0	> 10	> 10	--	--	--

↓ Diminue ↑ Augmente

*** : Hb A₂ Augmentée en dehors d'une carence martiale (ferritine +/- CRP normale).

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



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. **Cabrol D, Goffinet F.** Hémoglobinopathies. Protocoles cliniques en obstétrique. 3^e éd. 2009; 115-9.

- [2]. **Pierre Aubry.** Thalassémie Actualités 2014. Medecine Tropical. 2014; 5.
- [3]. **Aucourt J, Spas-Defasque E, Cotten A.** Hémoglobinopathies et autres anémies. Imagerie musculosquelettique: Pathologie générale. 2^e éd. 2013; 715-30.
- [4]. **Labie D, Elion J.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC - Hématologie. 2005;1(1):1-15.
- [5]. **Weathrall DJ, Clegg JB.** Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The thalassaemia syndromes. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science. 2001; 3-62.
- [6]. **Marinone G.** Problèmes anciens et acquisitions récentes sur une érythropathie congénitale singulière: la thalassémie. Bulletin de la société Vaudoise des sciences naturelles. 1959; 12.
- [7]. **Amrita Panja, Tapan K Ghosh, Anupam Basu.** Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health. 2012;1(1);39-46.
- [8]. **Bernadette Modell, Maren Khan, Mathew Darlinson, et al.** A national register for surveillance of inherited disorders: bêta-thalassemia in the United Kingdom. Bulletin of Word Health Organisation. 2001;79(11):1006-13.
- [9]. **Jacques Rochette.** Deux maladies génétiques: la drépanocytose et les thalassémies. Enquête en région parisienne. Revue européenne des migrations internationales. 1990;3:145-60.
- [10]. **Al-Riyami N, Al-Khaduri M, Daar S.** Pregnancy Outcomes in Women with Homozygous Beta-thalassemia: A single-centre experience from Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(3):e337-41.
- [11]. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de Santé (HAS). 2008.
- [12]. **Nicole Couprie.** Les hémoglobinopathies. Formation continue. Laboratoire Marcel Mérieux. 2000.
- [13]. **Isabelle Vinatier.** Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Les cahiers CERBA. 2^e éd. 2006; 28.
- [14]. **Couque N, M de Montalembert.** Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuille de Biologie. 2013;53(311):5-18.
- [15]. **François Loiseleur.** Exploration d'une hémoglobinopathie. Centre de compétence des maladies rares du globule rouge. 2012.
- [16]. **Lucile Jeanne.** Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. 2010;21(434):17-20.
- [17]. **Siguret V, Andreux J-P.** Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. Ann Biol Clin (Paris). 1997;55(2):103-12.

- [18]. **Belhadi K.** Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. Mémoire de magister en Biologie. 2011.
- [19]. **Robert de Girot.** Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. Journée de Biologie Clinique. 2012.
- [20]. **Stephens AD, Angastioniotis, Baysal E, et al.** ICSH recommendations for the measurement of hemoglobin A₂. Int Lab Hematol. 2011;34:1-13.
- [21]. **Stephens AD, Angastioniotis M, Baysal E, et al.** ICSH recommendations for the measurement of hemoglobin F. Int Lab Hematol. 2011.
- [22]. **HYDRAGEL 7 HEMOGLOBINE** Réf. 4106 & **HYDRAGEL 15 HEMOGLOBINE** Réf. 4126. Notice d'utilisation Sébia 2006; 10.
- [23]. **CAPILLARYS HEMOGLOBINE** Réf. 2007. Notice d'utilisation Sébia 2008; 18.
- [24]. **Alla Joutovsky, Joan Hadzi-Nesic, Michael A Nardi.** HPLC retention time as a diagnostic tool for the hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60000 samples in a clinical diagnostic laboratory. Clinical chemistry. 2004;50(10):1736-47.
- [25]. **Frédéric G, Micheline M. R, Neonato M. G.** Diagnostic biologique des pathologies de l'hémoglobine. Docstoc. 2010.
- [26]. **Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al.** EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. Eur J Hum Genet EJHG. 2014;1-12.
- [27]. **Antonia Amato, Piero C Giordano.** Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in Southern and Northern Europe: two examples. Blood review. 2009;1(1).
- [28]. **Dina N Greene, Amy L Pyle, et al.** Comparaison of Sébia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. Clinica Chimica Acta. 2012;413:1232-8.
- [29]. **Dina N Greene, Cecily P Vaughn, et al.** Advances in detection of hemoglobinopathies. Clinica Chimica Acta. 2015;439:50-7.
- [30]. **Philippe Joly, Corinne Pondarre, Cathérine Badens.** Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
- [31]. **Michael Steffes.** Glycohemoglobin in whole blood using Tosoh G7 HPLC. NHANES. 2007.
- [32]. **G7 HPLC Analyzer.** Notice d'utilisation Tosoh. 2011.
- [33]. **Nathalie Mario, Elisabeth Lasnier.** Les difficultés d'interprétations du dosage de l'hémoglobine A1c. Ann Biol Clin Québec. 2007;44(1):11-6.

- [34]. **Patricia Anguilar Martinez, Cathérine Badens, Nathalie Bonnelo-Palot, et al.** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Annal Biol Clin.* 2010;68(4):455-64.
- [35]. **Lin M, Jiao J-W, Zhan X-H, Zhan X-F, Pan M-C, Wang J-L, et al.** High Resolution Melting Analysis: A Rapid Screening and Typing Tool for Common β -Thalassemia Mutation in Chinese Population. *PloS One.* 2014;9(8):e102-243.
- [36]. **Thanet Prajantasen, Supan Fucharoen, Goonnapan Fucharon.** Hight resolution melting analytical platform for rapid prenatal and posnatal diagnostic of beta-thalassemia common among Southeast Asian population. *Clinica Chimica Acta.* 2015;441:56_62.
- [37]. **Sall A, Touré AO, Séné A, Diatta A, Diop S, et al.** Approche diagnostique par le phénotype de la bêta-thalassémie hétérozygote à Dakar. *Revue Cames Santé.* 2014;2(1):41-4.
- [38]. **Verma S, Gupta R, Kudesia M, Mathur A, Krishan G, Singh S.** Coexisting iron deficiency anemia and Beta-thalassemia trait: effect of iron therapy on red cell parameters and hemoglobin subtypes. *ISRN Hematol.* 2014;293-216.
- [39]. **Réné Caquet.** Hémoglobine (diagnostic des anémies). 250 examens de laboratoires. 11^e éd. 2010; 181-4.
- [40]. **Androulla Eleftheriou.** A propos de la thalassémie. *Fédération Internationale de la thalassémie.* 2007; 170.
- [41]. **Henry Wajcman, Laurent Kiger.** L'hémoglobine des micro-organismes à l'homme: un motif structural unique des fonctions multiples. *Comptes rendus biologie.* 2002;325(12):1159-74.
- [42]. **Henry Wajcman.** L'hémoglobine: structure et fonction. *EMC hematologie.* 2005;2:145-57.
- [43]. **Chabi Ilougbade O.T.Tatiana.** Hémoglobinoase C: étude de cohorte réalisée au laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'hôpital militaire Mohamed V- Rabat. 2014.
- [44]. **Gulbis B, Cotton F, Vertongen F.** Hémoglobines anormales rares. *Encyclopédie Médico-chirurgicale.* 2004.
- [45]. Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie? *AMETHER.* 2010;2(1):11.
- [46]. **Bedir Leila, Miloudi Radia.** Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'El-Oued. 2005.
- [47]. **Robert de Girot, Thuret I, Pondarré C.** La thalassémie chez l'enfant. 2013;12.
- [48]. **Nathalie Bonello-Palot, Cathérine Badens, et al.** Base moléculaire des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie. *Rev Med Genet Hum.* 2010;10.

- [49]. [Barbara J. Brain](#). Haemoglobinopathy Diagnosis. 2^e éd. 2006.
- [50]. **Amel Haj Khelil, Sabri Denden, Nadia Leban, Houria Daima, et al.** Hémoglobinopathies in North Africa. 2010;34(1):1-23.
- [51]. **Anta Mbodji**. Identification des facteurs de risque de complications maternelles et fœtales chez des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur: a propos de 198 cas. 2013.
- [52]. **Pierre Aubry**. Hémoglobinose actualités 2014. Medecine Tropicale. 2014.
- [53]. **Whipple GH, Bradford WL**. Mediterranean disease-« thalassemia » (erythroblastic anemia of Cooley): associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. J Pediatr. 1936;279-311.
- [54]. **Thuret I**. Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. Transfusion Clinique et Biologique. 2014;21:143-9.
- [55]. La bêta-thalassémie. Encyclopédie orphanet grand public. 2008;16.
- [56]. **Haddad A, Tyan P, Radwan A, Mallat N, Taher A**. β -Thalassemia Intermedia: A Bird's-Eye View. Turk J Haematol. 2014;31(1):5-16.
- [57]. **Diop M**. Diagnostic biologique des anémies dans la population sénégalaise: cas des anémies microcytaires hypochromes. 2002.
- [58]. **Perrimond H**. Bêta-thalassémie, manifestations cliniques. Journée « Drépanocytose et bêta-thalassémie ».Bull Soc Patho Exot. 2000.
- [59]. [Pearson, Howard A](#). Abnormalities of hemoglobin structure and fonction. Rudolph's Pediatrics, twenty-first edition. 2003.
- [60]. **Ashtiani MTH, Monajemzadeh M, et al**. Prevalence of haemoglobinopathies in 34 030 healthy adults in Tehran, Iran. J Clin Pathol. 2009;924-5.
- [61]. **Salah Mohamed EL Sayed, Ashraf Abou Taleb, Hany Salah Mahmoud, et al**. Percutaneous excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta-thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia. Medical Hypotheses. 2014;83:238-46.
- [62]. **Isabelle Thuret**. Prise en charge des bêta-thalassémies. La revue du praticien. 2014;64:1132-7.
- [63]. **Alami R, Nafidi S, Elian J, Labie D**. Prévalence des hémoglobines anormales chez les adultes sains marocains. Revue marocaine de médecine et santé. 2007;24:41.
- [64]. **Hamamy HA, Al-Allawi NAS**. Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries. J Community Genet. 2013;4(2):147-67.
- [65]. **Friedman MJ**. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. Proc Nat Acad sci USA. 1978;75(4):1994-7.

- [66]. **Paul M Arguin, Kathrine R Tan.** Malaria. Infectious Diseases Related To travel.CDC. 2014.
- [67]. **Tyan PI, Radwan AH, Eid A, Haddad AG, Wehbe D, Taher AT.** Novel Approach to Reactive Oxygen Species in Nontransfusion-Dependent Thalassemia. *BioMed Res Int.* 2014;350-432.
- [68]. **Mauchumi Saikia Pathak, Monalisha Saikia Borah, Dulal Kalita.** Haemoglobin S Interaction with beta-thalassaemia- A Case Report from Assam, India. *Journal of clinical and diagnostic research.* 2014;8(9):15-6.
- [69]. **Lionnet F, Stankovic K, Girot R.** Drépanocytose de l'adulte, EMC-Hématologie. 2009.
- [70]. **Rees D, Williams TN, Gladwin MT.** Sick-cell disease. *Lancet.* 2010;376:2018-49.
- [71]. **Lionnet F, Stankovic K, Girot R.** Drépanocytose de l'adulte, EMC-Hématologie. 2006;20.
- [72]. **Nagara M, Albat-suviet C, Simeon D, Fontvielle F, Faucher G.** L'hémoglobinosé C homozygote: A propos d'un cas de découverte fortuite. *EMC-Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2009;24:210-6.
- [73]. **Christian B.** Maladie de VAQUEZ. Service d'Hématologie - Hôpital Bretonneau – CHU TOURS. 2008.
- [74]. **Raouf Hafsia, Marrakchi Olfa, Naouel Ben Salah, et al.** L'hémoglobinosé C β : A propos de 16 cas Tunisiens. *La Tunisie médicale.* 2007;85(3):209-201.
- [75]. **Bordbar MR, Silavizadeh S, Haghpanah S, Kamfiroozi R, Bardestani M, Karimi M.** Hydroxyurea Treatment in Transfusion-Dependent β -Thalassemia Patients. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(6):e18028.
- [76]. **Atefi A, Binesh F, Hashemi A, Atefi A, Aminorroaya M.** Seroprevalence of herpes simplex 1, 2 IgG antibodies in patients with beta-thalassemia in a major tertiary care hospital located in Yazd, Iran. *Iran J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;4(2):64-7.
- [77]. **Dhawan HK, Kumawat V, Marwaha N, Sharma RR, Sachdev S, Bansal D, et al.** Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(2):84-8.
- [78]. **Bhat KG, Periasamy PK.** Effect of long-term transfusion therapy on the glycometabolic status and pancreatic Beta cell function in patients with Beta thalassemia major. *J Fam Med Prim Care.* 2014;3(2):119-23.
- [79]. **Ruivard M.** Les chélateurs de fer: quand et comment les utiliser chez l'adultes? *Revue de médecine interne.* 2013;34:32-8.
- [80]. **Cassinerio E, Orofino N, Duca L, et al.** Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: An alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2014;53:164-7.

- [81]. **Dudley J. Pennell, Vasili Berdoukas, Markissia Karagiorga, Vasili Ladis et al.** Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 107(9):3738-44.
- [82]. **Philippe Leboulch, et al.** Bêta-thalassémie: première en thérapie génique. *Revue francophone des laboratoires*. 2010;(467).
- [83]. Analyse de l'expérience française sur la thalassémie. CRDT (centre de référence des thalassémies). 2012.
- [84]. **Philip J, Jain N.** Resolution of alloimmunization and refractory autoimmune hemolytic anemia in a multi-transfused beta-thalassemia major patient. *Asian J Transfus Sci*. 2014;8(2):128-30.
- [85]. Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. OMS 2011; Aide mémoire N° 308.
- [86]. **De Montalembert M.** Syndrome thalassémique. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2006;8.



RÉSUMÉ

Titre : La Bêta-Thalassémie : Etude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) – Rabat.

Auteur : Ramatou YACOUBA

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Mots-Clés : Hémoglobinopathie-Bêta Thalassémie- Etude de l'Hémoglobine-Diagnostic.

Introduction

Hémoglobinopathie héréditaire, la bêta-thalassémie est une maladie monogénique avec une répartition mondiale très hétérogène.

L'objectif de ce travail est de rapporter les cas de bêta-thalassémie colligés au cours de ces douze (12) dernières années au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV et de discuter leur profil clinique et biologique comparativement aux données de la littérature.

Matériels et méthodes

C'est une étude rétrospective descriptive, portant sur 73 cas de bêta-thalassémie. Une fiche d'exploitation est renseignée (données démographiques, renseignements cliniques, résultats des explorations biologiques). L'étude de l'Hémoglobine a inclus des explorations phénotypiques (électrophorèse de l'Hb aux pH acide et alcalin, CLHP, bilan martial, hémogramme) et génotypiques quand cela était possible.

Résultats

Le sex-ratio est de 0,92. L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 3 et 87 ans, l'âge moyen est de $33,4 \pm 22$ ans. Les régions de « Rabat-Salé-Zemmour-Zaër » et du Nord du Maroc semblent les plus touchées.

Les anomalies biologiques, le syndrome anémique et la splénomégalie sont fréquents.

L'étude du frottis sanguin révèle une anisopoïkilocytose, des hématies en cible, une hypochromie, une pseudo-polyglobulie. Sur les 73 sujets inclus dans l'étude, nous avons identifié des hétérozygotes (82%), des homozygotes (4%), des hétérozygotes composites (14%) dont 3% étaient S/ β -thalassémie, 7% C/ β -thalassémie et 4% D/ β -thalassémie.

Discussion et Conclusion

Les résultats de la présente étude concordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature. Des mesures collectives, notamment l'identification des porteurs sains, le conseil génétique et le diagnostic prénatal sont nécessaires pour prévenir ce groupe de pathologies héréditaires.

ABSTRACT

Title: Beta-thalassemia: Study of a cohort of cases gathered at the Laboratory of Biochemistry and Toxicology, at the Mohamed V Military Hospital-Rabat

Author: Ramatou YACOUBA

Reportor: Pr. Zohra OUZZIF

Key words: Hemoglobinopathy- Beta thalassemia-Hemoglobin study-Diagnostic.

Introduction

Beta-thalassemia, a hereditary hemoglobinopathy, is a monogenic disease with a highly heterogeneous global distribution.

The objective of this study is to report cases of beta-thalassemia collected during the last twelve (12) years at the Laboratory of Biochemistry and Toxicology HMIMV and discuss their clinical and biological profile comparatively to data literature.

Materials and methods

This is a descriptive retrospective study of 73 cases of beta-thalassemia. An exploratory form contains (demographic data, clinical information, results of biological explorations). The study of hemoglobin included phenotypic investigations (Hb electrophoresis at acidic and alkaline pH, HPLC, iron status, complete blood count) and genotypic when possible.

Results

The sex ratio is 0,92. Patient age at diagnosis varies between 3 and 87 years, the average age is $33,4 \pm 22$ years. "Rabat-Salé-Zemmour-Zaër" and the North of Morocco seem to be most affected regions.

Biological abnormalities, anemia and splenomegaly are frequent.

The study of blood film /peripheral blood smear reveals anisopoikilocytosis, codocytes /target cells, hypochromia, pseudopolycythaemia. Of the 73 subjects included in the study, we identified heterozygous (82%), homozygous (4%), compound heterozygotes (14%) of which 3% were S/ β -thalassemia, 7% C/ β -thalassemia and 4% D/ β -thalassemia.

Discussion and Conclusion

The results of this study are consistent, in most cases with literature data. Collective actions, including the identification of asymptomatic carriers, genetic counseling and prenatal diagnosis are needed to prevent this group of hereditary diseases.

ملخص

العنوان: ثلاثيميا بيتا: دراسة تعرض (دراسة أتراب) لحالات تم جمعها في مختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط.

المؤلف: راماتو ياكوبا

المقرر: أ.ذ. زهرة أوزيف

الكلمات المفتاح: أمراض الهيموغلوبين - ثلاثيميا بيتا - دراسة الهيموغلوبين - التشخيص.

المقدمة

مرض الهيموغلوبين الوراثي - ثلاثيميا بيتا - هو مرض أحادي الجين ذو توزيع عالمي غير متجانس جدا. هدف هذه الدراسة هو الإبلاغ عن حالات ال ثلاثيميا بيتا التي تم جمعها خلال السنوات الاثني عشر (12) الأخيرة بمختبر الكيمياء الحيوية وعلم السموم بمستشفى محمد الخامس العسكري، ومناقشة ملامحها السريرية والبيولوجية بالمقارنة مع معطيات المراجع.

المواد والأساليب

يتعلق الأمر بدراسة وصفية بأثر رجعي أجريت على 73 حالة ثلاثيميا بيتا. تم تعبئة استمارة (معطيات ديمغرافية، معلومات سريرية، نتائج الاستكشافات البيولوجية). وشملت دراسة الهيموغلوبين كلاً من التحقيقات المظهرية (الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين في الحمضية والقلوية، CHLP، توازن الحديد، العد الدموي الشامل) والجينية إذا كان ذلك ممكناً.

النتائج

نسبة الجنس تساوي 0,92. أعمار المرضى عند التشخيص يتراوح بين 3 و 87 عاماً، متوسط العمر يساوي 22 ± 33.4 عاماً. يبدو أن مناطق "الرباط - سلا - زمور - زعير" وشمال المغرب هي الأكثر تضرراً. كما لوحظ شيوع الاختلالات البيولوجية، وفقر الدم وتضخم الطحال. دراسة مسح الدم كشفت عن وجود ال anisopoikilocytose وخلايا الدم الحمراء في الهدف ونقص التلون وشبه كثرة كريات الدم الحمراء. بين ال 73 شخصاً المدرجين في الدراسة، حددنا 82% من الجينات المتخالفة، 4% من الجينات المتماثلة، 14% من الجينات المتخالفة المركبة. هذه الأخيرة كان 3% منها β / S-الثلاثيميا، 7% منها β / C-الثلاثيميا و 4% منها β / D-الثلاثيميا.

مناقشة وخاتمة

تتفق نتائج هذه الدراسة في معظم الحالات مع بيانات المراجع. وهناك حاجة إلى العمل الجماعي، بما في ذلك تحديد الحاملين الصحيين، وتقديم النصائح الوراثية وكذلك التشخيص قبل الولادة من أجل الوقاية من هذه المجموعة من الاضطرابات الوراثية.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياضة -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
والحمد لله رب العالمين

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط -
كلية الطب والصيدلة - الرباط -

أطروحة رقم: 18

سنة: 2015

بيتا تلاسيميا: دراسة الحالة التي تم جمعها في مختبر الكيمياء الحيوية
وعلم السموم من المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس - الرباط
أطروحة

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: يكوبا إساكا رماتو

المزادة في: 25 نوفمبر 1989 بنيامي (النيجر)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أمراض الخضاب الدموي - بيتا تلاسيميا - دراسة
الخضاب الدموي - تشخيص

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد العياشي الغرباوي

أستاذ الكيمياء الحيوية

مشرفة

السيدة زهور أوزيف

أستاذة الكيمياء الحيوية

خالد النيبني

أستاذ الطب الباطني

أعضاء

عبد القادر بلمكي

أستاذ مبحث الدم

السيدة نزهة ديني

أستاذة طب الأطفال