



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V – Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie

RABAT



Année : 2022

N° : MS38/22

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en

« **Analyses Biologiques Médicales** »

Intitulé

PROFILS PATHOLOGIQUES ERYTHROCYTAIRES CONSTITUTIONNELLES

Présenté par :

Dr. YOUSRA EL AISSAOUI

Sous la direction de :

Professeur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Laboratoire Central d'Hématologie CHU Rabat

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail et ma grande gratitude

*A tous celui qui a sacrifié pour m'offrir les conditions propices à ma
réussite :*

*A ma mère, à qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a
prodigué ; avec tous les moyens et aux prix de tous les sacrifices
qu'elle a consenti à mon égard, pour le sens du devoir qu'elle m'a
enseigné depuis mon enfance.*

*A l'âme de mon père, J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il
apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part
d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le
tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !*

*A ma très chère sœur Salima et mon très cher frère Omar,
en témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent.*

*A mon fils Yasser, tous les mots du monde ne peuvent exprimer mon
amour et mon affection pour toi, je souhaite seulement te donner la
meilleure éducation sur la base de bonnes mœurs et faire de toi un
homme prospère, sage et avisé. Que le bon Dieu m'aide et m'assiste !*

REMERCIEMENTS

NOTRE MAITRE ET ENCADRANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR

AZLARAB MASRAR PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE

BIOLOGIQUE

Vous avez eu la gentillesse de nous confier ce travail très intéressant et de nous guider à chaque étape de sa réalisation. Malgré vos obligations professionnelles, vous nous réservez toujours le meilleur accueil. Vos encouragements inlassables, votre bienveillance, votre bienveillance méritent toute l'admiration. Nous profitons de cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude et vous témoigner notre respect.

A NOTRE MAITRE
MADAME LE PROFESSEUR
SOUAD BENKIRANE PROFESSEUR
D'HEMATOLOGIEBIOLOGIQUE

En votre honneur, nous dirigeons nos services. Nous sommes très impressionnés par votre sérieux, votre compétence et votre sens des responsabilités. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est l'endroit où nous vous montrons notre Merci profond.

A TOUS NOS MAITRES

Avec courage, attention et compréhension, ils nous ont guidés vers les connaissances nécessaires à l'exercice de notre profession, et nous espérons être dignes de leur confiance et à la hauteur de leurs attentes. Veuillez accepter ici nos expressions de dévouement, de gratitude et d'admiration

ABREVIATIONS

AFSC: Hémoglobines A, F, S et C

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CHUIS : Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina

EDTA : Éthylène diamine tétra acétique

Fl: Femtolitre

FS : Frottis sanguin

G6PD :glucose-6-phosphate déshydrogénase

G/dl: Gramme/Deciliter

G/L: Giga/Litre

GR : Globule Rouge

Hb : Hémoglobine

Hb A2: Hémoglobine A2

Hb A1c : Hémoglobine Glyquée A1C

HbP: Hémoglobinopathies

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

α : Alpha

β : Bêta

γ : Gamma

δ : Delta

ϵ :Epsilon

MGG: May Grünwald Giemsa

NFS : Numération formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PG : picogramme

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SMG : Splénomégalie

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

VGM : Volume globulaire moyen

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des cas selon le taux d'Hb.	14
Tableau 2 : Classification générale selon le VGM et la CCMH.	15
Tableau 3 : Normes de l'hémoglobine en fonction de l'âge [2]	22
Tableau 4 : Classification des α -thalassémies délétionnelles.....	30
Tableau 5 : Classification des Beta-thalassémiques	32
Tableau 6 : présente les caractéristiques biologiques des principaux syndromes drépanocytaires [15]	36
Tableau 7 : comparaison des deux phénotypes d'hémoglobinose E	39
Tableau 8 : Classification OMS des variants enzymatiques de la G6PD en 5 classes	48
Tableau 9 : Répartition des cas d'hémoglobinopathies selon le sexe dans la littérature.....	59
Tableau 10 : Résultats des différentes séries concernant l'âge du diagnostic des HbP.....	60
Tableau 11 : Répartition des cas d'HbP en fonction de l'étiologie dans la littérature	61
Tableau 12 : Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans la littérature	63
Tableau 13 : comparaison des paramètres hématologiques chez les patients homozygotes S/S.	64
Tableau 14 : Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature	66
Tableau 15 : Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries de la littérature.....	67
Tableau 16 : Résultats de l'ELP de l'Hb des hétérozygotes composites S/C dans la littérature	68
Tableau 17 : Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature	72
Tableau 18 : Résultats de l'ELP de l'Hb des porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature.....	73

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Automate Sysmex SP-1000i du Laboratoire Central d'Hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat.	7
Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.	12
Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge.	13
Figure 4 : L'érythropoïèse.	24
Figure 5 : GR vue de profil et de face	26
Figure 6 : Structure de l'hémoglobine.	26
Figure 7 : Schéma de la structure interne du globule rouge	27
Figure 8 : Familles des gènes globine et leurs gènes régulateurs	28
Figure 9 : Aspect en balle de golf des hématies après coloration au bleu de crésyl, classiquement observé dans l'hémoglobinose H.	31
Figure 10 : Physiopathologie de la vaso-occlusion dans la drépanocytose	33
Figure 11 : A) Sphérocytes (déficit en bande 3), B) elliptocytose simple, C) stomatocytes, D) pyropoïkilocytose héréditaire.	42
Figure 12 : Canaux ioniques impliqués dans les stomatocytoses héréditaires à cellules déshydratées.	44
Figure 13 : Schéma montrant la déformabilité de la membrane du globule rouge formant les spicules	46
Figure 14 : Physiopathologie des enzymopathies du globule rouge	50
Figure 15 : Pâleur conjonctivo-palmaire	51
Figure 16 : Etiologies de l'anémie de l'enfant.	57

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES.....	3
I. MATERIELS.....	4
II. METHODES	5
1. PHASEPRE-ANALYTIQUE.....	5
2. PHASE ANALYTIQUE	5
Hémogramme:.....	5
2.2. Frottis sanguin	6
Électrophorèse de l'hémoglobine.....	8
Dosage enzymatique.....	8
Résistance osmotique globulaire.....	9
RESULTATS.....	11
I. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	12
II. REPARTITION DES PATIENTS SELON LES TRANCHES D'AGE	13
III. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'HEMOGLOBINE	13
IV. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES CONSTANTES ERYTHROCYTAIRES.....	15
V. RESULTATS EN FONCTION DES ANOMALIES ERYTHROCYTAIRES SUR FROTTIS SANGUINS :	
16	
VI. RESULTATS EN FONCTION DE L'ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE.....	17
VII. RESULTATS EN FONCTION DE DOSAGE ENZYMATIQUE.....	19
VIII. RESULTAT EN FONCTION DE LA RESISTANCE OSMOTIQUE GLOBULAIRE.....	19
DISCUSSION	21
I. REVUE DE LA LITTERATURE	22
1. Définition de l'anémie.....	22
2. Physiologie de l'érythropoïèse	23
3. Morphologie du globule rouge	25

4. Physiopathologie des maladies constitutionnelles du globule rouge.....	27
Hémoglobinopathies.....	27
Syndromes thalassémiques	27
Hémoglobinoses	33
Anomalies de la membrane érythrocytaire	40
Anomalies du cytosquelette	40
Troubles de l'hydratation du globule rouge	43
Neuroacanthocytose.....	44
Enzymopathies érythrocytaires	46
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	46
Déficit en pyruvate-kinase	48
5. DIAGNOSTIC DE L'ANEMIE	50
Circonstances de découverte.....	50
6. La démarche diagnostic.....	52
Etude clinique	52
7. Etude biologique	54
II. DISCUSSION DES RESULTATS	58
1. Discussion des hémoglobinopathies	58
2. Discussion des déficits enzymatiques:	74
3. Discussion des anomalies de la membrane érythrocytaire	74
CONCLUSION.....	76
RESUME	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82

INTRODUCTION

Les pathologies érythrocytaires sont des affections constitutionnelles qui peuvent être regroupées en trois grandes classes : les hémoglobinopathies, les anomalies de membrane érythrocytaire et les déficits enzymatiques. Ainsi il en résulte une fragilité pathologique de l'hématie à l'origine des manifestations hémolytique et du syndrome anémique.

Ces pathologies, sous leurs formes majeures, peuvent être sévères avec une prise en charge lourde et impact psycho-social non négligeable sur les patients et leurs familles. Considérées comme des maladies rares, elles sont encore incomplètement connues des professionnels de santé. Cette méconnaissance est source d'errance diagnostique, retardant ainsi leur prise en charge et par conséquent une morbi-mortalité élevée chez ces patients.

Des données épidémiologiques sur les hémoglobinopathies publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2008 révèlent que : Plus de 330 000 cas d'hémoglobinopathies naissent chaque année (83% des cas de drépanocytose, 17% des cas de thalassémie). Environ 3,4 % des décès d'enfants de moins de 5 ans sont dus à des anomalies de l'hémoglobine. À l'échelle mondiale, environ 7 % des femmes enceintes sont porteuses d'une forme de thalassémie et 1 % des couples sont à risque.

Quant aux anomalies de la membrane érythrocytaire et aux déficits enzymatiques, les données épidémiologiques sont rarement collectées. Les rares données retrouvées montrent une incidence estimée de la sphérocytose comprise entre 1 sur 2000 et 1 sur 5000 dans le nord-est de l'Europe, alors que pour l'élliptocytose l'incidence est parfois de 1/100 naissances dans certaines régions d'Afrique. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est probablement la maladie liée à des mutations la plus répandue dans le monde : Il concerne plus de 400 millions de personnes dans le monde [1].

Ce travail est une étude rétro-prospective à propos d'une série de patients diagnostiqués porteurs de pathologies érythrocytaires constitutionnelles, suivis au Centre Hospitalo-universitaire Ibn Sina (CHUIS) de Rabat, étalée sur une durée de 2 ans allant du 01/01/2020 jusqu'à 01/01/2022. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la survenue de ces pathologies chez la population marocaine en exposant leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques, et en étudiant leur degré de sévérité.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de cas de constitution anormale de globules rouges chez des patients ayant bénéficié d'un bilan d'anémie, ayant fait face à des signes cliniques suspects, à un bilan d'anémie de routine, ou ayant subi une anémie du 1er janvier 2020 à 2022. Au 1er janvier, une enquête à domicile de 2 ans a été menée autour d'un cas index au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina. La fiche de procédure, dûment complétée par le clinicien et complétée par le laboratoire, contient les informations suivantes :

- Les caractéristiques épidémiologiques : nom, prénom, âge,
 - Les caractéristiques cliniques concernant l'anémie.
 - Antécédents personnels et familiaux.

Les dosages et tests hématologiques effectués :

- Hémogramme avec réalisation du frottis sanguin
- Electrophorèse d'hémoglobine par la technique d'HPLC.
- Dosage enzymatique de l'activité de la G6PD
- Etude de la résistance osmotique globulaire.

II. METHODES

1. PHASE PRE-ANALYTIQUE

Prélèvement :

Le prélèvement s'est fait sur sang veineux, sur tube sous vide, sous anticoagulant permettant une meilleure conservation des cellules.

L'anticoagulant utilisé est : EDTA (ou Ethylène Diamine Tétra Acétique acide). C'est un complexon de Ca^{2+} .

Frottis sanguin : Les étalements sur lame ont été réalisés le plus rapidement possible après le prélèvement.

Il est possible de prélever du sang capillaire, en général au bout du doigt.

2. PHASE ANALYTIQUE

Hémogramme:

L'hémogramme appelé numération formule sanguine (NFS) est l'examen biologique le plus prescrit, toutes pathologies confondues. Il donne des informations sur les cellules sanguines qui contribuent au maintien de l'intégrité de l'organisme : oxygénation des tissus, défense de l'organisme contre les agents pathogènes, prévention du risque hémorragique. Ainsi il nous fournit des informations sur la présence d'anémie, sa profondeur et la vitesse d'installation. Il s'agit d'un test clé qui donne des informations utiles en cas de suspicion d'anomalies de l'hémoglobine. Il s'agit d'un examen biologique automatisé qui correspond à l'analyse qualitative et quantitative des cellules sanguines (numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes), à la mesure et/ou au calcul des paramètres des globules rouges et des taux de réticulocytes. Ces paramètres principaux sont l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), le volume corpusculaire moyen (MCV), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC).

Au laboratoire Central d'Hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat, l'hémogramme est réalisé dans les automates de la série XN9000 de Sysmex. Cet automate permet l'analyse quantitative,

l'identification, l'analyse des taux et le marquage de composants tangibles du sang et des liquides de ponction (érythrocytes, leucocytes, plaquettes et autres cellules) par l'impédance électrique, la diffraction optique et fluorescence de faisceau laser et la liaison par colorant.

Critères de reconnaissance

- Variation Impédance : Volume ou taille cellulaire. Principe Counter pour le volume ou mesure optique pour la taille
- Diffraction lumineuse : taille cellulaire et granularité
- Diffraction de la lumière par la cellule (différents angles)
- Cytochimie sélective : Coloration d'un élément de la cellule, par simple affinité (granulations éosinophiles) ou par activité enzymatique chromogène sélective (peroxydase)
- Conductivité : opacité
- Structure de la cellule par une conduction courant haute fréquence
- Cytolyse : Lyse sélective de populations.

Les instruments Sysmex offrent différents principes et technologies pour la mesure des plaquettes : PLT-I par impédance, et dans certains cas, PLT-O optique ou PLT-F par fluorescence.

2.2. Frottis sanguin :

Avec tout le progrès et le perfectionnement des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin reste incontournable lorsque les données des appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales ou en cas de demande de confirmation.

Le frottis sanguin peut être confectionné manuellement ou mécaniquement à l'aide d'appareils automatiques et semi-automatiques.

Le SP-1000i est un produit intégré éprouvé de préparation et de coloration de lames de troisième génération développé, fabriqué et pris en charge par Sysmex Cet automate élimine un processus manuel à risque élevé grâce à un processus sûr, reproductible et de haute qualité, fournit un temps d'exécution rapide (120 échantillons par heure) et produisant

des frottis codés et qui pouvant être traités rapidement par les systèmes de microscope numérique automatisé appelé Cellavision.

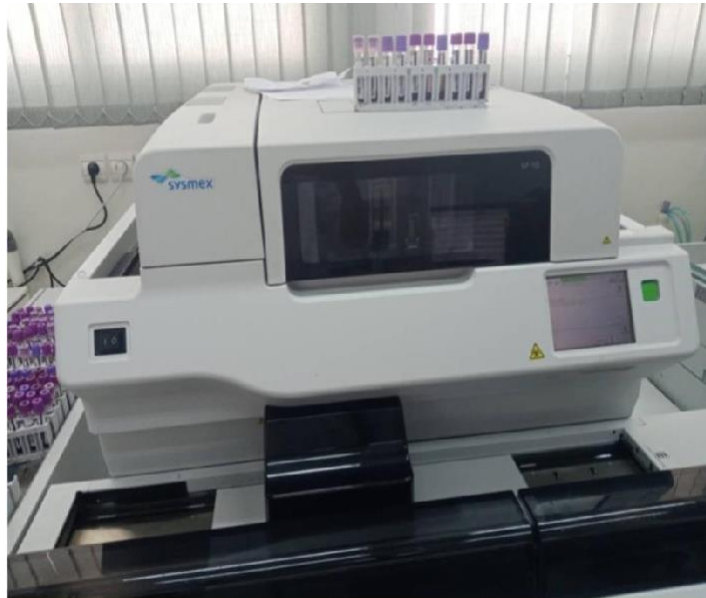


Figure 1 : Automate Sysmex SP-1000i au Laboratoire Central d'Hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat.

Le Laboratoire Central d'Hématologie du CHU Ibn Sina à Rabat utilise un équipement de coloration semi-automatique RAL Stainer pour produire des lames standardisées de haute qualité, il s'agit d'un système de coloration automatisé compact, simple et intelligent pour la coloration complète des cellules sanguines en combinaison avec le réactif de coloration sans méthanol: MCDH (Microstain Detection in Hematology).

Électrophorèse de l'hémoglobine :

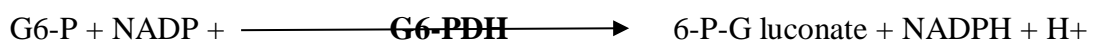
Notre laboratoire utilise la technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur colonne d'échange ionique, l'analyseur utilisé est l'automate ADAMS HA-8180T ARKRAY. Cette méthode

sépare les fractions d'hémoglobine sur la base de la différence de charge entre l'HbA1c et les autres hémoglobines (HbA1a et HbA1b). L'existence de l'un des variants précités affecte la charge ionique de la molécule d'hémoglobine provoquant des interférences avec cette méthode, en fonction de la façon avec laquelle les variants d'Hb se sont éluées de l'HbA. Automatisée et adaptée à de grandes séries, l'HPLC est aujourd'hui considérée par de nombreux laboratoires comme la méthode de choix pour quantifier les différentes fractions d'Hb normales et anormales. C'est déjà la technique de référence pour le dosage de l'Hb glyquée dans le diabète. Elle pourrait être amenée à remplacer les techniques électrophorétiques dans le dépistage des Hb anormales fréquentes. Calibrée pour les fractions HbA2 et HbF, elle est d'une excellente précision pour leur dosage. L'identification présomptive des variants les plus courants (HbS, HbC) est faite par leur temps d'élution à l'intérieur de « fenêtres » définies par le constructeur.

Dosage enzymatique :

Pour détecter un déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), notre laboratoire utilise G6-PDH Méthode cinétique U. V. Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Glucose-6-phosphate déshydrogénase dans le sérum humain, le plasma ou les érythrocytes.

Le schéma de la réaction (méthode de Beutler et al.) est le suivant :



L'augmentation de la concentration en NADPH mesurée à 340 nm est proportionnelle à l'activité G-6-PDH dans le spécimen.

Pour calculer l'activité de la G6-EUH on utilise la formule suivante :

Résultats en unités pour 1012 Erythrocytes

UI/1012Erythrocytes= (Absorbance/min x 50 000) / nombre d'érythrocytes en 1012/Litre

Exemple : si Absorbance/min = 0,030 et nombre d'érythrocytes = 4,2 . 1012/L,

$$\text{UI/ Tera Erythrocyte} = \frac{0,30 * 50000}{4,2} = 357$$

La valeur normale en G6PD est comprise entre 290-411 UI/Téra d'érythrocytes.

Résistance osmotique globulaire :

Notre laboratoire utilise le semi-automate Osmocells SD Medical, couplé au kit Membrane/Électrode afin de réaliser les tests de détermination de la fragilité osmotique membranaire (appelés également tests de résistance globulaire osmotique). Ce test consiste à déterminer in vitro, la résistance membranaire des globules rouges à l'hémolyse (libération du contenu infra-cellulaire) dans une solution d'eau stérile (milieu hypotonique de référence), par analyses quantitatives.

Interprétation : le test de fragilité osmotique permet de déterminer les seuils d'hémolyse initiale, maximale et finale par l'interprétation des courbes de transmittance/conductance afin d'aider à la détection des anomalies liées à la membrane des globules rouges (comme la sphérocytose Hériditaire ou maladie de Minkowsky-Chauffard et la Drépanocytose)

Principe du test : le test réalisé avec Osmocells est basé sur la technique manuelle du Test de fragilité osmotique (dit Test de Dacie). Il consiste à introduire, à l'intérieur de la membrane (OS- MEMB-20), un micro-volume de sang total humain extrait d'un tube EDTA et dilué au 40ème dans une solution isotonique de NaCl 9g/L (ex : sérum physiologique). Après avoir été positionné sur le bras d'Osmocells, le porte-échantillon de la membrane est plongé dans un bêcher de 90 mL d'eau stérile. Osmocells détermine la résistance osmotique des hématies lors de la diminution progressive de la concentration saline de l'échantillon contenant les globules rouges, en mesurant la transmission optique d'un faisceau laser infrarouge et en mesurant la conductance du milieu liquide à l'aide de l'électrode de mesure (OS-ELEC-20). La membrane

autorise le passage des ions qui diffusent dans l'eau stérile. Les sels, en diffusant, participent à la diminution progressive de l'équilibre isotonique de l'échantillon, ce qui a pour effet de modifier la pression osmotique du milieu. Une pompe à dépression est alors constituée, provoquant le gonflement des hématies jusqu'à ouverture de leurs pores. L'hémoglobine libérée diffuse dans le milieu extracellulaire tout en restant prisonnière à l'intérieur de l'enceinte d'échantillon. Au fur et à mesure que l'hémolyse s'effectue, l'indice de réfraction des hématies décroît, entraînant une augmentation de la transmission de lumière consécutive.

Les valeurs attendues du couple Osmocolls/Kit Membrane-Electrode pour déterminer la fragilité osmotique ainsi que les performances attendues doivent être vérifiées et définies par chaque laboratoire dans ses conditions exactes de travail.

L'intervalle de référence dans notre laboratoire : Hémolyse initiale : (4,5 - 5 g/L) Hémolyse totale (2,5-3,5g/L)

RESULTATS

Pendant la période de l'étude 164 patients répondaient aux critères d'inclusions. Le diagnostic de pathologies constitutionnelles du globule rouge a été posé chez 63 d'entre eux, soit une incidence de 38,41 %.

I. Répartition des patients selon le sexe:

58,4 % (n = 37) des patients de notre étude était de sexe masculin contre 41,5 % (n = 26) pour le sexe féminin. Sexe ration H/F =1,4

Les résultats sont représentés dans la figure 2 :

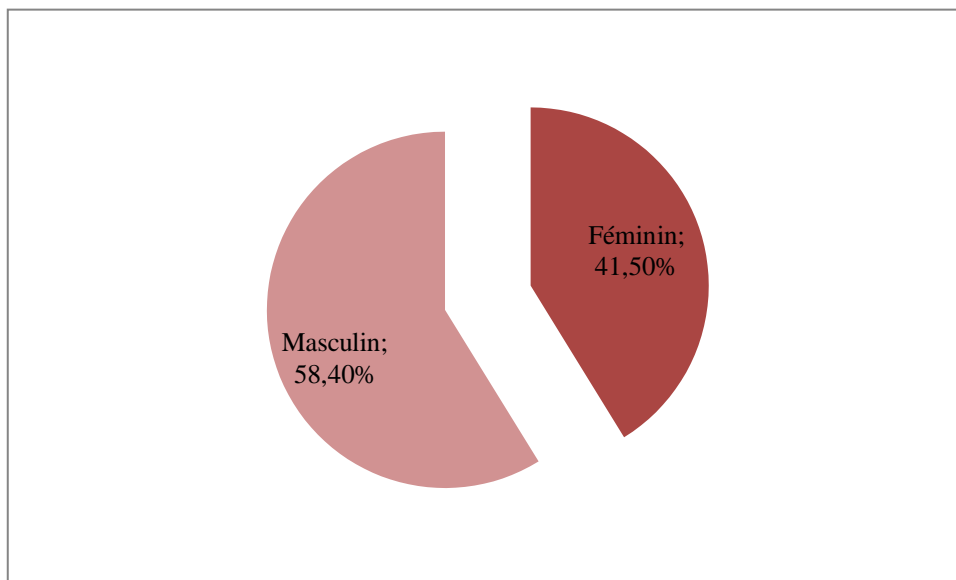


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

II. Répartition des patients selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 16,6 ans, avec des extrêmes allant de 6 mois à 72 ans.

La tranche la plus représentée était celle comprise entre 15 et 69 avec un taux à 38%, suivie par celle comprise entre 2 et 6 ans avec un taux à 33,3 %. Le reste des résultats est illustré par la figure 3.

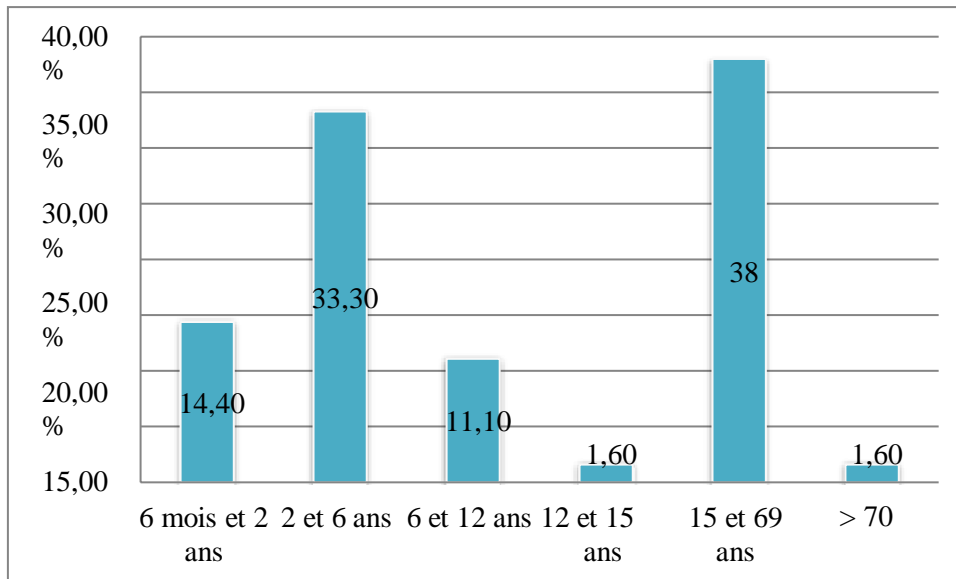


Figure 3 : Répartition des patients en fonction de leur âge.

III. Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine:

Les valeurs d'Hb sont comprises entre 4,3 et 16 g/dl, la moyenne est de 10 g/dl et l'écart type est de 3,3 g/dl. Le taux d'Hb permet de différencier la sévérité de l'anémie de chaque tranche d'âge de patients. Ainsi, suivant les recommandations de l'OMS en 2011, on a pu classer la sévérité de l'anémie de nos patients selon leurs âges et leurs sexes. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 :

Tableau I : Répartition des cas selon le taux d'Hb.

	Age des patients	Anémie (g/dL)			
	6 mois - 59 mois	Pas d'anémie (>11)	Légère (10-10,9)	Modérée (7-9,9)	Grave (<7)
Nombre absolu	23	7	1	5	10
Pourcentage	100%	30,40%	4,30%	21,70%	43,60%
	5 ans - 11 ans	Pas d'anémie (>11,5)	Légère (11-11,4)	Modérée (8-10,9)	Grave (<8)
Nombre absolu	13	5	0	1	7
Pourcentage	100%	38,40%	0%	7,70%	53,90%
	12 ans - 14 ans	Pas d'anémie (>12)	Légère (11-11,9)	Modérée (8-10,9)	Grave (<8)
Nombre absolu	2	0	1	1	0
Pourcentage	100%	0%	50%	50%	0%
	Femmes qui ne sont pas enceintes (15 ans et plus)	Pas d'anémie (>12)	Légère (11-11,9)	Modérée (8-10,9)	Grave (<8)
Nombre absolu	13	7	1	5	0
Pourcentage	100%	53,90%	7,70%	38,40%	0%
	Hommes (à partir de 15 ans)	Pas d'anémie (>13)	Légère (10-12,9)	Modérée (8-10,9)	Grave (<8)
Nombre absolu	12	8	3	1	0
Pourcentage	100%	66,60%	25%	8,40%	0%

IV. Répartition des patients selon les constantes érythrocytaires:

- ❖ Les valeurs du VGM ont variés entre 44 et 104 fl avec une moyenne de 80,93 fl et un écart-type de 12,8fl. Le taux normal du VGM varie entre 80 et 98 fl.

On trouve une légère prédominance de l'anémie normocytaire chez 17 des patients (soit 47% des cas). L'anémie microcytaire est retrouvée chez 14 cas (soit 38,8%), alors que l'anémie macrocytaire est rencontrée chez 5 cas

- ❖ Les valeurs de la CCMH, ont variés entre 20 et 43% avec une moyenne de 31,2% et un écart-type de 3,5%.

Le taux de CCMH, permet de définir le caractère normochrome et hypochrome de l'anémie. Sa valeur de référence est comprise entre 32 et 36%.

L'anémie normochrome est retrouvée chez 19 patients (soit 52,7% des cas de notre étude), alors que l'anémie hypochrome est retrouvée chez 17 patients (soit 47,3 % des cas de notre étude). 1 patient a un taux de CCMH supérieurs à 36% et puisque il n'y a pas d'hyperchromie ils sont dus généralement à des erreurs techniques.

Tableau II : Classification générale en fonction du VGM et du CCMH.

Type d'anémie	Nombre de cas	Fréquence
Anémie microcytaire hypochrome	8 cas	22,2%
Anémie microcytaire normochrome	6 cas	16,6%
Anémie normocytaire hypochrome	8 cas	22,2%
Anémie normocytaire normochrome	9 cas	25%
Anémie macrocytaire hypochrome	1 cas	2,8%
Anémie macrocytaire normochrome	4 cas	11,2%

- ❖ Quant aux valeurs de la TCMH, elles ont variés entre 12 et 33 pg avec une moyenne

de 25,8 pg et un écart-type de 5pg.

- ❖ Les valeurs de l'hématocrite se sont étendues entre 15 et 45,5 % avec une moyenne de 29,14% et un écart-type de 9,5%.
- ❖ L'indice de distribution des globules rouges (« Red cell distribution width » : RDW-CV) s'est étalé entre 11 et 46 % et sa moyenne à 28,5% avec un écart-type de 5,7%. L'indice de distribution des GR, est normalement entre 11 et 14,5%, les valeurs au delà de 14,5% définissent l'anisocytose.
- ❖ Pendant notre étude, on trouve que 39 patients ont une anisocytose (soit 62% des cas de notre étude).
- ❖ Le nombre d'hématies des patients varie entre 1,5 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) et 5,4 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) avec un écart-type de 1,16 ($\times 10^6/\mu\text{L}$).

V. Résultats en fonction des anomalies érythrocytaires sur frottis sanguins :

Dans notre étude, le frottis sanguin a révélé la présence d'anomalies morphologiques érythrocytaires dans 32 cas sur un total de 63 patients confirmés atteints de pathologies constitutionnelles du globule rouge (soit 49%).

- La mention 'présence de drépanocytes et quelques stomatocytes a été décrite chez 6 patients homozygotes SS, chez un seul patient hétérozygote AS et un seul patient composite S/ trait B thalassémique.
- Anysopokilocytose érythrocytaire a été décrite chez 22 patients : 5 homozygotes SS ; 4 hétérozygote AS ; 2 homozygotes CC ; 2 hétérozygote SC ; 4 trait B thalassémique ; 5 en déficit en G6PD.
- Le frottis tout seul a permis de poser le diagnostic biologique d'une anomalie de membrane érythrocytaire qui est la neuroacanthocytose chez une patiente âgée de 30 ans et chez elle le contexte clinico-neurologique est fortement suspect, son hémogramme montre une légère anémie normochrome normocytaire régénérative, cependant sur le frottis sanguin on trouve les anomalies érythrocytaires suivantes : Sphérocytose à 20%, Acanthocytose à 15%, et Schizocytes à 2%. On note aussi la présence de plusieurs hématies à restes nucléaires.

VI. Résultats en fonction de l'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse de l'hémoglobine nous renseigne sur deux grandes pathologies constitutionnelles du globule rouge : les Syndromes thalassémiques et les Hémoglobinoses. Tous les deux constituent une entité qui s'appelle les hémoglobinopathies (HbP), et qui présente 71,3% des pathologies érythrocytaires constitutionnelles dans notre série d'études. Le sexe ratio H/F des HbP est de 0,9 (52% Féminins contre 48% Masculins), l'âge moyen de ces patients était de 19,8 ans et s'étend de 6 mois à 72 ans, on constate aussi qu'il y a une égalité de répartition entre les adultes et les enfants (50% contre 50%). Dans cette catégorie des HbP, les syndromes thalassémiques représentent 23%, tandis que les hémoglobinoses représentent 77%.

❖ Les Syndromes thalassémiques

Dans notre étude, on a trouvé sur 63 sujets porteurs d'une pathologie constitutionnelle du globule rouge, 11 sujets ayant un profil hémoglobinique sur HPLC d'un trait B thalassémique, soit un pourcentage de 12,6%, répartis de la façon suivante :

- 7 de sexe féminin et 4 de sexe masculin
- 1 patient âgé entre 6mois à 5 ans ; 2 âgés entre 5 ans à 15 ans ; 8 âgés au-delà de 15 ans
- patients ayant une anémie sévère ; 3 patients ayant une anémie modérée ; 3 patients ayant une anémie légère ; 3 sujets non anémiques
- 7 patients ayant une anémie microcytaire et hypochrome
- 8 sujets ayant un trait B thalassémique pur ; 1 hétérozygotie composite C/trait B thalassémique ; 1 hétérozygotie composite S/trait B thalassémique ; 1 trait B thalassémique associé au déficit en G6PD ;

❖ Les Hémoglobinoses :

Dans notre étude, on a trouvé sur 63 sujets porteurs d'une pathologie constitutionnelle du globule rouge, 37 sujets ayant un profil hémoglobinique d'une drépanocytose (soit 58,7%), et ils sont répartis comme suit :

- 18 de sexe féminin et 19 de sexe masculin

- 10 patients âgés de 6mois à 5 ans ; 6 âgés de 5 ans à 15 ans ; 16 âgés au-delà de 15 ans
- 10 patients ayant une anémie sévère ; 8 patients ayants une anémie modérée ; 6 patients ayants une anémie légère ; 13 sujets non anémiques
- 4 patients ayants une anémie sévère microcytaire et hypochrome
- 13 patients ayants une drépanocytose homozygote SS (35% des hémoglobinoses), dont un seul possède aussi un trait B thalassémique. On distingue dans cette population : 2 adultes souffrant tous les deux d'une anémie modérée, et 11 enfants < de 15 ans, 9 d'entre eux souffrent d'une anémie sévère.
- 16 patients ayants une drépanocytose hétérozygote AS (43,2% des hémoglobinoses). On distingue dans cette population 11 adultes dont 2 patientes souffrent d'une anémie modérée ; et 5 enfants <de 15 ans : un enfant souffre d'une anémie sévère, un autre d'une anémie modérée tandis que les autres ne sont pas anémiques.
- patients ayants une hémoglobinopathie homozygote CC (5,4% des hémoglobinoses), tous adultes et ne souffrant d'aucune anémie.
- patients ayants une hémoglobinopathie hétérozygote AC (8,2% des hémoglobinoses), dont un seul possède aussi un trait B thalassémique. On distingue dans cette population un enfant et 2 adultes, tous les 3 ne sont pas anémiques.
- patients ayants une hémoglobinopathie composite CS (8,2% des hémoglobinoses). Tous sont des enfants dont un seul souffre d'une anémie modérée.

VII. Résultats en fonction de dosage enzymatique :

Dans notre étude, on a trouvé sur 63 sujets porteurs d'une pathologie constitutionnelle du globule rouge, 17 sujets ayant un déficit en G6PD (soit 27%), et ils présentent les caractères suivants :

- patientes sont de sexe féminins et 15 sont de sexe masculin
- 12 patients sont des enfants < de 15 ans, et 5 patients adultes
- 7 patients (tous des enfants) souffrent d'une anémie sévère, un seul enfant souffre d'une anémie modérée et 3 adultes masculins ont une anémie légère ; les 6 patients qui restent ne sont pas anémiques.
- Le déficit en G6PD est très variable dans la population de notre étude, commençant de 11,14 et allant à 229,8, avec une moyenne de 126,15 UI/Tera d'érythrocytes ; sachant que la valeur normale de cet enzyme est comprise entre 290-411 UI/Tera d'érythrocytes.

VIII. Résultat en fonction de la résistance osmotique globulaire

Par rapport à aux anomalies de membrane érythrocytaire, ils présentent une entité très rare dans les pathologies constitutionnelle du globule rouge qui peuvent atteindre la population marocaine (1,7% dans cette séries), puisque on a pu détecter dans cette étude qu'un seul cas de résistance osmotique globulaire diminuée compatible avec une sphérocytose et probablement liée à une hémolyse immune. Il s'agit d'une enfant âgée de 3 ans et qui souffre d'une anémie sévère hypochrome normocytaire régénérative, son diagnostic de sphérocytose est basé sur son profil de fragilité osmotique membranaire : l'hémolyse initiale de cette patiente est à 6,87 (la normale 4.5-5), et son hémolyse totale est à 2,73 (la normale 2.5-3.5).

Un autre cas de résistance osmotique globulaire diminuée avec une hémolyse initiale à 5,8 (la normale 4.5-5), et une hémolyse totale à 4,3 (la normale 2.5-3.5), et ceci chez une patiente adulte ayant une anémie modérée normochrome normocytaire.

Le teste de détermination de fragilité osmotique membranaire a permis aussi de déceler une résistance osmotique globulaire élevée qui est liée à une hémoglobinopathie hétérozygote AC, chez une enfant âgée de 3ans et n'ayant pas une anémie le moment du diagnostic, son hémolyse initiale est à 3,75 (la normale 4.5-5), et son hémolyse totale est à 1,87 (la normale 2.5-3.5).

DISCUSSION

I. REVUE DE LA LITTERATURE

1. Définition de l'anémie.

L'anémie est un motif fréquent de consultation pédiatrique. Sa définition est de nature biologique et dépend de l'âge de l'enfant.

Elle est définie comme un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur de deux écarts-types à la moyenne pour l'âge (tableau III).

L'état d'hémodilution (augmentation de la surface plasmatique) ou d'hémoconcentration (diminution de la surface plasmatique) de l'enfant doit être pris en compte lors de l'interprétation du taux d'hémoglobine.

Tableau III : Normes de l'hémoglobine selon l'âge [2].

Age	Hémoglobine (g/dl)	
	Signifier	2DS en dessous de La moyenne
26 à 30 semaines de gestation	13,5	11,0
Terme complet (échantillon de cordon)	16,5	13,5
1 à 3 jours	18,5	14,5
2 semaines	16,6	13,4
1 mois	13,9	10,7
2 mois	11,2	9,4
6 mois	12,6	11,1
6 mois à 2 ans	12,0	10,5
2 à 6 ans	12,5	11,5
6 à 12 ans	13,5	11,5
12 à 18 ans (masculin)	14,5	13,0
12 à 18 ans (féminin)	14,0	12,0

2. Physiologie de l'érythropoïèse :

L'érythropoïèse est le processus par lequel les globules rouges matures sont produits et on estime qu'il produit 200 milliards de globules rouges par jour. Ce processus est régulé par l'action combinée du microenvironnement et de facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine (EPO : un facteur de croissance érythropoïétique majeur), permettant aux cellules progénitrices érythroïdes de survivre, de proliférer, de se différencier ou de subir une apoptose. Les pro-érythrocytes se divisent pour produire des érythrocytes basophiles, puis polychromatiques, puis éosinophiles, qui expulsent leur noyau pour produire des réticulocytes. Celui-ci se transforme en globules rouges après 48 heures, qui ont une durée de vie de 120 jours dans la circulation [3]. Les cellules se divisent et se différencient en fabriquant de l'Hb jusqu'à l'obtention d'une certaine concentration d'Hb dans le cytoplasme des érythroblastes, leur signalant qu'elles doivent arrêter de se diviser et achever leur maturation[4].

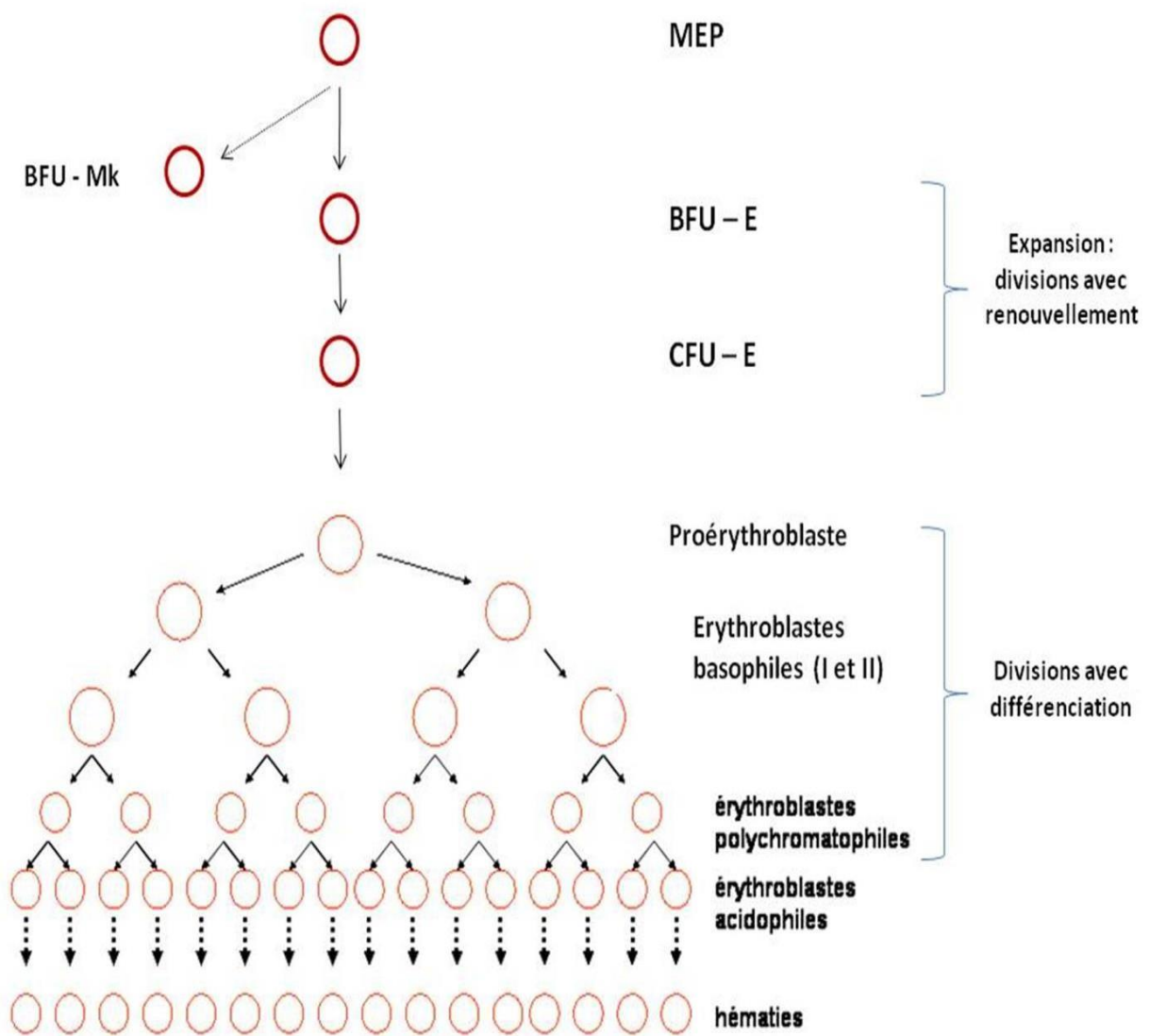


Figure 4 : L'érythropoïèse.

Dans des conditions normales, tous les globules rouges sont sensiblement identiques, de même diamètre et de même couleur, et toute modification de ces critères peut refléter un état pathologique.

3. Morphologie du globule rouge :

Les globules rouges (RB), sont les cellules sanguines les plus abondantes. Il est ainsi nommé parce qu'il apparaît rose rougeâtre lorsqu'il est coloré par May Grünwald Giemsa au microscope optique. L'intensité de cette coloration dépend de la teneur en hémoglobine des globules rouges. Le rôle des globules rouges est de transporter l'oxygène vers les tissus et de ramener le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons pour élimination. Le GR mature fait environ 7,8 μm de diamètre et 1,7 μm d'épaisseur. Sa morphologie (biconcave) (Figure 5) lui confère la plus grande souplesse, et il adopte une forme en parapluie pour traverser les plus petits capillaires jusqu'à 5 μm de diamètre. Les globules rouges sont souvent comparés à une « poche » qui contient de l'hémoglobine et les molécules énergétiques nécessaires à sa survie. Schématiquement, un globule rouge est constitué de trois éléments : une membrane, des enzymes et de l'hémoglobine [5]. La membrane des globules rouges comprend : la membrane cytoplasmique et le cytosquelette membranaire. La structure de la membrane cytoplasmique est celle d'une membrane cellulaire classique, qui consiste en une bicouche lipidique avec des protéines incorporées. Certaines protéines sont des transporteurs d'ions, d'autres sont des récepteurs membranaires. Certaines de ces protéines portent des fonctions antigéniques pour les érythrocytes et les groupes sanguins érythrocytaires (ABO, rhésus, etc.). Cette membrane assure l'échange entre le plasma et le cytoplasme. A sa surface, la charge négative assure une certaine force répulsive, empêchant les globules rouges de s'agglutiner. En plus de l'eau (65 % du poids des cellules), le cytoplasme contient également des ions minéraux (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , etc.), du glucose dans le plasma (nécessaire au métabolisme énergétique) et deux composants essentiels de sa nature protéique : Hb et toutes les enzymes érythrocytaires.

Le squelette érythrocytaire est responsable des propriétés mécaniques des globules rouges. Il est formé par un réseau bidimensionnel de protéines disposées sur la surface interne de la membrane plasmique des globules rouges. Le principal composant protéique de ce réseau est Spectrin [6].

L'hémoglobine (34 % du poids des globules rouges) est un tétramère composé de deux dimères qui combinent une chaîne alpha et une chaîne non alpha. Chacune des 4 chaînes de globine est attachée à un groupement non protéique : l'hème, qui contient un atome de fer. C'est sur cet atome de fer que se fixent les molécules d'oxygène transportées. Dans les

embryons humains, les globules rouges sont initialement nucléés jusqu'à la semaine 7 de la gestation. Au stade final de l'érythropoïèse, les globules rouges perdent leur noyau et presque tous les organites à l'exception du cytosquelette, puis entrent dans la circulation. Les érythrocytes n'ayant pas de noyau mais une membrane plasmique, il est plus approprié de les appeler "corpuscules" que de vraies cellules [7].

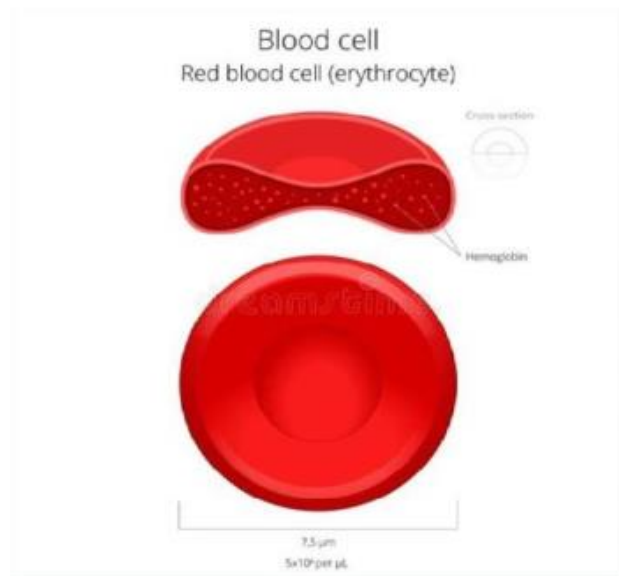


Figure 5 : Globule rouge : de profil et de face.

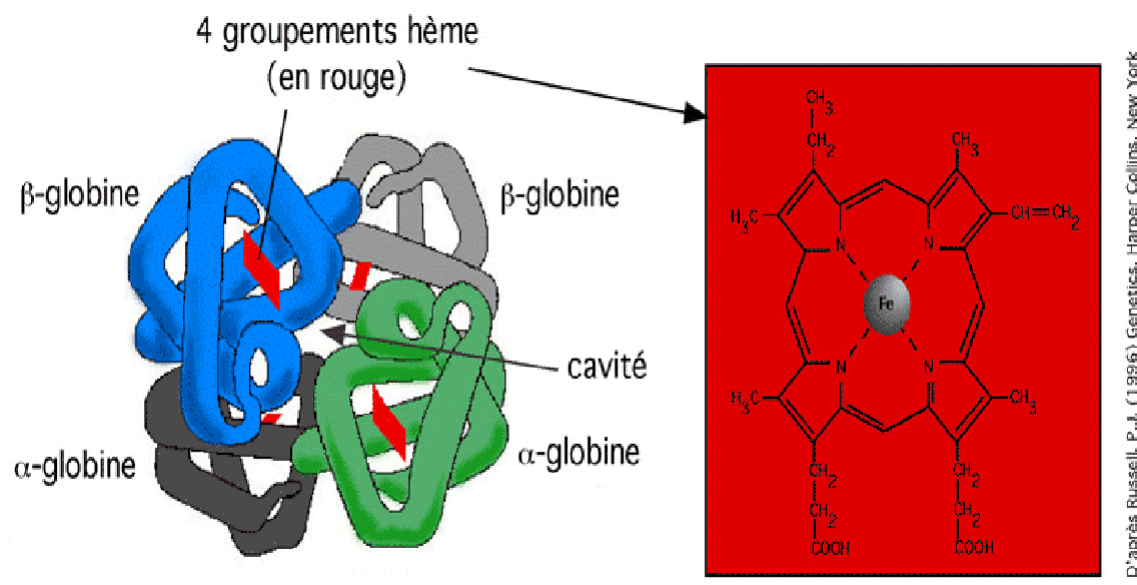


Figure 6 : Structure de l'hémoglobine.

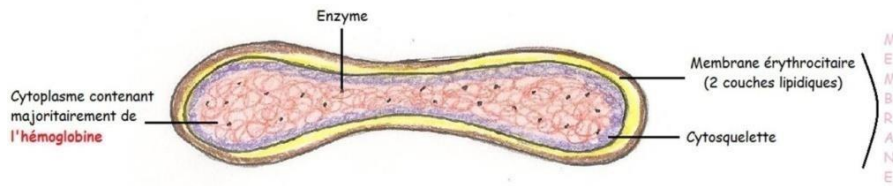


Figure 7 : Schéma de la structure interne du globule rouge.

4. Physiopathologie des maladies constitutionnelles du globule rouge

Hémoglobinopathies

C'est un groupe de maladies systémiques affectant l'hémoglobine (Hb) et représente un véritable problème de santé publique dans le monde. L'hémoglobine est une métalloprotéine constituée de quatre chaînes peptidiques (globines) identiques deux à deux. Deux familles (ou clusters) de gènes sont impliquées (figure 8). Il existe classiquement deux types d'anomalies : les défauts de synthèse de l'une des chaînes de globine adulte : syndromes thalassémiques, et les anomalies structurales de l'hémoglobine : la drépanocytose.

Syndromes thalassémiques

Ces pathologies sont plus souvent observées en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud-est, au Moyen-Orient et sur le pourtour méditerranéen).

Leur physiopathologie implique une diminution quantitative de la production d'hémoglobine fonctionnelle dans l'érythroblaste, expliquant l'hypochromie et la microcytose. Et une altération du ratio chaîne alpha/chaine non alpha, dont la valeur normale est de 1 dans l'érythroblaste, entraînant l'excès de la chaîne non touchée par rapport à la chaîne touchée et la formation de tétramères anormaux, toxiques pour l'érythroblaste (d'où une érythropoïèse inefficace, part centrale de l'anémie, prédominante dans les formes beta) et pour les globules rouges (GR) matures (part périphérique hémolytique, prédominante dans les formes alpha).

Une classification clinique permet de distinguer trois formes (quel que soit le génotype) :

- Les thalassémies mineures, asymptomatiques,

- Les thalassémies majeures, symptomatiques, nécessitant des transfusions régulières à vie.
- Les thalassémies intermédiaires, très hétérogènes dans leur expression clinique, mais exposées aux complications liées à la dysérythropoïèse.

Ces formes intermédiaires ne nécessitent pas de régime transfusionnel régulier à vie, mais seulement des transfusions ponctuelles.

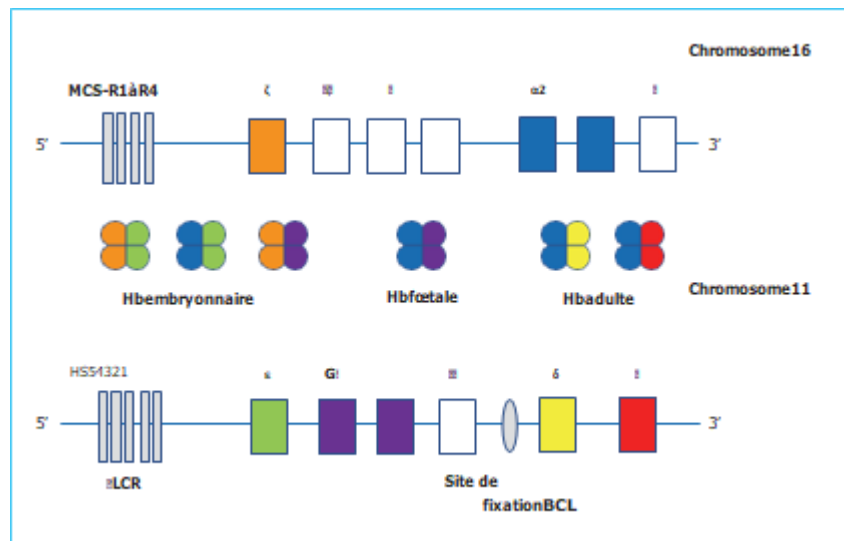


Figure 8 : Familles des gènes globine et leurs gènes régulateurs.

La famille α -globine, localisée sur le chromosome 16, comprend les gènes embryonnaires, $\alpha 2$ et $\alpha 1$ fœtaux/adultes. Ces gènes sont régulés par le site MCS-R2 en amont du gène de 40kb. La famille β -globine, sur le chromosome 16, comprend les gènes embryonnaires, γ et δ fœtaux, δ et β adultes. En amont, cinq sites hypersensibles à l'ADNase 1, sont activés séquentiellement par le LCR, constituent une zone régulatrice majeure de ces gènes. En amont du gène δ , se trouve BCL11a binding site qui joue un rôle majeur dans la répression de l'expression des gènes γ [8].

❖ Alpha-thalassémie

Les gènes d'alpha-globine sont au nombre de quatre ; les anomalies observées dans les alpha-thalassémies sont très majoritairement des délétions, beaucoup plus rarement des mutations ponctuelles, plus sévères que les formes délétionnelles. Le phénotype est donc dépendant du nombre de gènes alpha délétés ou non fonctionnels (tableau IV).

Le déficit de production de chaînes alpha normales induit, en proportion variable, la formation de tétramères γ_4 (Hb Bart) chez le nouveau-né, puis de tétramères β_4 (HbH).

Ces hémoglobines instables précipitent et sont à l'origine d'une hyper-hémolyse périphérique [9].

La délétion des quatre gènes alpha conduit à une anémie et à une hypoxie tissulaire majeure dès le stade fœtal, entraînant la mort in utero ou à la naissance dans un tableau d'anasarque fœtoplacentaire (hydrops fetalis de Bart). Le risque d'avoir un enfant atteint de ce syndrome est de 25 % lorsque les deux parents sont porteurs d'une α^0 -thalassémie mineure (chacun a un allèle nul, ce qui est fréquent en Asie du Sud-est), d'où l'intérêt du diagnostic moléculaire et du conseil génétique avec diagnostic prénatal s'il y a un risque d'hydrops.

La délétion de trois gènes est responsable d'hémoglobinoïde H. Cliniquement, cette dernière est un tableau de thalassémie « intermédiaire » où le patient est transfusé ponctuellement, à la suite d'une aggravation de l'hémolyse, à l'occasion d'un stress oxydatif aigu, d'une infection virale/bactérienne ou d'une érythroblastopénie à parvovirus B19. On observe les signes d'hémolyse tels qu'une splénomégalie (50 %), un ictère (20-40 %), et les complications habituelles (lithiases biliaires, hématoïose extramédullaire, ostéoporose). Une surcharge en fer par hyperabsorption digestive, liée à la fois à l'hémolyse et à l'érythropoïèse inefficace peut survenir. La biologie montre une anémie hémolytique microcytaire et hypochrome chronique d'intensité variable selon le génotype sous-jacent. Le frottis sanguin rapporte une anisopoïkilocytose (cellules cibles, elliptocytes, microcytes). Des corps de Heinz peuvent être observés par coloration au bleu de crésyl, induisant la précipitation de l'HbH (aspect en balle de golf des érythrocytes, figure 9). Les analyses biochimiques de l'hémoglobine montrent la présence d'HbH (Hb Bart à la naissance), dont la part peut atteindre 30 %, et un taux d'HbA2 souvent bas. La biologie moléculaire permet de définir le génotype sous-jacent et de proposer

un conseil génétique. La délétion de deux gènes alpha donne un tableau de thalassémie mineure, se traduisant par une « pseudo- polyglobulie microcytaire » ; le diagnostic est évoqué sur les données de l'hémoграмme (microcytose et hypochromie) en l'absence de carence martiale, avec taux d'HbA2 souvent diminué. Le diagnostic moléculaire est proposé aux couples à risque d'hydrops.

A noter qu'il existe des alpha-thalassémies syndromiques associées à un retard mental et des malformations congénitales (syndrome ATR-16, syndrome ATR-X). De même, des α -thalassémies acquises ont été décrites au cours des syndromes myélodysplasiques, secondaires à des mutations acquises du gène ATRX [10].






Génotype	Phénotype	Clinique et biologie
 $-\alpha/\alpha$ $(\alpha^+$ hétérozygote)	α -thalassémie silencieuse	Asymptomatique Microcytose inconstante
 $-\alpha/-\alpha$ $(\alpha^+$ homozygote)	α -thalassémie mineure (ou trait thalassémique)	Asymptomatique Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé, microcytose et hypochromie HbA2 normale ou basse
 $-\alpha/\alpha$ $(\alpha^0$ hétérozygote) → risque d' <i>hydrops foetalis</i> (descendance) : conseil génétique		
 $-\alpha/-\alpha$	Hémoglobinoses H (ou α -thalassémie majeure)	Anémie hémolytique chronique microcytaire et hypochrome HbH (β_4) : 5 à 30 % HbA2 : 1 à 2 %
 $--/--$	<i>Hydrops foetalis</i> de Bart	Anémie foetale létale Hb Bart (4) > 80 % Présence d'HbH et d'Hb de Portland Absence d'HbF et d'HbA

Tableau IV : Classification des α -thalassémies délétionnelles.

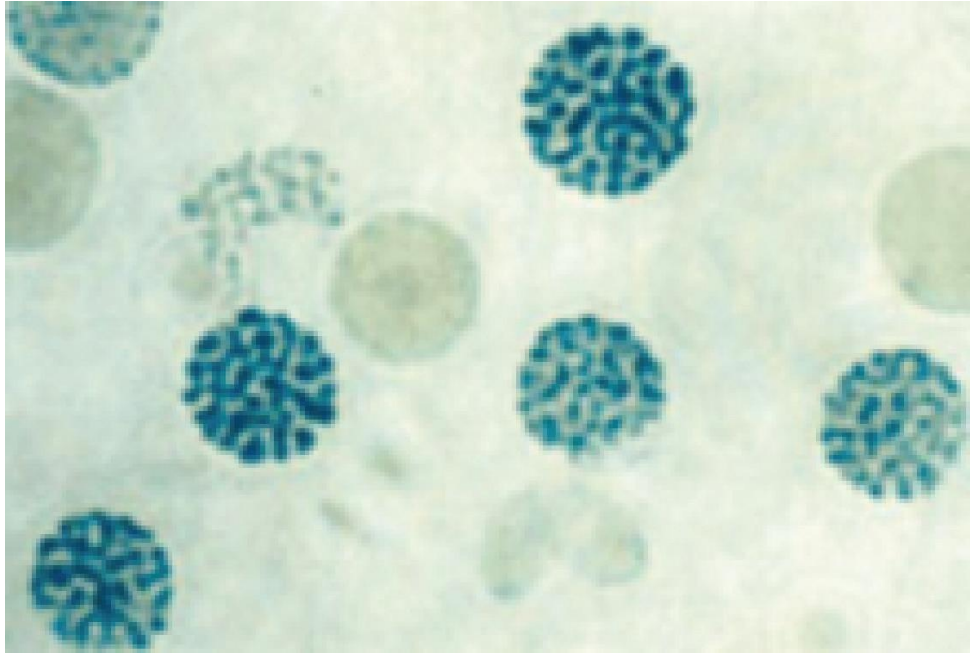


Figure 9 : Aspect en balle de golf des hématies après coloration au bleu de crésyl, classiquement observé dans l'hémoglobinose H.

❖ Beta-thalassémie

Ce défaut de synthèse conduit à une accumulation de chaînes d' α -globine en excès, qui précipitent dès le stade de précurseur érythroïde tardif, entraînant une hémolyse intramédullaire. Il a été récemment démontré qu'il existait dans les érythroblastes une surexpression du GDF11 (growth differentiation factor 11), contribuant à leur prolifération au détriment de leur maturation [11]. La part centrale (érythropoïèse inefficace) prédomine sur la part périphérique (hémolyse) dans les β -thalassémies. A noter l'absence d'expression fœtale, les chaînes de β -globine devenant prédominantes à partir de trois mois de vie. Contrairement aux alpha-thalassémies, les anomalies moléculaires sont essentiellement des mutations ponctuelles pouvant altérer aussi bien la transcription du gène que la maturation de l'ARNm ou sa traduction. Elles sont classées en fonction du niveau d'altération de la synthèse de l'HbA (tableau V) [12]. Leur sévérité dépend de la nature hétérozygote ou homozygote des mutations, de leur type (les mutations β^0 n'entraînant aucune synthèse résiduelle, alors que les β^+ se traduisent par la persistance d'une synthèse résiduelle par l'allèle muté) et de facteurs en « trans » comme la présence d'une α -thalassémie associée (le ratio alpha/beta est alors plus proche

de 1, donc facteur atténuateur).

La β -thalassémie majeure (maladie de Cooley, homozygotie β^0) est la forme la plus sévère, nécessitant un régime de transfusion à vie. L'espérance de vie est en constante amélioration, mais reste limitée à 50 ans environ, essentiellement suite aux complications de l'hémochromatose post-transfusionnelle. Le tableau clinique débute dès les premiers trois mois de vie et associe anémie profonde, hépato-splénomégalie, ictère, retard staturo-pondéral, déformations des os longs et du massif craniofacial et tumeurs hématopoïétiques extra médullaires. Les conséquences de l'anémie chronique peuvent également être observées (ulcères de jambe, cardiopathie). Le diagnostic biologique montre une anémie marquée ($Hb < 7$ g/dL), microcytaire et hypochrome. Sur le frottis sanguin, on peut mettre en évidence de multiples anomalies et l'étude de l'hémoglobine présente une HbA absente (β^0) ou faible (β^+) avec une fraction d'HbF prédominante. Le diagnostic moléculaire est indiqué dans ces formes en vue d'un conseil génétique. Le recours à un diagnostic prénatal peut être envisageable. La beta-thalassémie intermédiaire est hétérogène sur le plan clinique et génotypique. L'anémie est plus modérée et le recours transfusionnel est ponctuel. La surcharge en fer est plus tardive mais source de complications viscérale à long terme. Les foyers d'hématopoïèse extra médullaire ne sont pas exceptionnels [10].

Tableau V : Classification des Beta-thalassémiques

Classification des β -thalassémies			
Forme	Génotype	Clinique	Biologie
Mineure (trait thalassémique)	Hétérozygote	Asymptomatique	Pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome HbA2 augmentée HbF normale ou faiblement augmentée
Intermédiaire	Groupe hétérogène (le plus souvent association de 2 mutations avec synthèse résiduelle d'HbA)	Ictère, splénomégalie Transfusions exceptionnelles	Anémie microcytaire hypochrome peu régénérative (Hb : 7-10 g/dL) HbA abaissée HbF augmentée
Majeure (maladie de Cooley)	Homozygote	Ictère, hépatosplénomégalie Dépendance transfusionnelle	Anémie microcytaire hypochrome peu régénérative (Hb < 7 g/dL) HbA absente ou très basse HbF majoritaire

Hémoglobinoses

A. Syndromes drépanocytaires majeurs :

La drépanocytose est une anomalie qualitative (structurale) de l'hémoglobine à l'origine de la production d'une protéine anormale nommée hémoglobine S (HbS). Elle est causée par une substitution nucléotidique unique (GTG pour GAG) dans le sixième codon du gène de la β -globine. Sa transmission est autosomique récessive. Cette mutation entraîne une substitution d'une valine à un acide glutamique à la surface de la chaîne peptidique, qui peut ainsi se polymériser lorsqu'elle est désoxygénée. Ce phénomène explique la déformation (en faucille) et la rigidité des hématies atteintes. La physiopathologie de la vaso-occlusion est détaillée par la figure 10[13].

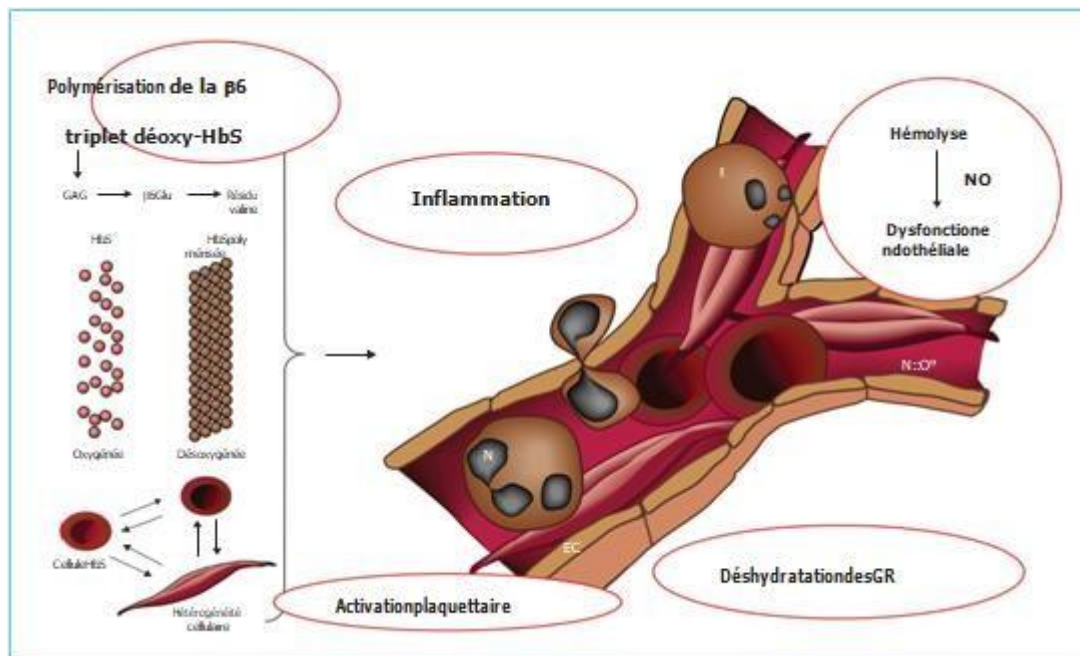


Figure 10 : Physiopathologie de la vaso-occlusion dans la drépanocytose

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le syndrome drépanocytaire majeur est fréquent chez les sujets originaires d'Afrique noire (jusqu'à 25 % de la population dans certaines régions) et également retrouvé aux Antilles (10–12%), au Maghreb, en Grèce, dans tout le Moyen-Orient et aux Indes, en Sicile. Il définit la drépanocytose, maladie génétique à transmission autosomique récessive.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'HbS présente une charge différente de l'HbA, elle mise en évidence par des techniques électrophorétique et/ou chromatographiques. Un seul test n'étant pas suffisant pour affirmer son existence, il est recommandé d'associer 3 techniques pour sa mise en évidence. Il peut être nécessaire de confirmer sa présence par des tests fonctionnels. Le dosage des différentes fractions est indispensable pour diagnostic précis de la pathologie. Le taux d'HbA2 mesuré par chromatographie liquide haute performance (CLHP) peut être légèrement augmenté chez un porteur d'HbS en raison de la présence de dérivés de l'HbS pouvant éluer avec l'HbA2 [14].

FORME ASYMPTOMATIQUE

La forme hétérozygote (HbA/HbS) est souvent cliniquement muette, l'hémogramme est normal et seule l'étude de l'Hb peut la mettre en évidence. Préférentiellement les chaînes α s'associent aux chaînes β normales, le taux d'HbS chez un sujet A/S est d'environ 40%.

Une microcytose, en dehors d'une carence martiale, doit faire suspecter l'association avec une α -thalassémie. En effet, l' α -thalassémie est fréquente chez les populations africaines et donc se détecte souvent chez les porteurs du gène HbS. Dans ce cas, le taux d'HbS se trouve inférieur à celui d'un sujet A/S, si un seul gène α déléte, le taux d'HbS se situe entre 30-35 % ; en cas de deux gènes α délétes, il tombe à 25–30%. Chez les hétérozygotes symptomatiques, des études complémentaires sont parfois nécessaires pour mettre en évidence des mutations supplémentaires dans les gènes β ou α , cis ou trans.

L'HbS-Antilles, sur lequel une seconde mutation (à 23 Val->Ile) favorise sa polymérisation, est facilement identifiable par CLHP.

SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR

Le terme de « syndrome drépanocytaire majeur » est utilisé pour désigner des formes cliniques sévères pouvant correspondre à différentes formes génétiques : homozygote (HbS/HbS) ou hétérozygote composite qui associe l'HbS à la bêta-thalassémie ou à d'autres anomalies de la synthèse de l'Hb (l'HbC est plus fréquente chez France, Hb-D-Punjab ou Hb-O-Arab). Chez ces patients, l'HbS se polymérise par désoxygénation en longues fibrilles, provoquant la rigidification et la déformation des globules rouges, conduisant à deux manifestations majeures : l'anémie hémolytique chronique et l'accident vaso-occlusif. Ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge précoce dans des centres spécialisés.

Les taux d'HbF sont variables et doivent être déterminés précisément car une fois autorisés au-dessus de 10 %, ils suffisent à inhiber partiellement l'agrégation et à retarder la falciformation. L'HPLC sur colonne échangeuse de cations est la méthode de choix pour la quantification de l'HbF.

Les patients présentant une persistance héréditaire de l'HbF (PHHF) sont généralement asymptomatiques. La présence d'une alpha-thalassémie associée doit également être recherchée, car elle semble être associée à certaines complications. Elle peut être suspecte face à des arguments indirects (constantes hématologiques, taux d'HbS, présence d'Hb Bart ou d'HbH) ou des techniques de biologie moléculaire spécifiquement recherchées.

Les études familiales et génotypiques sont parfois essentielles pour interpréter les phénotypes (p.ex : distinguer les patients atteints de S/S des patients atteints de S/ β^0 -thalassémie).

5 haplotypes majeurs liés à l'HbS sont définis par des polymorphismes au locus β -globine. Ils sont associés à des modifications des taux d'Hb et d'HbF et constitueront une valeur pronostique chez certains individus.

Tableau VI : présente les caractéristiques biologiques des principaux syndromes drépanocytaires [15].

	Hb (g/dl)	VGM (fl)	réticulocytes	Morphologie érythrocytaire	Étude de l'Hb			
					HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
AS	N	N*	N	N	60-65	35-40*	< 1	v
SS	6-10	N*	↑	Drépanocytes (+ à +++) Cellules cibles (+) Corps de Jolly (±)	0	80-95	5-20	v
SC	10-12	↓ (70-90)	↑	Drépanocytes (rares) Cellules cibles (50 %) Poïkilocytose	0	50 (HbC = 45)	1-7	v
S/β ⁰ -thalassémie	9-12	↓ (65-95)	↑	Drépanocytes (rares) Cellules cibles (+ à ++) Microcytes (+ à ++) Poïkilocytose	1-25	55-90	5-15	v
S/β ⁺ -thalassémie	7-11	↓ (60-80)	↑	Drépanocytes (+) Cellules cibles (+ à ++) Microcytes (+ à ++) Poïkilocytose	0	80-90	5-15	v
S/PHHF	N	N*	N	Cellules cibles (±) Microcytes (±)	0	≥ 70	15-35	v

VGM : volume globulaire moyen ; N : normal.

* : valeur abaissée en cas d'α-thalassémie associée.

v : variable car le dosage de l'HbA₂ est ininterprétable en raison d'une contamination par de l'HbS.

D'après : Girot R. – La drépanocytose. – Montrouge : John Libbey Eurotext, 2003 ; p. 16.

B. Autres hémoglobinoses (les types C, D et E ...)

❖ Hémoglobinoase C

Mutation de la chaîne β , où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une lysine. S'observe essentiellement en Afrique de l'Ouest

Hémoglobinoase C hétérozygote :

Clinique : maladie inapparente

Hémogramme : Taux hémoglobine normal ou bas (12 – 15 g/dL) ; VGM normal bas. Leucocytes et plaquettes = Nb normal et Réticulocytes = Nb normal

Electrophorèse de l'Hb :

Hb A = 60 – 70 %	Hb C = 25 – 45 %
	Hb A2 = 1 – 4 %

Attention : les Hb C, E et A2 migrent au même niveau à pH alcalin (séparation avec la chromatographie).

Hémoglobinoase C homozygote (Hb CC)

Clinique : splénomégalie modérée. Complication fréquente : syndrome anémique modéré, lithiase biliaire.

Hémogramme : hémoglobine = 10 – 12 g/dl, Microcytose : VGM = 65 – 70 fl, Réticulocytes = 100 – 200 G/L

Sur frottis sanguin : Hématies en cible = 50 – 90 %, avec quelquefois des sphérocytes et parfois un cristal d'Hb (polyédrique, anguleux) dans quelques GR.

Autres : Résistance osmotique des GR élevée (comme toutes les situations avec nombreuses H en cible).

Electrophorèse de l'Hb:

Hb A = absente,	Hb C > 90 %
	Hb F = 3 – 8 %

En cas de coexistence avec une alpha thalassémie, on observe une HbF plus élevée (10–20%).
Hémoglobinoses S/C : voir drépanocytose.

❖ Hémoglobinoses D

Aussi connu sous le nom de Hb Los Angeles ou Punjab. Mutant de la chaîne bêta dans laquelle l'acide glutamique en position 121 est remplacé par la glutamine. L'hémoglobinoses D est principalement retrouvée dans le nord de l'Inde. L'Hb D migre comme l'Hb S en milieu alcalin (différence en milieu acide). Il n'existe pas d'anomalie du test de falciformation.

Hémoglobinoses D hétérozygote AD

Absence d'anomalies hématologiques et cliniques (mais plusieurs hématies en cible).
Seulement l'électrophorèse de l'Hb qui est anormale : 25 – 40 % d'Hb D

Hémoglobinoses D homozygote DD

Discrète splénomégalie avec parfois anémie discrète et légèrement hémolytique (réticulocytes = 100 – 200 G/L). Plusieurs hématies en cible ; discrète microcytose parfois

Electrophorèse de l'Hb: > 95 % d'Hb D

Attention : ressemblance possible avec le double hétérozygote D / b0 thal : la microcytose est plus claire ; l'Hb A2 est augmentée et l'Hb F est > 10%.

❖ Hémoglobinoses E

C'est la seconde hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde après l'HbS. Elle est due à mutation de la chaîne β , où l'acide glutamique en position 26 est remplacé par une Lysine.

Localisation géographique : Asie du sud-est (Thaïlande, Cambodge, Laos ; jusqu'à 35% de la population est porteuse) : 30 à 50 millions d'individus porteurs.

NB : l'HbE confère une certaine résistance au paludisme.

Tableau VII : comparaison des deux phénotypes d'hémoglobinose E

	Hémoglobinose E hétérozygote : Microcytose sans anémie ou pseudo polyglobulie microcytaire	Hémoglobinose E homozygote : Microcytose avec anémie absente ou modérée
N° GR (T/L)	5.5 – 6.5	5-6
Hémoglobine	Normale	12 – 15
VGM (fL)	65 – 75	55 – 65
CCMH (g/dL)	30 – 32	29 – 32
Leucocytes	Nb normal	Nb normal
Plaquettes	Nb normal	Nb normal
Morpho. GR	> 20% GR en cible	> 50% GR en cible
Réticulocytes	Nb normal	Nb normal
Electrophorèse de l'Hb	Hb E = 30 – 40 % Hb A = 60 – 70 %	Hb E > 70 % Hb F = 20- 30% (mais quantité d'HbF plus faible si coexistence avec a thal)

❖ L'hémoglobine O-Arab

L'HbO-Arab est un mutant de la chaîne où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine. On la retrouve en Europe orientale, mais également en Afrique et dans le Moyen-Orient.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

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

TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Ce variant n'entraîne aucune anomalie chez les hétérozygotes et les homozygotes.

L'association HbO-Arab/HbS provoque un syndrome drépanocytaire majeur avec anémie hémolytique et crises vaso-occlusives. Il est donc très important d'en faire le diagnostic, tant dans le cadre du conseil génétique que de la prise en charge précoce des malades.

Anomalies de la membrane érythrocytaire

Anomalies du cytosquelette

La plus fréquente d'entre elles est la sphérocytose héréditaire (SH), encore appelée maladie de Minkowski-Chauffard, qui se transmet sur un mode autosomique dominant avec une incidence de 1 pour 2 500 à 5 000 naissances dans la population caucasienne [16]. Elle est secondaire à un défaut de stabilité de la membrane érythrocytaire, par défaut des interactions entre la double couche lipidique et le squelette protéique sous-membranaire. Celui-ci est principalement composé de tétramères d'alpha et de bêta-spectrine, qui s'ancrent à la membrane via des complexes protéiques dont le plus important dans la stabilité de la membrane est le complexe « ankyrine ». Ce complexe protéique s'organise autour de l'ankyrine, qui sert de pivot entre la protéine bande 3 transmembranaire, la protéine 4.2 et les tétramères de spectrine. La réduction d'une de ces protéines dans la membrane érythrocytaire entraîne une perte de stabilité de cette membrane, elle-même responsable de la réduction de la surface membranaire par formation de microvésicules, du rapport surface/volume des globules rouges et de la déformabilité des érythrocytes.

En conséquence, les sphérocytes ne pourront plus se déformer suffisamment pour passer au travers des cellules endothéliales entre cordons spléniques et sinus, d'où allongement du temps de rétention dans ces cordons et hémolyse intrasplénique quasi pure. Cliniquement, le phénotype est généralement modéré avec une anémie hémolytique, partiellement compensée (8-11 g/dL), une splénomégalie et un ictère cutanéomuqueux. Cet état basal peu symptomatique peut se compliquer de poussées hémolytiques lors d'événements infectieux qui occasionnent un stress érythrocytaire. Seuls 10 % des sujets présentent un phénotype basal sévère, avec taux d'hémoglobine < 8 g/dL et de manifestations hémolytiques sévères, ainsi

qu'une splénomégalie parfois volumineuse. Même dans des formes modérées, la période néonatale est toujours à risque chez les nouveau-nés : si l'hémoglobine à la naissance est le plus souvent normale, elle baisse fréquemment et transitoirement dans les premières semaines de vie, ce qui justifie une surveillance pédiatrique hebdomadaire.

Les risques évolutifs sont ceux de toute hémolyse, associant une lithiase, une érythroblastopénie à parvovirus B19, carence secondaire en folates dans les formes sévères et non supplémentées et rarement des foyers d'hématopoïèse extra médullaire.

En plus des antécédents familiaux et le tableau d'hémolyse splénique à test à l'antiglobuline négatif, le diagnostic est orienté par la présence de sphérocytose (figure 11) sur le frottis sanguin et souvent par l'augmentation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) due à une déshydratation secondaire du GR. La perturbation du bilan hémolytiques (élévation des lactates déshydrogénases, hyperbilirubinémie libre, haptoglobine diminuée ou effondrée, réticulocytose) est plus ou moins marquée en fonction de la sévérité de la maladie [17].

Les cas typiques avec un contexte familial avéré, ne nécessitent pas systématiquement de test de confirmation diagnostique. Le test de confirmation en première intention est le test à l'éosine 5'-maléimide (EMA) par cyrtométrie en flux, devient indispensable lorsque la présentation clinique n'est pas concluante, ou qu'il n'existe pas d'autres cas familiaux. Ce test permet d'objectiver une diminution de fluorescence expliquant la perte conjointe de membrane et de protéine. Si le test est douteux, et dans les formes atypiques, il est complété par une ektacytométrie. L'électrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire par SDS-PAGE est réservée exceptionnellement aux diagnostics difficiles, et place de la recherche des mutations par séquençage de nouvelle génération (NGS) ne devra être évaluée à l'avenir [18].

L'elliptocytose héréditaire est plus rare en Europe, elle est principalement présente en Afrique de l'Ouest. Elle est très majoritairement pauci ou asymptomatique (tableau d'elliptocytose héréditaire simple). La mutation des gènes EPB41 ou SPTA/SPTB est responsable de la déstabilisation latérale (faiblesse des interactions « horizontales ») du cytosquelette et de la déformation des GR. Lorsque les interactions horizontales sont très faibles, le tableau est

celui d'une hémolyse sévère avec aspect de « fragmentation » des hématies, prenant le nom de pyropoïkilocytose héréditaire. Il peut s'agir d'une forme transitoire en période néonatale, qui s'amendera progressivement pour évoluer vers une forme simple ; dans d'autres cas plus rares, la pyropoïkilocytose persiste dans un tableau d'hémolyse souvent transfusion-dépendante, qui justifie alors la splénectomie, bien moins efficace que dans les sphérocytoses [19].

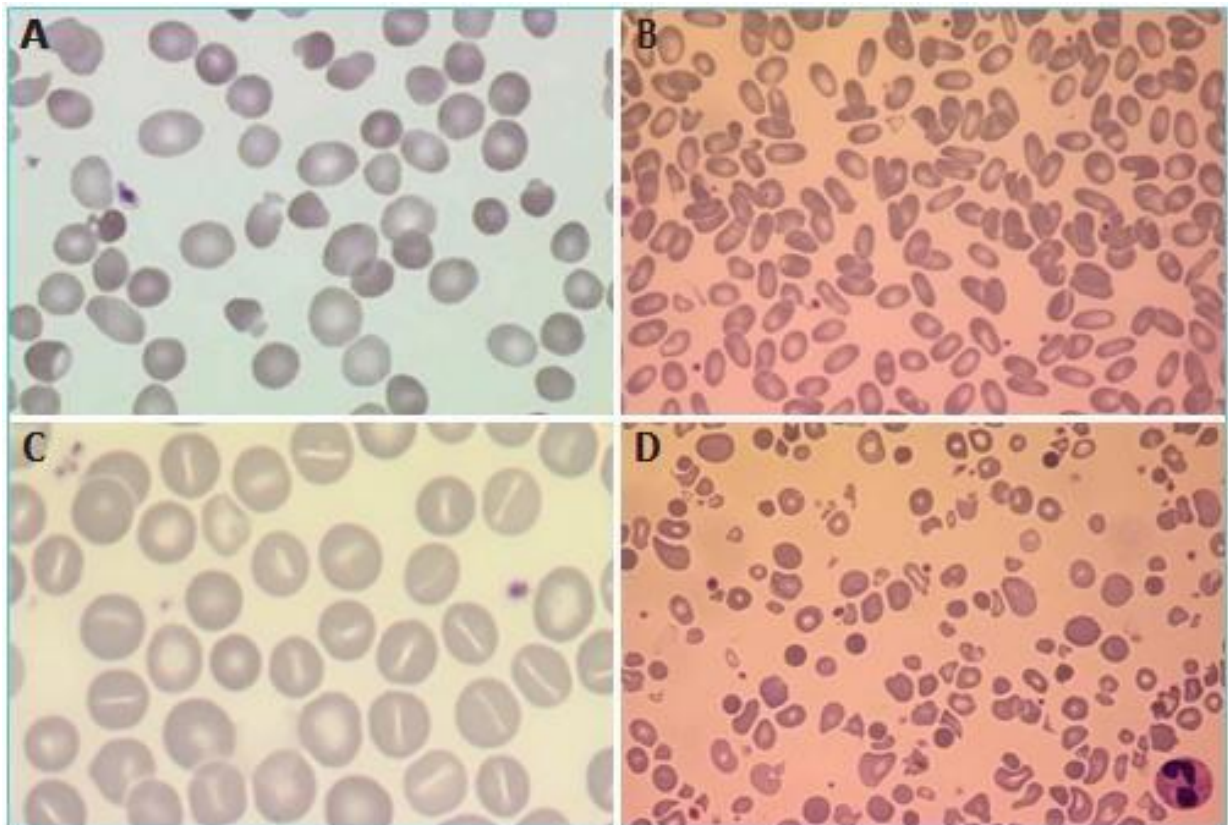


Figure 11 : A) Sphérocytes (déficit en bande 3), B) elliptocytose simple, C) stomatocytes, D) pyropoïkilocytose héréditaire

Troubles de l'hydratation du globule rouge

La stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (DHS) ou xérocytose héréditaire (XH) est la plus fréquente. La majorité des cas sont liés à la mutation du gène PIEZO1 (FAM38A) qui code un mécanotransducteur membranaire du même nom. La protéine PIEZO1 est un canal ionique transmembranaire dont l'ouverture est commandée par un stimulus mécanique entraînant une force de traction latérale sur la membrane du GR. Son ouverture provoque l'entrée non spécifique de cations mono ou divalents, avec une légère conductance préférentielle pour le calcium. Les mutations, peu récurrentes, entraînent un gain de fonction de la protéine PIEZO1 qui retardera sa fermeture ou en permettra l'ouverture pour des seuils infraliminaires [20]. L'entrée de calcium depuis le milieu extracellulaire activera secondairement le canal Gardos, dont l'ouverture entraînera une fuite concomitante de potassium et d'eau, responsable de la déshydratation du GR. De rares formes de DHS sont causées directement par une mutation du gène KCNN4, qui code pour le canal Gardos [21], entraînant son activation constitutive et la déshydratation (figure 12).

La transmission est autosomique dominante dans la grande majorité des cas. Le tableau clinique est extrêmement variable, souvent modéré, associant une hémolyse compensée, soit totalement (sans anémie), soit partiellement (anémie modérée), ainsi qu'une splénomégalie d'importance variable. Les patients présentent une surcharge martiale classique malgré l'absence de transfusion, parfois responsable d'hépatosidérose. Plus rarement, le phénotype peut être plus sévère, dominé par une anémie hémolytique marquée et une volumineuse splénomégalie. Les périodes pré-et périnatales ont à risque d'œdème, souvent modérés, non liés à l'anémie, probablement d'origine lymphatique et qui régressent spontanément, pouvant toutefois causer un hydrops fœtal dans de très rares cas. Ils justifient une surveillance obstétricale rapprochée avec échographie mensuelle en cas de grossesse si un des deux parents est porteur de XH. Le tableau biologique est marqué par la présence de rares stomatocytes. La CCMH élevée témoigne de la déshydratation du GR, et des stigmates biologiques d'hémolyse sont présents selon la sévérité du phénotype. Parfois, une pseudo-hyperkaliémie peut être objectivée selon les cas, causée par la majoration de la fuite passive de potassium à température ambiante. Le dosage de la ferritine est à surveiller et à associer à une IRM hépatique/cardiaque si elle est

élevée, compte tenu du risque de surcharge martiale [22].

Lorsqu'elle est suspectée, la DHS peut être confirmée par une ektacytométrie qui montrera un décalage de la courbe de déformabilité vers la gauche, atteignant le maximum de déformabilité à basse osmolarité, témoignant de la déshydratation. La recherche de la mutation par biologie moléculaire permet le diagnostic de certitude et est réalisée systématiquement du fait de ces implications thérapeutiques (contre-indication de la splénectomie). La plupart des formes cliniques ne nécessitent pas de traitement en raison du caractère peu ou pas symptomatique. Un chélateur de fer se justifie en cas de surcharge. Lorsque l'anémie hémolytique est sévère et maltolérée, un support transfusionnel ponctuel peut s'avérer nécessaire, à discuter au cas par cas.

La splénectomie est absolument contre-indiquée en raison du risque thromboembolique postopératoire majeur [23].

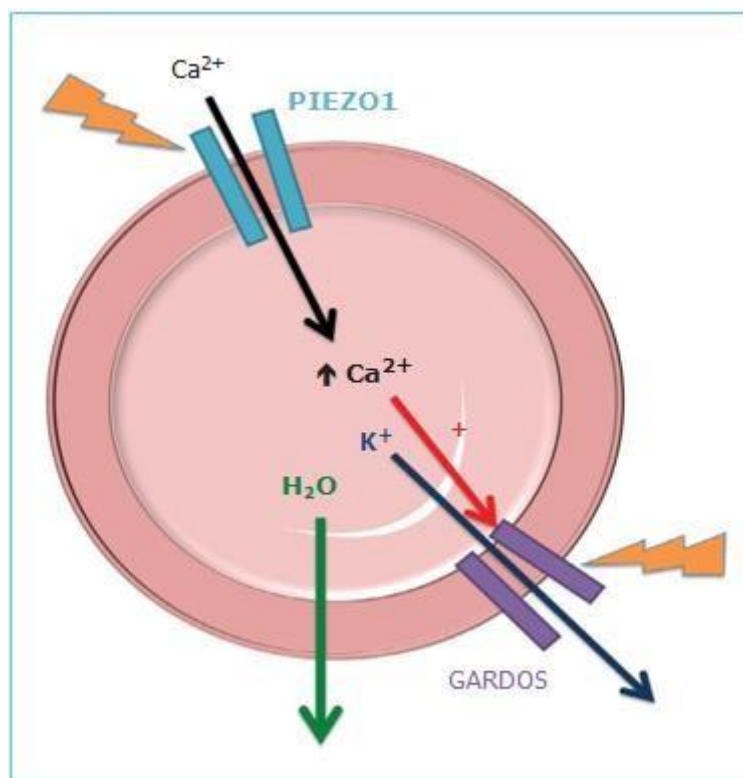


Figure 12 : Canaux ioniques impliqués dans les stomatocytoses héréditaires à cellules déshydratées.

Neuroacanthocytose :

La neuroacanthocytose est un groupe de maladies neurologiques associées à la présence dans le sang circulant de globules rouges de forme anormale spiculée, ou acanthocytes [24-25]. Ce groupe nosologique comprend l'a bêta lipoprotéïnémie, le syndrome de MacLeod [26] et la chorée-Acanthocytose [27]. La bêta-lipoprotéïnémie se manifeste par un tableau de dégénérescence spino-cérébelleuse avec rétinite pigmentaire, liée à une malabsorption de la vitamine E. Les deux autres maladies sont phénotypiquement très proches et associent de manière variable : chorée, épilepsie, atteinte neuromusculaire et troubles cognitifs.

Théoriquement la présence d'acanthocytes est un critère essentiel mais pas obligatoire pour poser le diagnostic de la maladie. L'acanthocytose est définie par la présence d'un taux d'acanthocytes supérieur à 3%. Celui-ci est variable, il est habituellement supérieur à 10% [28].

L'acanthocytose peut apparaître secondairement au décours de la maladie [29], ce qui doit amener, devant un tableau clinique évocateur, à renouveler la recherche d'acanthocytes.

La physiopathologie de la neuroacanthocytose est encore inconnue. Cependant des hypothèses et explications ont été avancées en ce qui concerne les phénomènes hématologiques et neurologiques définissant ce groupe de maladies

Deux théories différentes mais probablement complémentaires ont été avancées pour expliquer la déformabilité cellulaire, celle du couple de la bicouche lipidique et celle du rôle majeur du cytosquelette. La théorie de la bicouche lipidique considère que l'expansion asymétrique du feuillet externe conduit à la formation d'acanthocytes, érythrocytes ronds irrégulièrement crénelés, tandis que l'expansion du feuillet interne conduit à la formation de stomatocytes, érythrocytes à la partie centrale allongée [30]. La théorie concernant le cytosquelette considère que le réseau formé par le squelette de la membrane, et qui est lié à celle-ci par l'ankirine et la protéine 3 en particulier, serait la cause de la déformation de la cellule.

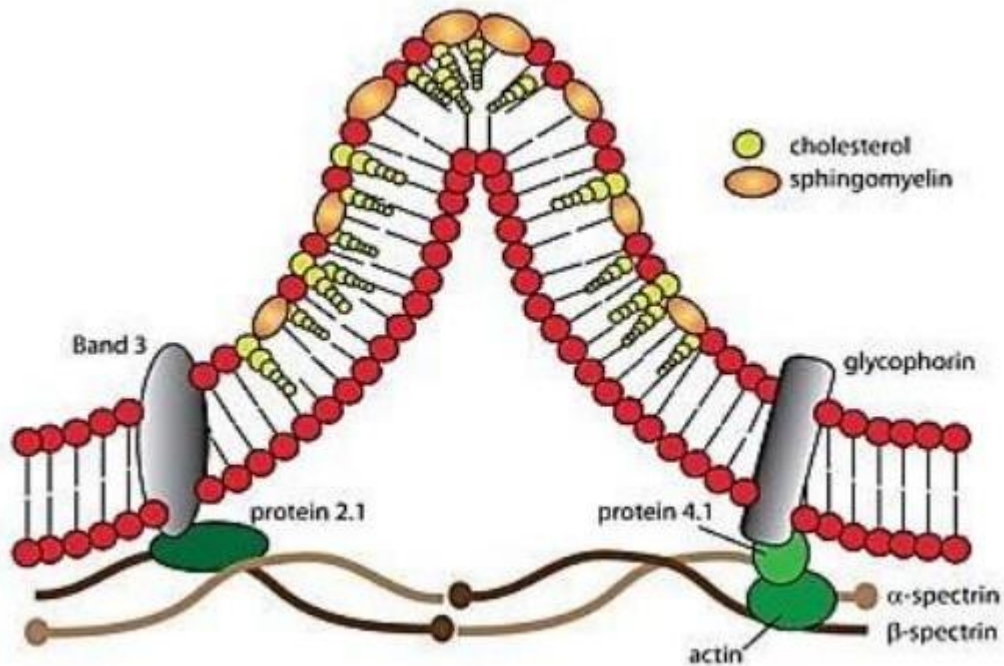


Figure 13 : Schéma montrant la déformabilité de la membrane du globule rouge formant les spicules

Enzymopathies érythrocytaires

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

C'est l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquemment rencontrée, touche plus de 400 millions de sujets à travers le monde. Il s'agit d'un déficit enzymatique lié à la mutation du gène G6PD, entraînant une diminution variable de l'activité de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). L'hétérogénéité phénotypique peut être expliquée par le caractère peu récurrent des mutations. Environ 200 mutations ont été décrites, dont la plupart sont des substitutions simples non-synonymes. Sa transmission se fait sur un mode récessif liée à l'X. La distribution géographique du déficit en G6PD est remarquablement superposable aux zones d'endémie palustre, car il confère une certaine résistance à l'infection par *Plasmodium falciparum*. Il semble toutefois que cette protection n'intéresse que les filles hétérozygotes mais pas les filles homozygotes ni les garçons hémizyotes [31].

L'enzyme G6PD catalyse la première déshydrogénation de la voie des pentose-phosphate à partir du glucose. La production de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) issue de cette réaction permet de lutter contre le stress oxydant cellulaire en servant de substrat à la glutathion-réductase, et permet de maintenir l'hémoglobine sous forme réduite. La baisse d'activité du G6PD entraîne la diminution du pouvoir réducteur du GR, ce qui entraîne en cas de stress oxydatif aigu, une oxydation de l'hémoglobine et des lipides membranaires responsables de l'hémolyse [32].

On distingue plusieurs variants cliniques (I à V), cependant la grande majorité des patients sont asymptomatiques de base à cause de l'activité résiduelle suffisante du G6PD. A l'exception du variant classe I, qui est un tableau d'hémolyse chronique sévère non sphérocytaires, les manifestations cliniques surviennent sous forme de crise hémolytique intravasculaire aiguë lors d'un emballement du stress oxydant, soit en cas d'épisode fébrile (infection++), soit secondairement à l'ingestion de médicaments ou d'aliments dont la métabolisation requiert la consommation de NADPH : le favisme en est l'exemple historique. Les fèves contiennent des métabolites pro-oxydants (divicine et isouramil) qui vont engendrer un taux élevé de radicaux oxydants (RO) intra cytoplasmiques. Le manque de NADPH lié à une faible activité du G6PD empêche la dégradation de ces RO, et les peroxydations lipidiques et protéiques sont responsables d'une hémolyse intravasculaire allant jusqu'au choc avec une insuffisance rénale, une hémoglobinémie et hémoglobinurie [33].

Le diagnostic est orienté par l'histoire familiale, l'origine ethnique et la répétition des crises. La confirmation est apportée par la mesure de l'activité enzymatique du G6PD (capacité de métabolisation du NADP en NADPH). Cependant, au décours d'une crise ou en phase hémolytique aiguë, l'activité du G6PD peut être surestimée à cause de la destruction préférentielle des hématies les plus déficitaires et la réticulocytose qui masque le déficit (les réticulocytes ayant une activité enzymatique supérieure aux GR matures). La présence « d'hématies mordues » et « d'hémighosts » au frottis sanguin est évocatrice. Le diagnostic moléculaire n'est indiqué en routine que dans les formes sévères (classe I), en cas de suspicion d'association avec une autre hémoglobinopathie (exemple de drépanocytose) ou en présence d'une pathologie nécessitant un traitement formellement contre-indiqué en cas de déficit.

La prise en charge de l'épisode hémolytique est symptomatique, associant traitement et éviction du facteur déclenchant ou encore une transfusion selon la sévérité. La supplémentation en acide folique peut être nécessaire lors des crises hémolytiques.

Au long cours, l'éviction des facteurs de risque alimentaires (fèves+++) et médicamenteux sont nécessaires, ainsi que le port d'une carte et l'éducation des patients. Une liste des médicaments contre-indiqués ou déconseillés a été établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). En parallèle, il a été édité un protocole national de diagnostic et de soins pour standardiser la prise en charge des patients.

Tableau VIII : Classification OMS des variants enzymatiques de la G6PD en 5 classes

Type	Intensité du déficit	Activité enzymatique	Expression clinique	Variants G6PD fréquents
Classe I	Sévère	< 10 % de l'activité normale	Hémolyse chronique	Rare
Classe II	Sévère	10 %	Hémolyse intermittente	G6PD B - ou méditerranéen, Mahidol, Canton
Classe III	Modéré	10 à 60 %	Hémolyse suite à un stress oxydatif	G6PD A-
Classe IV	Absence de déficit	60 à 150 %	Absence	G6PD B - G6PD A
Classe V	Activité accrue	> 150 %	Absence	Rare

Déficit en pyruvate-kinase

Représente la seconde enzymopathie la plus fréquente (environ 50 cas/million), causé par la mutation du gène PK-LR, et de transmission autosomique récessive. Environ 250 mutations ont été décrites, dont la plupart sont des substitutions simples non-synonymes [34]. La pyruvate-kinase (PK) est une enzyme qui catalyse l'étape finale clé de la glycolyse: la transformation du phosphoénol pyruvate en pyruvate, qui libère une molécule d'ATP. 50 % de l'ATP érythrocytaire provient de cette voie. Le défaut d'ATP engendré par le déficit en PK, altère la durée de vie du GR et favorise la survenue de l'hémolyse. Le déficit en PK semble aussi conférer une résistance au paludisme [35].

Le tableau clinique est celui d'une hémolyse chronique intratissulaire plus ou moins sévère, allant de la forme totalement compensée à la dépendance à la transfusion. Le tableau est

beaucoup plus sévère chez le nouveau-né, et l'anémie tend à se stabiliser avec l'âge, mais des crises hémolytiques lors des infections, stress et grossesse, peuvent l'aggraver. Les paramètres biologiques montrent une anémie hémolytique chronique régénérative sans sphérocytes au frottis sanguin [36].

La confirmation du diagnostic repose en premier lieu sur le dosage de l'activité enzymatique.

Toutefois, le test est peu sensible et peut se révéler faussement normal, surtout dans les formes néonatales, et l'activité enzymatique résiduelle ne reflète pas la sévérité du tableau clinique. La recherche de mutations du gène PK-LR reste alors possible en routine.

Actuellement, le traitement est essentiellement symptomatique, et vise à avoir un taux d'hémoglobine suffisant par support transfusionnel, voire splénectomie dans les formes les plus sévères.

La surcharge en fer est fréquente, même chez les patients non dépendants des transfusions. Le suivi de la ferritinémie et la recherche annuelle d'hépatosidérose en IRM en cas d'hyperferritinémie sont vivement recommandés, indépendamment du programme transfusionnel. La chélation par voie orale ou IV, doit être engagée chez les patients transfusés après vingt culots cumulés, ou en cas de ferritine >10 000 ng/mL, de surcharge hépatique >7 mg/g, ou de surcharge à l'IRM cardiaque [37].

Si l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut guérir le déficit, le risque de complications infectieuses ou immunologiques ne permet de l'envisager que dans les formes très sévères. Un activateur allostérique, l'AG-348, est capable de restaurer ex vivo l'activité de la PK mutée dans les GR humains [38].

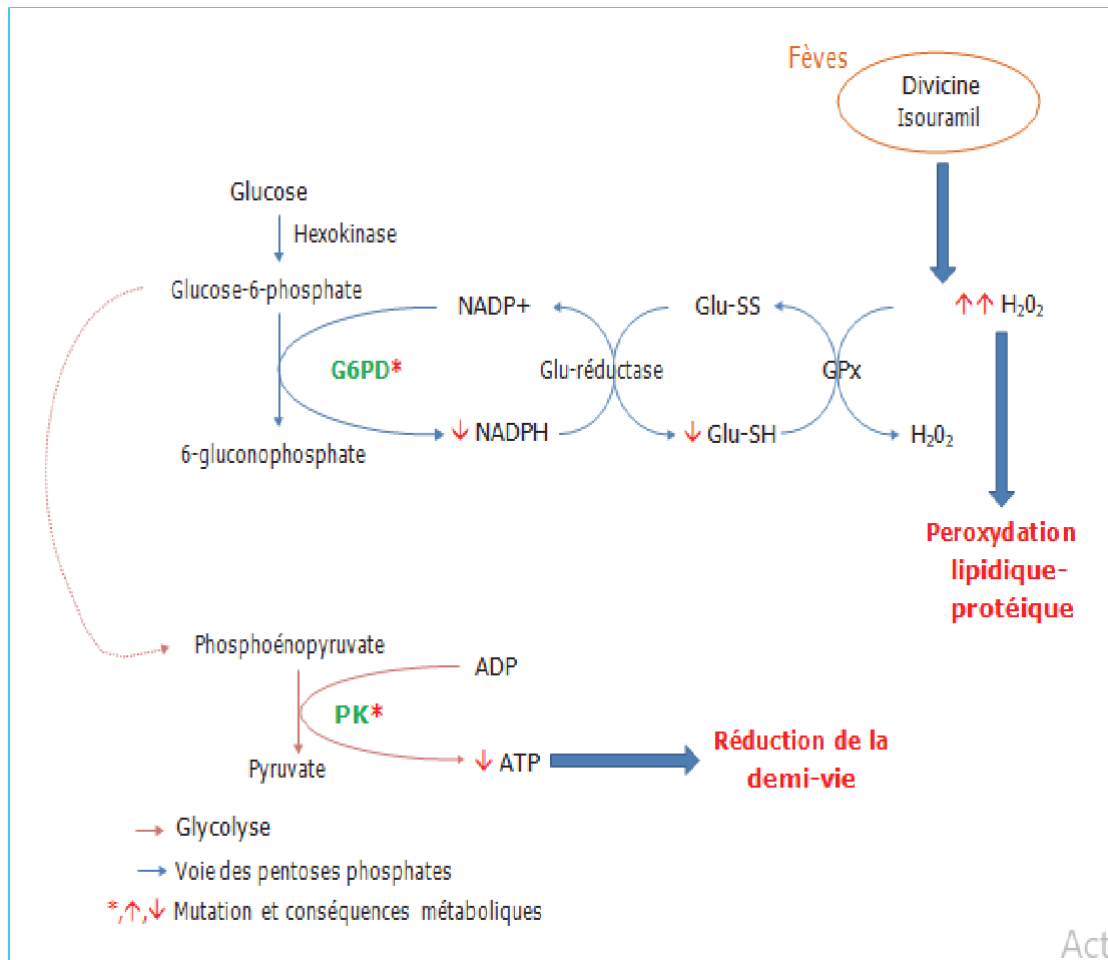


Figure 14 : Physiopathologie des enzymopathies du globule rouge

5. DIAGNOSTIC DE L'ANEMIE

Circonstances de découverte :

Le diagnostic de l'anémie se fait selon des conditions cliniques différentes. Il peut s'agir d'une anémie d'installation rapide survenant dans le cadre d'une urgence, ou d'une anémie de constitution progressive dont le diagnostic est fortuit. En plus de ces deux situations, plusieurs autres signes peuvent révéler l'anémie:

Une asthénie révélée par des difficultés à la prise alimentaire chez le nourrisson, une dyspnée d'effort, et une baisse d'attention scolaire chez l'enfant plus âgés.

Une pâleur cutanéomuqueuse (téguments, lèvres, conjonctives et paume des mains).

Un souffle systolique fonctionnel, une tachycardie, des malaises avec hypotension, une polypnée isolée (pas de cyanose, pas de fièvre) en cas d'anémie sévère. Les signes de mauvaise tolérance sont impérativement évalués en urgence, à savoir :

- Rapidité de l'installation de l'anémie.
- Sur le plan cardio-vasculaire : hypotension, collapsus, signes d'insuffisance cardiaque.
- Sur le plan pleuropulmonaire : polypnée, signes d'œdème pulmonaire
- Sur le plan neurologique : troubles de la conscience, du comportement (angoisse chez le grand enfant), hypotonie.



Figure 15 : Pâleur conjonctivale et palmaire [39].

6. La démarche diagnostic :

Etude clinique :

L'interrogatoire doit être précis [40] :

- L'âge, le sexe.
- L'origine ethnique (pour les hémoglobinopathies chez l'enfant africain ou du pourtour méditerranéen).
- Les antécédents familiaux (« maladie du GR », ictère, splénomégalie, notion de lithiase vésiculaire) orientant vers une anémie hémolytique constitutionnelle.
- Les antécédents maternels (carence en fer durant la grossesse, multiparité, en faveur d'une étiologie carencielle de l'anémie du nourrisson)
- Les antécédents personnels ou l'on recherche la notion d'un ictère néonatal prolongé (enzymopathies, pathologies de la membrane, d'une prématurité (carencemartiale)
- Le régime :
 - Allaitement maternel prolongé chez le nourrisson
 - Régime pauvre en fer
 - Troubles du comportement chez le petit enfant (syndrome de Pica, ingestions de peinture de plomb) qui orientent vers une cause carencielle ou saturnisme

- L'existence de troubles digestifs :
 - Diarrhée chronique de malabsorption à l'origine d'une anémie carencielle
 - Œsophagite dans le cadre d'un RGO plus ou moins associée à la prise d'AINS et responsable de saignement digestifs répétés
- La survenue d'une hémorragie extériorisée : épistaxis à répétition, hématomèse de l'œsophagite sévère du nourrisson, métrorragies chez l'adolescente.
- Les prises médicamenteuses : certaines peuvent expliquer une hémolyse (médicaments oxydants, rifamycine), une anémie mégalo-blastique (phénytoïne), voir une aplasie médullaire.

En ce qui concerne l'examen somatique, les signes varient en fonction du degré de l'anémie, la rapidité d'installation de la déglobulisation et du terrain sur lequel elle survient.

L'examen clinique doit être complet et minutieux et doit rechercher [41] :

- Des troubles trophiques, une malnutrition en faveur d'une étiologie carencielle
- Un ictère, une hépatomégalie mais surtout une SMG en faveur d'une hémolyse.
- Des signes cliniques d'anomalies d'autres lignées médullaires (un syndrome hémorragique avec purpura, fièvre avec stomatite des neutropénies) orientant vers une cause centrale d'anémie (envahissement médullaire, aplasie)
- Un syndrome tumoral (adénopathie, hépato-splénomégalie) orientant vers une hémopathie.

7. Etude biologique :

L'hémogramme confirme le diagnostic de l'anémie et l'étude des constantes érythrocytaires apporter par cet examen fournissent des informations supplémentaires essentielles pour la recherche de l'étiologie causale. Les paramètres érythrocytaires sont calculés à partir du nombre de GR, du taux d'Hb et de l'hématocrite [42]. Le volume globulaire moyen (VGM):

Le VGM est défini par le volume moyen des GR, représenté par la formule suivante : $VGM = \text{hématocrite} / \text{nombre de GR}$, et exprimé en femtolitre (fl : 1 fl correspond à $1 \mu\text{m}^3$). La modification du VGM traduit le degré de maturation érythroblastique dans la moelle et dépend du nombre de divisions cellulaires (mutations) [43]. VGM normal est compris entre $80-98 \mu\text{m}^3$, lorsqu'il est accompagné par une baisse significative de l'hémoglobine: on parle d'anémie normocytaire. La diminution du VGM ($< 80 \mu\text{m}^3$) est une microcytose qui correspond à une anomalie quantitative de la synthèse de l'Hb. Alors que son augmentation ($> 98 \mu\text{m}^3$) définit la macrocytose, qui correspond à une anomalie de la synthèse de l'ADN (les cellules continuent à synthétiser des protéines, dont l'Hb, alors qu'elles ne peuvent pas se diviser par carence vitaminique, myélodysplasie ou exposition à des cytostatiques) [44].

❖ La concentration corpusculaire moyenne (CCMH):

CCMH est défini par la concentration moyenne en Hb de chaque GR, exprimée en g/dl (ou en %), elle est représentée par la formule suivante: $CCMH = \text{hémoglobine} / \text{hématocrite}$. Sa diminution ($< 32\%$) définit l'hypochromie. CCMH normale est comprise entre 32- 36%, elle définit l'anémie normochrome. CCMH $>$ à 36 % évoque en premier lieu un artifice d'hémogramme lié le plus fréquemment à la présence d'une agglutinine froide [42].

❖ La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH):[4]

Définie par le poids moyen d'Hb contenu dans un GR ; elle est exprimée en pg (picogramme)/cellule. Elle est représentée par la formule suivante : TCMH= hémoglobine/nombre de GR.

L'anémie est un syndrome qui revêt de plusieurs causes: trois grands mécanismes en sont responsables [45].

Anémie par troubles de la production :
<p>1) Déficit en un des facteurs essentiels à l'érythropoïèse :</p> <ul style="list-style-type: none">• Fer: par carence ou bien par mécanisme inflammatoire (déviation de son utilisation)• Vitamines: B12, folates (en cas de malabsorption)...• Erythropoïétine (insuffisance rénale chronique)• Hormones (très rarement) : thyroïdiennes, hypophysaires• Protéines (malnutrition)
<p>2) Hypoplasie de la lignée érythroblastique:</p> <ul style="list-style-type: none">• Touchant les 2 ou les 3 lignées:<ul style="list-style-type: none">- Par envahissement médullaire (leucémie aigue ou tumeur solide)- Dysmyélopoïèse acquise- Aplasie médullaire virale ; toxique; idiopathique- Myélodysplasie• Touchant uniquement la lignée rouge:<ul style="list-style-type: none">- Erythroblastopénie acquise: auto-immune, toxique, idiopathique- Erythroblastopénie constitutionnelle: Maladie de Blackfan-Diamond- Autres troubles de la maturation des GR- Thalassémie- Dysérythropoïèses congénitales
Anémie par perte exagérée de sang :
<ul style="list-style-type: none">• Aigue (dans le cadre d'une urgence) Chronique (par perte de fer)

Anémie par excès de destruction (hyperhémolyse):

- 1) Hyperhémolyse corpusculaire (quasi-exclusivement constitutionnelle) :
 - Anémie de la membrane du GR :
 - Microsphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard)
 - Elliptocytose (rare)
 - Anémie de l'hémoglobine
 - Thalassémie
 - Drépanocytose (hémoglobine en S)
 - Porphyrie (exceptionnelle)
 - Autres hémoglobinoses
 - Déficit enzymatiques : (enzymopathie)
 - Déficit en G6PD
 - Déficit en pyruvatekinase
- 2) Hyperhémolyse extracorporelle (quasi exclusivement acquises):
 - Immunologique: Auto-immune, iso-immune (néonatale), allo-immune (post-transfusionnelle)
 - Mécanique : syndrome hémolytique et urémique
 - Infectieuse: septicémie

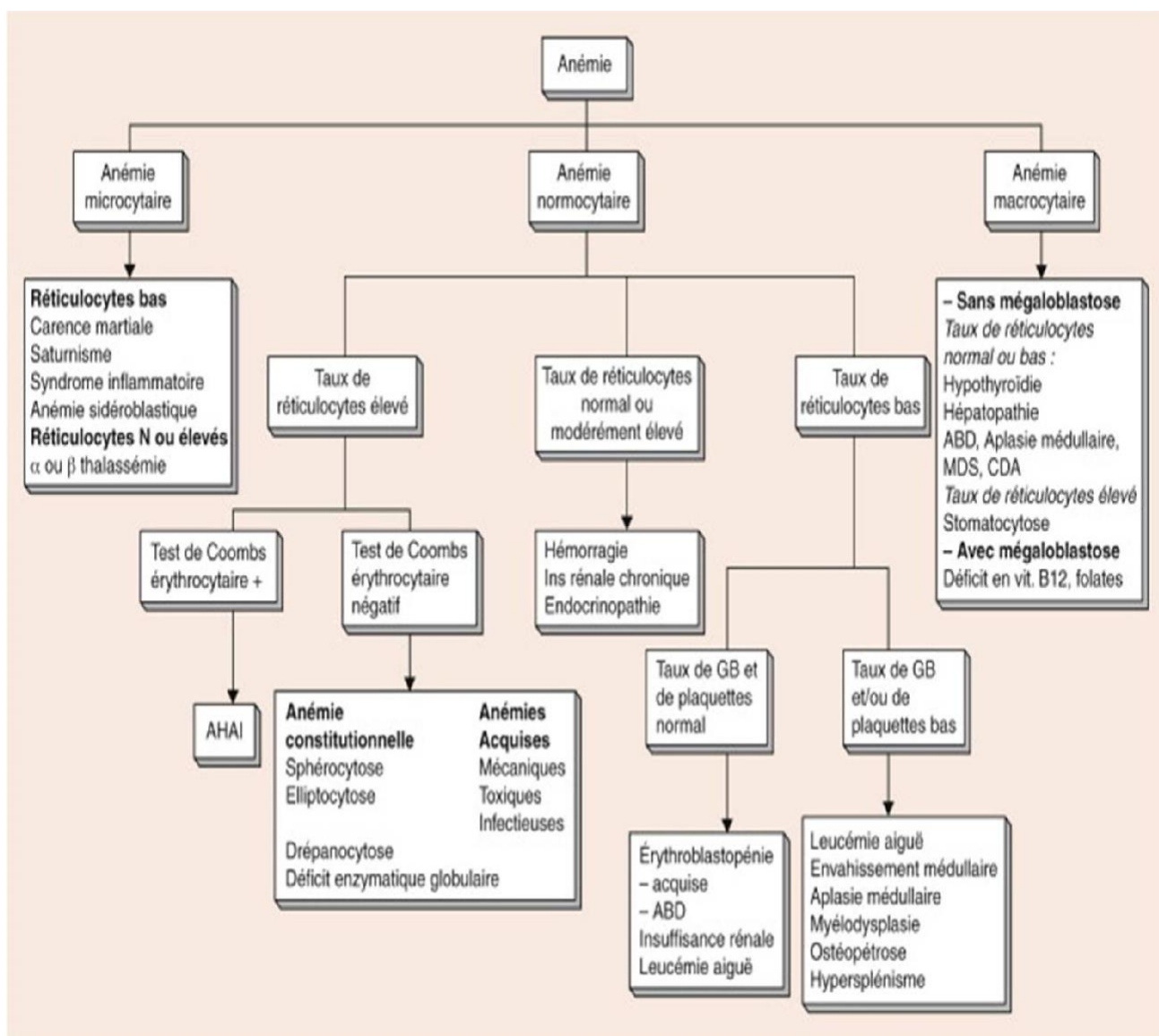


Figure 16 : Etiologies de l'anémie.

II. DISCUSSION DES RESULTATS :

1. Discussion des hémoglobinopathies:

1.1 Discussion des hémoglobinopathies selon les critères démographiques:

Sept pourcent (7%) de la population mondiale est porteur d'hémoglobinopathies (HbP). Ce sont les maladies monogéniques les plus répandues et l'un des principaux problèmes de santé publique mondiaux. Originaires principalement de la région méditerranéenne, de grandes parties de l'Afrique et de l'Asie. explique leur dissémination est expliquée les mouvements de migration internationale [46].

Environ plus de 70% des troubles de l'Hb à l'échelle mondiale sont retrouvés en Afrique. La prévalence des HbP est estimée à 10,78 pour mille naissances. L'Afrique du Nord est aussi concernée par ces anomalies, leur fréquence est d'environ 16,60% en Mauritanie, 14,13% en Lybie, 4,48% en Tunisie, 3,50% en Algérie et 2,61% au Maroc [47].

En Sud-est asiatique, la prévalence des porteurs de gènes mutants d'Hb varie de 5 à 40% et peut avoisiner les 70% de la population dans certaines régions.

En Europe, cette prévalence des hémoglobinopathies varie selon les régions : 6 - 7% en Grèce, 7- 9% en Italie et de 7- 10% en Turquie. En revanche, la fréquence est plus basse en France, Espagne, Allemagne et en Portugal. Elle atteint 0.5 à 1% pour la population indigène, et 5% pour les immigrants [46].

Cette répartition est en accord avec les résultats de notre étude et affirme que notre pays est touché par la plupart de ces affections héréditaires. Ceci est lié à la localisation géographique du Maroc et à la différence des ethnies dans sa population. De plus, les mariages consanguins sont très courants dans notre culture qui favorise la dissémination de ces affections héréditaires.

La transmission des hémoglobinopathies prévoit une fréquence égale parmi les deux sexes. Notre étude rapporte une inégale distribution entre les deux sexes, avec un sexe ratio H /F de 1,4 en faveur du sexe masculin. Une prédominance masculine des hémoglobinopathies a été rapportée dans l'étude de Djeddi et Benameur [48] et celle de Buch et al[49]. En revanche une prédominance féminine a été

retrouvée dans la série de Dahmani et al [50]. Et Shabbiretal[51].

Les résultats de la littérature sont illustrés par le tableau IX. Cette discordance entre les séries on peut l'expliquée par le mode de recrutement des malades ou à l'effectif qui varie d'une étude à l'autre.

Tableau IX : Répartition des cas d'hémoglobinopathies en fonction du sexe dans les articles.

Auteur	Pays	Masculin	Féminin
Buch et al 2016(n=175)	Inde	61%	39%
Shabbir et al 2016(n=935)	Pakistan	42,5	57,3%
Dahmani et al 2017(n=275)	Maroc (Kénitra)	47,2%	52,8%
Djeddi et Benameur 017(N=69,n=21)	Algérie	52,4%	47,6%
Notre étude 2022 (N=164,n=63)	Maroc (CHU Rabat)	58,8%	41,2%

N: effectif global, n: cas d'HbP

L'âge de nos malades au moment du diagnostic des hémoglobinopathies varie entre 6 mois et 72 ans, la moyenne est de 16,6 ans. La répartition de nos sujets selon les tranches d'âge montre une égalité entre les adultes et les enfants. Et la tranche la plus représentée était celle comprise entre 15 et 69 avec un taux à 38 %. Les moyennes d'âge retrouvé dans la littérature sont représentés dans le Tableau X [48, 49, 50,51].

Cette différence pourrait être due au mode de recrutement des patients, aux circonstances de diagnostic, et à l'effectif variable entre les études. Dans cette étude, le diagnostic d'une HbP a été effectué soit fortuitement, pendant la prise en charge d'une autre pathologie ou devant un contexte clinico-biologique évocateur d'une anomalie de l'Hb.

Tableau X : Résultats des différentes séries par rapport à l'âge du diagnostic des HbP

Auteurs	Pays	Age moyen (ans)
Buch et al 2016 (n=175)	Inde	20-30
Shabbir et al [58] 2016(n=935)	Pakistan	15,1
Dahmani et al 2017(n=275)	Maroc (Kenitra)	14
Djeddi et Benameur 2017(N=69,n=21)	Algérie (Tlemcen)	35,45
LAANAIT. R 2018(n=84)	Maroc (Marrakech)	37
Notre étude 2022 (N=164,n=63)	Maroc (CHU Rabat)	16,6

N: effectif global, n: cas d'HbP

Dans notre étude, la répartition des cas d'hémoglobinopathies selon le diagnostic étiologique révèle une prédominance des hémoglobinoses (77 %) par rapport aux syndromes thalassémiques (23%). Ce résultat semble cohérent avec les études [52, 59,60] (Tableau XI).

Cependant, d'autres études [54, 57,58] montrent une prédominance des anomalies quantitatives de l'Hb (Tableau XI).

Tableau XI : Répartition des cas d'HbP en fonction de l'étiologie dans la littérature

Auteurs	Pays	Hémoglobinoses (%)	Syndromes thalassémiques (%)
Dahmani et al [52] 2017 (n=275)	Maroc (Kenitra)	95,3	4,7
S. Y. Ariyurek et al [59] 2016 (N:8135, n=1382)	Turquie	59,7	40
Belhadi. K [60] 2010 (N:115, n=50)	Algérie (Batna)	56	44
LAANAIT. R 2018 [54] (n=84)	Maroc (Marrakech)	25	75
Shabbir et al 2016 [58] (N:2731, n=935)	Pakistan	23,5	75,9
Buch et al [57] 2016 (N:3465, n=175)	Inde	12,5	87,2
Notre étude 2022 (N=163, n=63)	Maroc (CHURabat)	77	23

N: effectif global, n: cas d'HbP

1.2 Discussion des hémoglobinopathies selon les critères biologique:

A. HEMOGLOBINOSES

Dans ce travail, on trouve une prédominance de l'hémoglobine S (50,7%) et de l'hémoglobine C (12,7%). Ce résultat s'accorde bien avec celui d'une étude nigérienne [52] et d'une autre étude menée au Burkina Faso [53].

La répartition des différentes hémoglobinoses dans notre série est faite de la façon suivante :

- 13 patients ayant une drépanocytose homozygote SS (35% des hémoglobinoses), dont un seul possède aussi un trait B thalassémique
- 16 patients ayant une drépanocytose hétérozygote AS (43,2% des hémoglobinoses).
- patients ayant une hémoglobinopathie homozygote CC (5,4% des hémoglobinoses),
- patients ayant une hémoglobinopathie hétérozygote AC (8,2% des hémoglobinoses), dont un seul possède aussi un trait B thalassémique.
- patients ayant une hémoglobinopathie composite CS (8,2% des hémoglobinoses).

En effet, la prévalence élevée de la forme A/S a été également mentionnée dans d'autres séries [50,54,55], environ 2 % à l'échelle mondiale, et peut atteindre 25-30 % de la population de certaines régions d'Afrique intertropicale [56].

A.1 HEMOGLOBINOSE S

A.1.1 Discussion des hémoglobinoses S, selon l'hémogramme et le frottis sanguin:

FORME HETEROZYGOTE A/S:

Les caractéristiques hématimétriques sanguines des patients drépanocytaires hétérozygotes sont semblables à celle du sang normal. Ceci donne l'explication de l'absence de symptômes chez ce groupe et justifie ainsi l'appellation de porteurs sains [57].

FS ne montre pas souvent d'anomalies morphologiques de GR [58]. Les drépanocytes n'apparaissent pas systématiquement dans le cas particulier du groupe A/S, mais requièrent la réalisation du test d'Emmel. En pratique, cet examen biologique, fait partie, avec le test de précipitation de l'HbS en milieu réducteur (test d'Itano), des tests permettant le dépistage rapide de la forme drépanocytaire hétérozygote [57].

Dans notre série, l'hémogramme chez les patients hétérozygotes était normal dans 68,75%, ce qui sera proche des résultats des autres études [59,60]. En revanche, une microcytose et une hypochromie ont été observées chez les patients A/S dans des séries de la littérature [50,61]. En effet, une microcytose constatée chez un drépanocytaire hétérozygote doit orienter vers une carence martiale ou une thalassémie associée. Pourtant, une macrocytose doit orienter vers une carence vitaminique B12 ou en acide folique [57].

Le tableau XII compare les paramètres hématologiques chez les patients hétérozygotes A/S de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XII : Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires homozygotes dans la littérature

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Miretal [88] Arabie saoudite/2020	13,99±1,84	78,65±9,4	24,59±2,65	-
LAANAIR [54] Marrakech/2018	12± 2,2	87,9±6,9	27,6±1,1	Aniso-poïkilocytose
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	12,1± 2,4	77,3± 8,1	26,8± 3,2	Sans anomalie
Velasco-Rodríguez et al [87] Espagne/2016	13,47±1,59	82,92±7,5	27,56±2,89	-
Notre étude Rabat, CHU/2022	12,5±1,99	82,6±6,8	27,1±2,54	Rares drépanocytes

FORME HOMOZYGOTE S/S

La drépanocytose homozygote se caractérise par une anémie hémolytique régénérative (nombre de réticulocytes > 120 G/L) [57], l'anémie est souvent normochrome normocytaire. Les homozygotes SS ont constamment une hémolyse des GR même en dehors des crises [50]. Ceci a été aussi trouvé chez tous les patients drépanocytaires homozygotes colligés dans notre série et dans d'autres études [59,62]. Pourtant, dans notre série d'étude et une autre série de la littérature [51], l'anémie microcytaire hypochrome a été observée chez les patients S/S . L'orientation est donc vers une carence martiale seule ou associée à une thalassémie.

Le FS chez les sujets drépanocytaires homozygotes dans notre série montre beaucoup d'anomalies morphologiques, comme la présence de drépanocytes et des hématies cible.

Le tableau XIII montre une comparaison des paramètres hématologiques chez les patients homozygotes S/S de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XIII : comparaison des paramètres hématologiques chez les patients homozygotes S/S.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	RTC (G/L)	FS
Doupa et al [73] Sénégal/2017	8,2± 1,4	83,2±3,5	31,1±4,1	-	-
LAANAIR [54] Marrakech/2018	9,3±0,9	92,9±0,9	31,6±2,2	246,5±52,9	cellules cibles drépanocytes
Shabbir et al [58]	7,9±1,4	80,5±13,8	25,1±4,9	-	-
Notre étude CHU Rabat/2022	7,23± 1,5	79,56±14,7	25,31±5,3	313,2	Drépanocytes

FORMES HETEROZYGOTES COMPOSITES

L'état hématologique la forme hétérozygote composite S/C se caractérise par un taux d'Hb entre 10- 12 g/dl. L'hémogramme chez ces sujets dans notre série a objectivé une anémie hypochrome microcytaire modérée (Hb : 10,7 g/dl ; VGM : 72,3fl ; TCMH: 26 pg), le FS a révélé une anisopokilocytose érythrocytaire. Ce profil concorde avec les résultats de la littérature [50, 59, 63].

Quant au seul cas hétérozygote composite S/ β^+ -thalassémie répertorié au sein de notre série, nous remarquons une anémie microcytaire hypochrome (Hb=9,9 g/dl; VGM=63, 6 fl; TCMH=21,1pg), le FS montre surtout de nombreux drépanocytes. Ce résultat rejoint celui d'autres études[51,55].

L'Hb S possède une charge électrique différente de l'HbA à cause de la substitution d'un acide glutamique polaire par une valine apolaire, ce qui conduit à une mobilité de l'HbS plus lente que celle de l'HbA en électrophorèse.

A.1.2 Discussion des hémoglobinoses S, selon l'électrophorèse de l'Hb:

FORME HETEROZYGOTE A/S

L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin d'un sujet drépanocytaire hétérozygote ($\beta A/\beta S$) montre une fraction majoritaire de l'Hb A à un taux de 55- 60 %, une fraction d'HbS a un taux d'expression de 35- 45 % et l'HbA2 qui avoisine les 2- 3%. Nos résultats sont en accord parfait avec les données de la littérature [50]. Ce profil doit être différencié de celui d'un drépanocytaire homozygote transfusé, où le taux d'Hb A du donneur peut fausser l'interprétation des résultats. Étant donné que, l'HbA du donneur disparaît du tracé électrophorétique dans les semaines qui suivent la transfusion [57], il est vivement recommandé de réaliser l'étude de l'Hb à distance de toute transfusion sanguine (minimum 3 mois).

Un taux diminué d'HbS doit inciter tirer l'attention à une carence martiale (généralement associée à une anémie microcytaire) ou faire évoquer un trait α -thalassémique (souvent associée à une microcytose) [64]. En cas d' α -thalassémie associée, ce taux se situe entre 30 et 35 % si un seul gène α est délété ($-\alpha/\alpha\alpha$), et peut atteindre 25 à 30 % en cas de délétion de deux gènes α ($-\alpha/\alpha$) ou ($--/\alpha\alpha$) [65].

Le tableau XIV présente une comparaison entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des patients drépanocytaires hétérozygotes de la série étudiée avec ceux des autres études.

Tableau XIV: Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires hétérozygotes dans la littérature

Auteur	HbA (%)	HbA2(%)	HbF(%)	HbS(%)
MirSAetal [88]	68,47±16,3	3,72±0,49	0,49± 0,42	32,79± 3,2
LAANAIT.R [54] Marrakech/2018	63,2±2,3	2,9 ± 4,9	-	33,8±1,9
Dahmanieta [52] Kenitra/2017	61,7±5,2	2,5±0,6	-	35,8±1,3
Notre étude CHU Rabat/2022	57,4±3,3	3,09±0,36	-	38,3±2,4

FORME HOMOZYGOTE S/S

L'ELP de l'Hb montre un taux d'Hb S remplaçant l'HbA allant de 77 à 98%, et un taux élevé de l'Hb F (2 à 20 %). Il est important de déterminer le taux de l'Hb F chez les drépanocytaires SS, car au-delà de 10%, celui-ci inhibe en partie la polymérisation de l'Hb S et retarde la falciformation. Les résultats de cette série sont en parallèle avec ceux d'autres travaux [50,62,66].

Le tableau XV compare entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des patients drépanocytaires homozygotes S/S de notre série avec ceux des autres études.

Tableau XV : Résultats de l'ELP de l'Hb des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries de la littérature

Auteur	HbS(%)	Hb A2(%)	HbF(%)
Thiametal [90] Sénégal/2017	86,8	2,2	4,0
Dahmanietal [52] Kenitra/2017	88,9±4,9	2±0,7	9,1±2,3
Doupaetal [73] Sénégal/ 2017	87,79±8,2	2,7±1,04	9,5±8,3
Notre étude CHU Rabat/2022	77,8±11	5,25±7,7	14,3±8,5

FORMES HETEROZYGOTE COMPOSITES

L'électrophorèse de l'Hb de la forme hétérozygote composite S/C montre une proportion égale d'HbS et d'HbC (de 45 à 50 %), une augmentation légère de l'HbF (5 %) et une absence totale d'HbA. Cela est en accord avec d'autres études [50,59,63,67].

Le tableau XVI compare entre les résultats de l'électrophorèse de l'Hb des hétérozygotes composites S/C de notre série avec ceux des autres travaux.

Pour la forme S/β⁺-thalassémie, l'électrophorèse de l'Hb révèle un taux d'HbA bas (1 - 25%), un taux d'HbS entre 55- 90% et des taux élevés de l'HbA₂ (4 - 6%) et de l'HbF (5- 15%). Notre étude présente 81,5% de HbS, 4,5% de HbA₂, et 14% de HbF.

Tableau XVI : Résultats de l'ELP de l'Hb des hétérozygotes composites S/C dans la littérature

Auteur	Hb A ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)
LAANAIT.R [54] Marrakech/2018	-	-	60,3	39,7
Dahmani et al [52] Kenitra/2017	2,7±0,8	1,2±0,4	49,4±3,5	47,7±5,3
Biazetal [83] Rabat/ 2017	3,9	3,6	49,6	42,9
Dami et al [92] Rabat/2013	-	-	61,7	38,3
Notre étude CHU Rabat /2022	2,3±2	1,5±1	44,2±2,04	47,9±5,36

A.2 HEMOGLOBIOSE C

A.2.1 Discussion des hémoglobinoses C, selon l'hémogramme et le frottis sanguin:

L'Hb C est le deuxième variant de l'Hb le plus fréquemment rencontré après l'HbS. Ceci a été également rapporté dans la présente étude (12,7%). Ce variant est le résultat du remplacement d'un acide glutamique par une lysine en position 6 sur la chaîne β ($\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$).

FORME HETEROZYGOTE

Selon les études, les sujets A/C peuvent présenter sur le plan hématologique une microcytose modérée à cause du phénomène de déshydratation [68]. Dans notre étude, l'hémogramme ne montre aucune anomalie (taux d'Hb, VGM et TCMH sont normaux).

FORME HOMOZYGOTE

L'hémogramme montre une anémie microcytaire régénérative discrète, à l'opposition de notre étude ou il n'avait aucune anémie. L'examen cytomorphologique du FS montre une érythroblastose occasionnelle (environ 1-2%) et des anomalies cytologiques, comme des hématies en cible abondantes, des microsphérocytes, des GR en bâtonnets, une anisocytose et une poïkilocytose. Chez les sujets C/C de notre série, nous avons une anisopoïkilocytose.

FORMES HETEROZYGOTES COMPOSITES

L'hémogramme chez les sujets C/ β^+ objective une anémie hypochrome microcytaire. Le taux de réticulocytes est modérément élevé, donc un caractère régénératif de cette anémie. Dans notre étude, aucune anémie n'a été observée chez ce groupe étiologique. Le FS révèle une aniso-poïkilocytose, et de nombreuses cellules cibles.

FORME HETEROZYGOTE

L'HbC possède une charge différente de l'HbA, pour le diagnostiquer il faut mettre en évidence la présence d'une fraction en fenêtre C en CLHP et en ECAP, l'électrophorèse acide confirme de diagnostic de HbC. Le taux d'expression de l'Hb C à l'état hétérozygote est de l'ordre de 35- 45%. Cette interprétation n'est valable qu'en l'absence de transfusion sanguine récente (<3 mois). Le taux moyen de l'Hb C chez les patients A/C de notre série était de 38,7%, ce qui est concordant avec les données d'autres séries [50,52,69].

Des taux diminués d'Hb C, seront retrouvés en cas d'association avec une carence martiale et/ou une α -thalassémie mineure.

A.2.2 Discussion des hémoglobinoses C, selon l'électrophorèse de l'Hb:

FORME HOMOZYGOTE

L'électrophorèse de l'Hb chez les sujets C/C montre un taux d'HbC supérieur à 90%, l'absence de l'HbA, un taux d'Hb F entre 1 et 2% et un taux d'Hb A2 entre 2 et 3% [70]. Nos résultats s'accordent avec la littérature et se rapprochent de ceux des autres séries [68,69,71] avec un taux moyen de HbC à 95,9%.

FORMES HETEROZYGOTES COMPOSITES

Chez les hétérozygotes composites C/ β^+ le taux d'HbA est compris entre 20- 30% et un taux d'Hb C entre 60-80%. Cependant, l'Hb A est complètement absente chez les hétérozygotes C/ β^0 avec un taux d'Hb C > 90%, une valeur d' HbF entre 2-10% et une HbA2 > 3,4% [44,98]. Les résultats obtenus chez le sujet C/ β^+ (Hb A : 60,2%, Hb A2 : 4,4%, Hb F : 0,1%, Hb C : 35,3%) dans notre série n'est pas en accord pas avec les seuils définis dans la littérature.

B. β -THALASSEMIE

La β -thalassémie est rencontrée fréquemment dans le pourtour méditerranéen (Afrique du nord, Grèce, Italie, Corse, Sardaigne, Sicile), en Asie (Thaïlande, Viêt-Nam, Inde, Chine) et au Moyen-Orient. Cette maladie est aussi présente en Europe du Nord, aux Amériques, dans les Caraïbes et en Océanie, et ceci en raison des migrations de populations,

La prévalence totale de la β -thalassémie n'est pas connue précisément car elle varie énormément selon les régions du monde [100]. Sur les 330 000 naissances annuelles d'individus atteints d'HbP majeures dans le monde, à peu près 17% d'entre eux sont connus de β -thalassémique.

La fréquence de la thalassémie En Europe est très variable. Elle est très fréquente en Italie et en Grèce, mais très rare en Europe du Nord et en France. Les prévalences plus importantes de β -thalassémie sont observées à Chypre et en Sardaigne avec 14 % et 12 % respectivement de porteurs hétérozygotes dans la population [72]. Annuellement, l'incidence totale des personnes symptomatiques est estimée à 1 sur 100 000 dans le monde et 1 sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne [73].

Le Maroc est en 28ème position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la β -thalassémie (3%) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la β -thalassémie (12000) [74].

Dans la région de la mer Méditerranée, le Maroc se classe, Selon l'OMS, en 10ème place concernant la β -thalassémie majeure.

La β -thalassémie représentent 23% des cas étudiés dans cette série, avec une dominance totale du trait β -thalassémique (100%). D'autres études marocaines [75,76] et une étude indienne [77] ont montré un résultat identique.

B.1 Discussion des β -thalassémie, selon l'hémogramme et le frottis sanguin:

β -THALASSEMIE HETEROZYGOTE

La β thalassémie hétérozygote est caractérisée très souvent par une pseudopolyglobulie, une microcytose, une hypochromie, le taux d'Hb est normal ou plus au moins diminué (entre 10 et 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou un peu élevée. Au FS il y a une anisocytose, une hypochromie et une poïkilocytose. Ces résultats sont identiques à ceux rapportés dans d'autres séries [51,55,59] (Tableau XVII).

Tableau XVII : Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature

Auteur	GR (10/ μ l)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	FS
Alaoui et al [55] Larache/2020	5,59 \pm 1,05	11,16 \pm 1,56	63,91 \pm 6,64	20,4 \pm 3,36	-
Shabbir et al [58] Pakistan/2016	5,0 \pm 1,15	9,8 \pm 2,28	68,5 \pm 11,6	20,1 \pm 6,9	-
LAANAIR Marrakech/2018 [54]	6,1 \pm 0,9	11,5 \pm 1,2	67,9 \pm 9,4	22,6 \pm 3,7	Anisopoïkilocytose \pm Hématiesencibles Microcytose et hypochromie
Notre étude CHU Rabat/2022	5,02 \pm 1,6	10,6 \pm 2,	69,2 \pm 13,3	22 \pm 5,1	Anisopoïkilocytose

B.2 Discussion des β -thalassémie, selon L'électrophorèse de l'Hb:

β -THALASSEMIE HETEROZYGOTE

L'électrophorèse de l'Hb des sujets β -thalassémiques hétérozygotes montre une élévation du taux de l'HbA₂ (entre 3,8 -5,5 %) et un taux variable d'HbF (0,5 - 4 %). Cela est conforme avec les résultats de notre étude et celle d'autres études [55,59,78] (Tableau XVIII). L'augmentation de l'HbA₂ est presque souvent masquée par unecarence martiale sévère. C'est pour cette raison, l'électrophorèse de l'Hb n'interprétable que si les stocks martiaux sont normaux.

Le principal objectif du diagnostic des β -thalassémie hétérozygotes est d'évaluer le risque de transmission de formes sévères ou intermédiaires aux générations qui suivent afin de délivrer le conseil génétique adéquat.

Tableau XVIII : Résultats de l'ELP de l'Hb des porteurs d'une β -thalassémie hétérozygotedans les séries de la littérature

Auteur	HbA(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)
Alaouietal [55]	83,43±1,8	5,46±0,56	1,78±0,6
Miretal [88]	93,90±0,60	4,97± 0,95	1,13± 0,98
LAANAIT.R [54]	94±1,2	5,2± 0,7	0,9± 0,3
Notre étude	82,4±2,9	4,6±0,5	2,3±1,68

2. Discussion des déficits enzymatiques:

L'objectif de l'étude étant d'analyser la proportion du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et la variation de son activité enzymatique chez tous patient souffrant d'une anémie hémolytique. Aucune étude ayant un objectif similaire n'est trouvée au niveau national. Cependant, des études sont faites au niveau de certains pays du continent africain concernant le sujet. Les résultats de notre étude révèlent une moyenne de 3,99 U/g Hb (équivalent à 126,15 UI/Tera d'érythrocytes) dans la population étudiée. La moyenne de l'activité de la G6PD trouvée dans notre étude est inférieure à celle rapportée par une étude réalisée à Ouagadougou qui est de $24,72 \pm 11,87$ U/g Hb, et inférieure aussi à celle rapportée par ASSANI Saïdath qui est de $8,87 \pm 0,38$ U/g Hb [79,80].

Nous avons retrouvé une fréquence de 27 % de déficit dans notre étude dont 15 de sexe masculin (prédominance masculine à 88%) et 2 de sexe féminins (22%), tandis que l'étude de ASSANI Saïdatha trouvé une fréquence de 52 % de déficit en G6PD avec une prédominance masculine à 59,62 % par rapport à celle féminine qui est à 40,38 %.

3. Discussion des anomalies de la membrane érythrocytaire

Quant aux anomalies de membrane érythrocytaire, on ne trouve pas des études qui détaillent les différents profils pathologiques, ce qui est trouvé dans les littératures ce sont des prévalences générales établis par des grands organismes comme l'OMS. Voici les prévalences de principales anomalies membranaires :

- La sphérocytose héréditaire est l'anémie d'origine membranaire la plus fréquente avec une prévalence de 1/2 000 à 3 000 personnes en Europe de l'Est et Amérique du Nord mais elle est présente dans toutes les populations.
- L'incidence de l'elliptocytose héréditaire est de 1/2 000 à 4 000 à travers le monde mais elle peut atteindre 1/100 dans certaines régions d'Afrique (mécanisme de résistance au paludisme).
- L'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA), parfois classée dans le groupe des

elliptocytoses, est très majoritairement présente dans les zones d'endémie palustres de l'Indonésie, des Philippines, de la Malaisie et du sud de la Thaïlande (mécanisme de résistance au paludisme). Sa prévalence varie entre 5 % et 20 % dans ces régions.

- Les stomatocytoses héréditaires : rares avec une incidence estimée à 1/50 000 naissances mais probablement sous-estimée, en raison de l'existence de formes avec des manifestations clinico-biologiques non hématologiques.
- La Neuroacanthocytose (NA) est un groupe des maladies neurodégénératives sévère et rare : prévalence serait de l'ordre de 0,1 à 1 pour 1 million, d'expression clinique polymorphe, associant des manifestations neuropsychiatriques systémiques, avec présence des globules rouges spiculées ou acanthocytes au frottis sanguin.

Dans notre série d'étude (63 patients), on a pu détecter que 3 cas d'anomalies membranaires, qui demandent encore d'autres tests biologiques (notamment des tests moléculaires et génétiques) en vue de leurs confirmations. Ces 3 cas suspects sont les suivants :

- Une enfant âgée de 3 ans et qui souffre d'une anémie sévère hypochrome normocytaire régénérative (Hb : 4,5 g/dl ; VGM : 86 fl ; CCMH : 20 g/dl ; Réticulocytes : 210 G /l), son diagnostic de sphérocytose est basé sur son profil de fragilité osmotique membranaire : l'hémolyse initiale de cette patiente est à 6,87 (la normale 4.5-5), et son hémolyse totale est à 2,73 (la normale 2.5-3.5).
- une patiente adulte ayant une anémie modérée normochrome normocytaire (Hb : 10,8 g/dl ; VGM : 95 fl ; CCMH : 32 g/dl), et ayant une résistance osmotique globulaire diminuée avec une hémolyse initiale à 5,8 (la normale 4.5-5), et une hémolyse totale à 4,3 (la normale 2.5-3.5)
- une patiente âgée de 30 ans et chez elle le contexte clinico-neurologique est fortement évocateur d'une neuro-acanthocytose, son hémogramme montre une légère anémie normochrome normocytaire régénérative, cependant sur le frottis sanguin on trouve les anomalies érythrocytaires suivantes: Sphérocytose à 20%, Acanthocytose à 15%, et Schizocytes à 2%. On note aussi la présence de plusieurs hématies à restes nucléaires.

CONCLUSION

Les pathologies érythrocytaires constitutionnelles sont des maladies très courantes dans le monde. Ils sont désormais cosmopolites en raison des vagues d'immigration. Le Maroc est touché par la plupart de ces maladies en raison de sa situation géographique, de son origine ethnique et de la fréquence élevée des mariages consanguins.

Cette étude est l'occasion de valoriser les données épidémiologiques et biologiques de ces pathologies enregistrés par le Laboratoire de d'Hématologie Centrale de CHU Rabat, et ceci sur une période de 2 ans.

D'après les résultats de ce travail, nous avons noté que la drépanocytose, le déficit en G6PD et la bêta-thalassémie représentaient la majorité des cas, qui ont été diagnostiquées chez toutes les tranches d'âge. Nos résultats confirment les tableaux d'expression cliniques et biologiques couramment décrits dans la littérature et confirment la présence de différents types de pathologies érythrocytaires constitutionnelles dans la population marocaine avec une fréquence élevée de sujets hétérozygotes.

Les laboratoires de biologie médicale doivent sélectionner des techniques efficaces et complémentaires pour diagnostiquer les anomalies des pathologies érythrocytaires en tenant compte des paramètres ethniques, cliniques, hématologiques et biochimiques. Les laboratoires de référence doivent être consultés pour la moindre incertitude diagnostique.

Le diagnostic de ces anomalies est important dans les différents contextes cliniques et est également important dans le dépistage des hétérozygotes asymptomatiques pour identifier les couples dont les membres sont porteurs afin qu'ils puissent bénéficier d'un conseil génétique correct et adéquat. Il est donc nécessaire d'élaborer des plans nationaux de prévention et de gestion des pathologies érythrocytaires constitutionnelles adaptés à nos conditions socioculturelles et économiques. Le programme devrait inclure l'éducation à la santé, le dépistage hétérozygote, le conseil génétique et le dépistage néonatal de ces anomalies, ainsi que la création des registres nationaux de ces maladies.

RESUME

Résumé

Titre : Profils pathologiques érythrocytaires constitutionnelles.

Auteur : Yousra EL AISSAOUI

Rapporteur : Pr. AZLARAB MASRAR

Mots clés : pathologies érythrocytaires constitutionnelles, hémoglobinopathies, drépanocytose, thalassémies.

Introduction : Les érythrocytopathies constitutionnelles sont des affections héréditaires des globules rouges qui regroupent différentes anomalies affectant ces différents composants. Les hémoglobinopathies et les thalassémies en font partie et comptent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde.

Type et objectif de l'étude : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des résultats des 164 patients admis au Laboratoire Central de l'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina, durant la période allant du 01/01/2020 jusqu'au 01/01/2022, pour le motif d'un bilan d'anémie pour diagnostic biologique et étiologique devant une clinique suspecte ou un bilan de routine d'anémie ou devant une enquête familiale autour d'un cas index. Nous avons diagnostiqué au total 65 patients atteints de pathologies constitutionnelles du globule rouge.

Résultats Les 65 patients de notre étude se répartissaient en 38 sujets masculins (soit 58,8% des cas) et 27 sujets féminins (soit 41,2% des cas), âgés de 6 mois à 72 ans, avec une moyenne de 16,6 ans. La drépanocytose (57%), le déficit en G6PD (26%) et la bêta-thalassémie (12,3%) prédominaient, tandis que les anomalies de la membrane érythrocytaire ne représentaient que 4,7%. Les anomalies biologiques et les syndromes d'anémie étaient fréquents (57,14%). Les frottis sanguins montraient fréquemment une morphologie anormale des globules rouges (49%). Des tests spécifiques tels que l'électrophorèse de l'hémoglobine, les dosages enzymatiques et les mesures de résistance osmotique sphérique jouent un rôle crucial dans le processus de diagnostic et révèlent diverses anomalies des globules rouges.

Conclusion Dans la plupart des cas, les résultats de cette étude sont cohérents avec les données de la littérature. Le dépistage hétérozygote, le conseil génétique et un programme national systématique de dépistage néonatal sont très attendus.

ABSTRACT

Title: Constitutional erythrocyte pathological profiles.

Author : Yousra EL AISSAOUI

Rapporteur : Pr. AZLARAB MASRAR

Key words: constitutional erythrocytic pathologies, hemoglobinopathies, sickle cell disease, thalassemias.

Introduction: Constitutional erythrocytopathies are hereditary disorders of the red blood cells which group together different anomalies affecting these different components. Hemoglobinopathies and thalassemias are among the most common genetic diseases in the world.

Type and objective of the study: This is a retrospective and descriptive study of the results of 164 patients admitted to the Central Laboratory of Haematology of Ibn Sina Hospital, during the period from 01/01/2020 to 01/01/2022, for the reason of an anaemia work-up for biological and etiological diagnosis in front of a suspicious clinic or a routine anaemia work-up or in front of a family investigation around an index case. We diagnosed a total of 65 patients with constitutional red blood cell disorders.

Results: The 65 patients in our study were divided into 38 males (58.8% of the cases) and 27 females (41.2% of the cases), aged from 6 months to 72 years, with an average age of 16.6 years. Sickle cell disease (57%), G6PD deficiency (26%) and beta-thalassemia (12.3%) predominated, while erythrocyte membrane abnormalities accounted for only 4.7%. Biological abnormalities and anemia syndromes were frequent (57.14%). Blood smears frequently showed abnormal red blood cell morphology (49%). Specific tests such as hemoglobin electrophoresis, enzyme assays and spherical osmotic resistance measurements play a crucial role in the diagnostic process and reveal various red cell abnormalities.

Conclusion: The results of this study are in agreement with the majority of cases in the literature. Screening of heterozygotes, genetic counselling and the implementation of a national program of systematic neonatal screening are eagerly awaited.

ملخص

العنوان: المظاهر المرضية لبنية كريات الدم الحمراء .

الكاتبة: العيساوي يسرا

المقرر: الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات الأساسية: الأمراض البنيوية لكريات الدم الحمراء ،أمراض الخضاب الدموي، فقر الدم المنجلي،الثلاسيما

مقدمة

الأمراض البنيوية لكريات الدم الحمراء هي أمراض وراثية تشتمل على تشوهات نوعية و كمية لمختلف مكونات كريات الدم الحمراء، و تعتبر أمراض الهيموغلوبين والثلاسيما جزءاً منها وهي من بين أكثر الأمراض الوراثية انتشاراً في العالم

نوع الدراسة وهدفها

هذه دراسة استعادية ووصفية لنتائج 164 مريضاً تم إدخالهم إلى مختبر أمراض الدم المركزي بمستشفى ابن سينا خلال الفترة من 2020/01/01 إلى 2022/01/01 ، و يهدف هذا العمل إلى الدراسة البيولوجية للحالات المشتبه بها إكلينيكيًا أو من خلال الفحص الروتيني أو من خلال تحقيق معمق حول حالة عائلية، ومن ثم مناقشتها فيما يتعلق بالبيانات الواردة في الأدبيات. قمنا بتشخيص ما مجموعه 65 مريضاً يعانون من الأمراض البنيوية لكريات الدم الحمراء.

النتائج

من الناحية الوبائية: يتألف مجتمع الدراسة من 38 رجلاً (58.8%) و 27 امرأة (41.8%) بمتوسط عمر 16.6 سنة، في وقت التشخيص كان العمر يتراوح من 6 أشهر إلى 72 عامًا. يسود مرض الخلايا المنجلية (57%) ونقص G6PD (26%) و الثلاسيما بيتا (12.3%) ، بينما تشكل تشوهات غشاء كرات الدم الحمراء 4.7% فقط . هناك وجود كبير للتشوهات البيولوجية و متلازمة فقر الدم بنسبة 57.14%، وغالبًا ما تظهر في مسحة الدم تشوهات مورفولوجية في خلايا الدم الحمراء. تلعب الفحوصات المحددة مثل الرحلان الكهربائي للهيموجلوبين والمقاييس الأنزيمية وقياس المقاومة التناضحية الكروية دوراً أساسياً في عملية التشخيص وتكشف عن تشوهات مختلفة في خلايا الدم الحمراء.

الخلاصة

تنفق نتائج هذه الدراسة، في معظم الحالات، مع البيانات الموجودة في الأدبيات، ويجب فحص الزيغوت المتغيرة، والاستشارة الوراثية ، وإنشاء برنامج وطني منهجي لفحص حديثي الولادة.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Alharbi KK, Khan IA. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the role of the A- variant in a Saudi population. *J Int Med Res.* 2014 Oct;42(5):1161-7. doi: 10.1177/0300060514531923. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25169987.
- [2]. Robertson J, Shilkofski N. *Le manuel Harriet Lane*. 17^{ème} éd. Philadelphie, Pennsylvanie : Mosby ; 2005 : 337
- [3]. J.J Lefrère, P.Rouger. *Transfusion sanguine abrégés*, 5^{ème} édition, page 73
- [4]. Carole Emile. *Démarche diagnostique devant une anémie* vol 20, n°416, 2009
- [5]. Martin R. Howard ; Peter J. Hamilton. *Hématologie*, 2004, chapitre anatomie et physiologie, pages 4-5
- [6]. Taieb Agourram Hematology PHD, member of Harvard medical school postgraduate association .*Les cahiers d'hématologie le système hématopoïétique* 2013, pages 1-6
- [7]. Ovale, William K., PhD ; Nahirney, Patrick C., PhD *Netter's essential histology* 2^{ème} édition 2013
- [8]. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013 ; 3 : a011643.
- [9]. Beris P, Picard V. Non-immune hemolysis: diagnostic considerations. *Semin Hematol* 2015 ; 52 (4) : 287-303.
- [10]. Chiche, E., & Caulier, A. (2018). Hémoglobinopathies et autres anémies hémolytiques constitutionnelles. *Hématologie*, 24(2), 169-182.
- [11]. Dussiot M, Maciel T, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in b-thalassemia. *Nat Med* 2014 ; 20 (4) : 334-5.
- [12]. Thein SL. Molecular basis of b thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis* 2017 ; 70 : 54-65.

- [13]. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *The Lancet* 2004 ; 364 (9442) : 1343-60.
- [14]. Bain, B. J. (2006). The alpha, beta, delta and gamma thalassaemias and related conditions. *Haemoglobinopathy Diagnosis, 2nd Edition. Wiley-Blackwell. Oxford*, 63-138.
- [15]. Atweh, G. F., DeSimone, J., Sauntharajah, Y., Fathallah, H., Weinberg, R. S., Nagel, R. L., ... & Adams, R. J. (2003). Hemoglobinopathies. *ASH Education Program Book, 2003(1)*, 14-39.
- [16]. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet Lond Engl* 2008 ; 372 (9647) : 1411-26.
- [17]. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica* 2016 ; 101 (11) : 1284-94.
- [18]. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update: Guideline. *Br J Haematol* 2012 ; 156 (1) : 37-49.
- [19]. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol* 2017 ; 39 (Suppl 1) : 47-52.
- [20]. Glogowska E, Schneider ER, Maksimova Y, et al. Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. *Blood* 2017 ; 130 (16) : 1845-56.
- [21]. Rapetti-Mauss R, Lacoste C, Picard V, et al. A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis. *Blood* 2015 ; 126 (11) : 1273-80.
- [22]. Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood*

2013 ; 121 (19) : 3925-35.

[23]. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 1996 ; 93 (2) : 303-10.

[24]. HARDIE R : Cerebral hypoperfusion and hypometabolism in chorea-acanthocytosis. *Mov Disord.* 1998 Sep; 13 (5):853-4.

[25]. Hardie r.j., pullon h.w.h., harding a.e., owen j.s., piresm., daniels g.l., imai y., misra v.p., king r.h.m., jacobs j.m., tippett p., duchen l.w thomas p.k., marsden: neuroacanthocytosis : a clinical , haematological and pathological study of 19cases, 1991 , *brain* 114:13-49.

[26]. Higgins j.j., patierson m.d., papadopoulos n.m., Bradyro., pentchev p.g., barton n.w.:

Hypobetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinis pigmentosa, and Pallidal degeneration (harp syndrom), *neurology*; 42:194-198,1992.

[27]. Ueno s, maruki y, nakamura m, tomemori y, kamae k.tanabe h, yamashita y, matsuda s, kaneko s, sano a: the geneen coding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis.*nat genet.* 2001 jun; 28(2):121-2.

[28]. TCHERNIA G.: Les acanthocytoses constitutionnelles et acquises.1967In: Bernard J.; Levy JP; Varet B. (eds). *Hématologie*, pp 751-767. Flammarion. Paris.

[29]. SORRENTINO G, DE RENZO A, MINIELLO S, NORI O, BONAVIDA V.: Late appearanee of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis.*J Neurol Sei.* 1999 Mar 1; 163(2):175-8.

[30]. Feinberg te., cianci c.d., morrow j.s., pehta j.c., Redanc.m., huima t, koroshetz w.j.:diagnostic tests forChorea-acanthocytosis, *neurology*; 41:1000-1006, 1991.

[31]. Uyoga S, Ndila CM, Macharia AW, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children in Kenya: a case-control and a cohort study. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 (10) :e437-444.

[32]. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Lancet Lond Engl 2008 ; 371 (9606) : 64-74.

[33]. Luzzatto L, Arese P. Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 2018 ; 378 (1) : 60-71.

[34]. Canu G, De Bonis M, Minucci A, Capoluongo E. Red blood cell PK deficiency: an update of PK-LR gene mutation database. Blood Cells Mol Dis 2016 ; 57 : 100-9.

[35]. FUJIMOTO Y, ISOZAKI E, YOCOCHI F, YAMAKAWA K, TAKAHASHIH, HIRAIN S: A case of chorea-acanthocytosis successfully treated with posteroventral pallidotomy. Rinsho Shinkeigaku 2007; 37:891-894.

[36]. GONCE M.: Tics et syndrome de Gilles de La Tourette. Encycl MédChir (Elevier, Paris), Neurologie, 17-059-C-10, 1999, 6p.

[37]. GUSELLA J.F., MACDONALD M.E.: Genetics and molecular biology of Huntington's disease, Chap. 34, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC ,McGraw Hill éditions,1997,779p,477-490.

[38]. HARDIE R.: Cerebral hypoperfusion and hypometabolism in choreaacanthocytosis. Mov Disord. 1998 Sep; 13 (5):853-4.

[39]. Dr F.Toutain service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU de Rennes. Diagnostic d'une anémie en pédiatrie ; démarche diagnostique, prise en charge thérapeutique

[40]. A. Bourrillon et coll abrégés de pédiatrie 2^{ème} édition 2002, chapitre 36 :
orientation diagnostique devant une anémie (item 297) pages 337-339

[41]. Carole Emile. Démarche diagnostique devant une anémie vol 20, n°416, 2009

[42]. René Caquet 250 examens de laboratoires, chapitre : Hémogramme ou numération formule sanguine (NFS) pages : 256-258, 2010

[43]. Pharmacie clinique et thérapeutique Mathieu Boulin et Philippe Fagnonichapitre 24

traitements des anémies, pages

379-395, 5^{ème} édition 2018

[44]. Jean Louis Schlienger 100 questions clés en médecine générale, 2013, chapitre

2, pages 49-99

[45]. Dominique Plantaz Démarche diagnostique devant une anémie chez l'enfant

(297e) Novembre 2004

[46]. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

Deutsches Ärzteblatt International. 2011;108(3132):53240.

[47]. Fattoum s. Evolution of hemoglobinopathy prevention in Africa: results, problems and prospect. Mediterranean journal of Hematology and infectious diseases. 2009;1(1):e2009005.doi :10.4084/mjhid.2009.005.

[48]. Djeddi z, benameur zk. Dépistage des hémoglobinopathies au chu Tlemcen [doctorat en pharmacie]. Tlemcen: faculte de médecine Université abou bekr belkaïd; 2017.

[49]. Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A, Jariwala P, Rathod H. Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): A pilot study. J Med Soc. 2016;30:1115.

[50]. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude transversale descriptive autour du cas index. Pan Afr Med J.2017;27(1).

[51]. Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T, et al. Type and frequency of hemoglobinopathies, diagnosed in the area of Karachi, in Pakistan.

Cogent Med .2016; 3(1): 1188875.doi:10.1080/2331205X.2016.1188875.

[52]. Malam-Abdou B, Brah S, Mahamadou S, Maïga DA, Djibrilla A, Daou M, et al. Les

Hémoglobinopathies au Niger: Analyse de 6532 Électrophorèses Réalisées au Laboratoire de Biochimie de la Faculté des Sciences de la Santé de Niamey. HEALTH SCIENCES AND DISEASE. 2016;17(3).

[53]. Traore MS, Zohoncon TM, Ouedraogo P, Ouattara AK, Obiri-Yeboah D, Tao I, et al. Hemoglobin AE, AO-Arab and SO-Arab Genotypes in Burkina Faso: Hematological Parameters, Genotypic and Allelic Frequencies of Hemoglobinopathies. Journal of Human and Clinical Genetics. 2020;2(1).

[54]. MOUSSODJI CF. L'hémoglobinoS: Épidémiologie et Exploration biologique
Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV [Doctorat en Pharmacie].RABAT:
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE MOHAMMED V; 2015.

[55]. Alaoui FZ, LAGHMICH A, NOUROUTI NG, BARAKAT A, MECHITA MB.
Pattern of Hemoglobinopathies: A Cross-sectional Study in North of Morocco. 2020.

[56]. Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F. La drépanocytose en France.
Revue Francophone des Laboratoires.2016;2016(481):616.

[57]. Girot R, Maier-Redelsperger M, Neonato MG. Le diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. Revue Française des Laboratoires. 2001;(329):115.

[58]. Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte. EMC - Hématologie. 2009;4(2):119.

[59]. Laanait r. Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital
Avicenne [doctorat en médecine].marrakech: faculte de medecine et de pharmacie universite
cadi ayyad; 2018.

[60]. Velasco-Rodríguez D, Alonso-Domínguez J-M, González-Fernández F-A, Muriel A, Abalo L, Sopeña M, et al. Laboratory parameters provided by Advia 2120 analyser identify structural haemoglobinopathy carriers and discriminate between Hb S trait and Hb C trait.

Journal of Clinical Pathology. 2016;69(10):912–20.

[61]. G Mir SA, Alshehri BM, Alaidarous M, Banawas SS, Dukhyil AAAB, Alturki MK. Prevalence of Hemoglobinopathies (β -Thalassemia and Sickle Cell Trait) in the Adult Population of Al Majma'ah, Saudi Arabia. Hemoglobin. 2020;44(1):4750.

[62]. Doupa D, Djite M, Gueye PM, Seck M, Faye BF, Seck SM, et al. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. International Journal of Biological and Chemical Sciences. 2017;11(4):1706–1715.

[63]. Biaz A, Neji M, Ajhoun Y, Idrissi SEM, Dami A, Reda K, et al. Découverte fortuite d'une drépanocytose hétérozygote composite S/C. The Pan African Medical Journal. 2017;27.

[64]. Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuillet de Biologie. 2013;(311):5–18.

[65]. Mario N, Sala N. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. Rev Francoph Lab. 2016; 2016(481):3547.

[66]. Thiam L, Dramé A, Coly IZ, Diouf FN, Seck N, Boiro D, et al. Profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques de la drépanocytose homozygote SS en phase inter critique chez l'enfant à Ziguinchor, Sénégal. Pan African Medical Journal. 2017;28(1).

[67]. Dami A, Biaze A, Nazih M, Nouijai A, Bouhsain S, Ouzzif Z.

DREPANOCYTOSE SC REVELEE PAR UNE OSTEONECROSE DE LA TETE HUMERALE EN POST PARTUM. Journal Marocain des Sciences Médicales.

2013;18(3).

[68]. Ouzzif Z, El Maataou A, Oukhedda N, Messaoudi N, Mikdam M, Abdellatifi M, et al. Hémoglobinoase C au Maroc : A propos de 111 cas. *La Tunisie Médicale*. 2017;95(12):22933.

[69]. **Ouaatou z.** Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des Hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire De marrakech [doctorat en médecine]. Marrakech: faculté de Médecine et de pharmacie université cadi ayyad; 2018.

[70]. Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic J. Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. *Médecine Trop*. 2011;71:21722.

[71]. Nagara M, Alba-Sauviat C, Simeon D, Gaudeau-Toussaint M-F, Fontvielle F, Faucher G. L'hémoglobinoase C homozygote: à propos d'un cas de découverte fortuite. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(4):210–216.

[72]. Joly P, Pondarre C, Badens C. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annales de biologie Clinique*. 2014;72(6):63968.

[73]. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):11.

[74]. Agouzal M, Quayou A, Benchekroune K, Khattab M. Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. *Revue médicale de Bruxelles*. 2010;31(2):79–87.

[75]. Zahir H, Chakour M, Mouhib H, Yahyaoui H, Ameer MA. Aspect

épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la β -thalassémie au Maroc. *Annales de Biologie Clinique*. 2019;77(2):16973.

[76]. Benkirane S, Aghrouch M, Masrar A, Agoumi NB. Les β -thalassémies: Etude de cas. *Journal de Biologie Médicale*. 2013;1(4):2738.

[77]. Warghade S, Britto J, Haryan R, Dalvi T, Bendre R, Chheda P, et al. Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange highperformance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(1):73.

[78]. Mir SA, Alshehri BM, Alaidarous M, Banawas SS, Dukhyil AAAB, Alturki MK. Prevalence of Hemoglobinopathies (β -Thalassemia and Sickle Cell Trait) in the Adult Population of Al Majma'ah, Saudi Arabia. *Hemoglobin*. 2020;44(1):4750.

[79]. <https://biblionumeric.epac-uac.org:9443/jspui/handle/123456789/2391>

[80]. Sawadogo, p. A. M. (2004). Prevalence du deficit en glucose-6-phosphate deshydrogenase (g6pd) et de l'association drepanocytose et deficit en g6pd chez les nouveau-nés dans la ville de ouagadougou (burkina-faso) (doctoral dissertation, universite de ouagadougou).