

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**BETTARCHA Ferial Sarra**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité: Biochimie Appliquée**

**THÈME**

**Fréquence des hémoglobinopathies au niveau du  
service d'hémobiologie de l'EPH Ain Tedles  
déterminées su Calpillarys periode 2017-2020**

Soutenue publiquement le / /2022

DEVANT LE JURY

Président	M. LAISSOUF. A	MCA	U. Mostaganem
Examineur	Mme. HENNIA. A	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	M. DAHMOUNI. S	MAA	U. Mostaganem
Co-Encadreur	Mme. BENGHARBI. Z	MCB	U. Mostaganem

Année Universitaire : 2021/2022

# Remerciement

Avant toute chose je remercie **DIEU** le plus puissant le très miséricordieux pour m'avoir donnée la force et la patience durant toutes mes années d'études

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui ont participés de près ou de loin à ms recherches et à nos recherches et à l'élaboration de ce mémoire Ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire

Je tiens tout particulièrement à remercier **M. DAHMOUNI** pour avoir encadré notre travail, pour votre disponibilité et vos brillants conseils

Soyez assuré de mon profond respect

Je vous prie d'accepter cher Maitre mes profonds remerciements

Je désire aussi remercier les professeures du département de biologie de Mostaganem qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires

Mes remerciements s'adressent aussi pour tous les médecins de l'unité de l'hématologie de l'EPH de Mesra en particulier **Dr Merouna**

# *Dédicace*

## **Au nom d'ALLAH**

Je dédie avec une très grande joie et de gaité gracieusement ce mémoire de  
fin d'étude à tous

**Aux être les plus chères de mon cœur ; à mes parents :**

pour toute votre tendresse et vos sacrifices consentis pour mon éducation et  
ma formation et qui n'a égal que le témoignage de ma profonde  
reconnaissance

**A mes deux grandes mère défuntés**

Aya et Mima qui m'on toujours soutenu et encourager par leurs invocations  
et prières ; que DIEU vous garde dans son paradis

L'autre partie de mon cœur , Mes sœurs :

**Khadidja ,Menel ,Imy et Halouma** : retrouvez ici mes sincères  
remercîments pour tous le soutien que vous m'avez apporté pendant mes  
études

A toute la famille **Abbassa** grands et petits mais surtout : **Sid ahmed, Amina**  
et Ma chère **Manel** en lui souhaitant plein de réussites dans ses études

## Résumé

Notre travail a consisté en une étude rétrospective (de mai 2017 à Juin 2020) effectuée sur 150 cas d'hémoglobinopathies diagnostiqués dans le service d'hémobiologie de l'EPH Ain Tedles. Elle a permis une meilleure connaissance de hémoglobinopathies dans notre région en décrivant leurs différents aspects épidémiologiques .

Les résultats obtenus sont : 280 cas d'hémoglobinopathies ont été diagnostiqués dont:

β-thalassémie hétérozygote 60,35%, β-thalassémie homozygote 2,14%

Double hétérozygote C/ thalassémie 1,07%, Double hétérozygote S/ thalassémie 2,14%

Drépanocytose hétérozygote 17.85% Drépanocytose homozygote 1,78%

hémoglobinosose C hétérozygote 8,92%, hémoglobinosose C homozygote 1.07% hémoglobinosose S/C 0.35% hémoglobinosose O-arabe hétérozygote 3,57%

hémoglobinosose S-O-arabe hétérozygote 0,71%

-62.17% des cas sont des adultes, 37.82 % des cas sont des enfants de moins de 15 ans

-79 cas des patients avaient moins de 10 ans avec 45 cas de β-thalassémie hétérozygote

-Répartition des hémoglobinopathies à peu près égale selon le sexe

-La plupart des patients résident à Mostaganem avec 60 cas de β-thalassémie

-La consanguinité était impliquée dans 13,92% des cas. Elle est de 50 % dans la B- thalassémie homozygote

-Les formes hétérozygotes sont majoritaires ,91.71% retrouvées surtout après l'âge de 20 ans -

Parmi les formes composites : 50 % de S/B-thalassémie

-les formes homozygotes et composites retrouvées surtout à l'âge de 6 mois à 10 ans

-Les principaux signes cliniques retrouvés dans chaque type d'hémoglobinopathies sont : la pâleur, Ictère, la SPMG/HPMG

**Mots clefs** : Hémoglobine, Hémoglobinopathie, diagnostique, -thalassémie, Drépanocytose

## **Abstract**

Our work consisted of a retrospective study (from May 2017 to June 2020) performed on 150 cases of hemoglobinopathy diagnosed at the hemobiology service EPH-Ain Tedles.

it offered a better understanding of hemoglobinopathies in our region by describing their epidemiological aspects

The results obtained are: 280 cases have been diagnosed hemoglobinopathy:

-thalassemia heterozygous:60,35% , B -thalassemia homozygous :2,14%

Double heterozygous C/ } thalassemia; 1.07% Double heterozygous S / B thalassemia: 2.14%

Sickle cell trait: 17.85%, Sickle cell disease :1.78%, Hemoglobin C/A 8,92% homozygous hemoglobin C :1,07, Hb S / C: 0.35%

Hb O Arab heterozygous: 3.57% Hb S-O-Arab heterozygous :0.71%.

-62.17% of cases are adults, 37.82% of the cases are children under 15 years old.

-79 cases of patients were under 10 years old, 45 cases with  $\beta$ -thalassemia heterozygous

-Distribution of hemoglobinopathies approximately equal sex

-Most patients resident in Mostaganem with 60 cases  $\beta$ -thalassemia.

-The Inbreeding was involved in 13.92% of cases; it is 50% in homozygous  $\beta$ -thalassemia. - Heterozygous forms 91,71% majority are found especially after the age of 20 years

-Among the composite forms: 50% S / B-thalassemia

. -Homozygous and composite forms found mainly at the age of 6 months to 10 years \_The main clinical signs found in each type of hemoglobinopathies are: pallor, jaundice, the SPMG/ HPMG.

**Keywords :** Hemoglobin,hemoglobinopathy , B-thalassemia, Sickle cell, diagnostic

## ملخص

يتكون عملنا من دراسة بأثر رجعي (من مايو 2017 إلى يونيو 2020) أجريت على 150 حالة من اعتلال الهيموغلوبين تم تشخيصها في خدمة علم أمراض الدم. EPH-AIN TEDLES

لقد قدمت فهماً أفضل لاعتلالات الهيموجلوبين في منطقتنا من خلال وصف جوانبها الوبائية

النتائج التي تم الحصول عليها هي: تم تشخيص 280 حالة اعتلال الهيموجلوبين:

- الثلاسيميا متغايرة الزيغوت: 35،60% ، ب - ثلاسيميا متماثلة اللواقح: 14،2%

ثلاسيميا مزدوجة متغايرة الزيغوت { / C ؛ 1.07% ثنائي متغاير الزيغوت S / B ثلاسيميا: 2.14% صفة الخلايا المنجلية: 17.85% ، مرض فقر الدم المنجلي: 1.78% ، الهيموغلوبين 8،92% C / A هيموجلوبين متماثل الزيغوت 1،07% C ، 0.35% Hb S / C

Hb O Arab متغاير الزيغوت: 3.57% Hb S-O-Arab متغاير الزيغوت: 0.71%.

62.17% - من الحالات بالغون و 37.82% من الحالات أطفال دون سن 15 سنة.

79 - حالة لمرضى تقل أعمارهم عن 10 سنوات و 45 حالة مصابة بالثلاسيميا متغايرة الزيغوت

-توزع اعتلالات الهيموجلوبين بين الجنسين تقريباً

-معظم المرضى المقيمين في مستغانم ولديهم 60 حالة ثلاسيميا.

- زواج الأقارب كان متورطاً في 13.92% من الحالات. يكون 50% في الثلاسيميا البيتا المتماثلة اللواقح. -توجد

أغلبية 91.71% غير متجانسة الزيغوت خاصة بعد سن 20 سنة

-من بين الأشكال المركبة: ثلاسيميا 50% S / B

. - الأشكال المتجانسة والمركبة توجد بشكل رئيسي في سن 6 أشهر إلى 10 سنوات - العلامات السريرية الرئيسية

الموجودة في كل نوع من أنواع اعتلالات الهيموجلوبين هي: الشحوب واليرقان و SPMG / HPMG

الكلمات المفتاحية : الهيموجلوبين ، اعتلال الهيموجلوبين ، الثلاسيميا ب ، الخلايا المنجلية ، التشخيص

## Liste des Figures

N° de Figure	Nom de Figure	N° de Page
1	Molécule de l'hémoglobine	05
2	Structure de l'hème	06
3	La synthèse de l'hème	07
4	Evolution de la biosynthèse des chaînes d'Hb en fonction de l'âge	09
5	Catabolisme de l'hémoglobine	10
6	Variation de la saturation en O <sub>2</sub> en fonction de la pO <sub>2</sub>	11
7	Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	24
8	Frottis sanguin d'un sujet drépanocytaire	27
9	migration de l'HBS sur acétate de cellulose à ph alcalin	28
10	Migration de l'HBS sur isoélectrofocalisation	29
11	Migration des différentes formes d'HBS à PH acide 6.0 sur gel d'agar.	29
12	Motif d'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine variantes fait avec Minicap (Sebia, Italia Srl).	31
13	CAPILLARYS 2 (Sebia).	34
14	Principe d'un système d'électrophorèse capillaire	36
15	Répartition des patients selon l'âge: catégorie ADULTE / ENFANT	37
16	Répartition des patients en fonction des tranches d'âge	37
17	Répartition des patients en fonction du sexe	38
18	Fréquence de la consanguinité parentale au cours des hémoglobinopathies	38
19	Répartition des hémoglobinopathies en fonction du phénotype	39
20	Répartition des hémoglobinopathies en fonction du génotype	39
21	Représentation des patients selon les différents types d'hémoglobinopathies	40

22	Fréquence de la consanguinité pour chaque type d'hémoglobinopathie	41
23	Les hémoglobinopathies diagnostiquées chez les patients Âgés de 6 mois à 10 ans	42
24	Répartition des hémoglobinopathies dans la wilaya de Mostaganem	42
25	Répartition des différentes hémoglobinopathies composites	43
26 (A-B-C)	Répartition des génotypes des hémoglobinopathies en fonction des tranches d'âge	44
27 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Thalassémie hétérozygote	45
28 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : $\beta$ Thalassémie homozygote	46
29 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Drépanocytose hétérozygote	47
30 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Drépanocytose homozygote	48
31 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Hémoglobinoase C hétérozygote	49
32 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Hémoglobinoase C homozygote	50
33 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Hémoglobinoase O-arabe hétérozygote	51
34 (A-B-C)	Fréquence des signes cliniques : Forme composite	52

## LISTE DES ABREVIATIONS

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**CHU**: Centre Hospitalier et Universitaire.

**CO2** : Dioxyde de carbone.

**PG** : Diphosphoglycérate.

**EDTA** : Ethylène diamine triacétique. F

**l**: Fentolitre

**FNS** : Formule de Numération Sanguine.

**FSP**: Frottis de sang périphérique

**. g/dl** : Gramme par décilitre.

**G/L** : Giga par litre.

**GLU**: Glutamine.

**GR**: Globule rouge.

**Hb** : Hémoglobine.

**Hb A** : Hémoglobine adulte.

**Hb F**: Hémoglobine fotale.

**PLC**: Chromatographie liquide a haute pression échangeuse d'ions.

**IF** : Focalisation isoélectrique.

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**LYS** : Lysine. Nm: Nanomètre.

**NR**: Numération. 02: Oxygène.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**OxyHb**: Oxyhémoglobine.

**Pg**: Picogramme.

**PH** : Potentiel d'Hydrogène.

**PHHF** : Persistance héréditaire de l'hémoglobine Fotale.

**PHI**: Potentiel proton isoélectrique.

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles.

**PO2** : Pression partielle en 02.

**T/l:** Terra par litre.963L

**TCMH :** Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**VAL:** Valine.

**VGM :** Volume globulaire moyen.

**$\alpha$  :** Alpha

**$\beta$ :** Bêta,

**$\gamma$ :** Gamma.

**$\delta$ :** Delta

**$\epsilon$ :** Epsilon.

**$\zeta$ :** Zêta.

**um:** Micromètre.

**%:** Pourcentage.

# Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des figures

Liste des abréviations

**Introduction** ..... 1

## **PARTIE I : Etude théorique**

**Chapitre 1 : Physiologie et rôle de l'hémoglobine**..... 4

1.1 Epidémiologie ..... 4

1.2 Rappel physiologique sur l'hémoglobine ..... 4

1.2.1 Structure de l'hémoglobine ..... 5

1.2.1.1 L'hème ..... 6

1.2.1.2 La globine ..... 6

1.2.2 Biosynthèse de l'hémoglobine ..... 7

1.2.2.1 La synthèse de l'hème ..... 7

1.2.2.2 Biosynthèse de la globine ..... 8

1.2.3 Le développement des hémoglobines normales chez l'homme..... 8

1.2.3.1 Hémoglobines embryonnaires et fœtales ..... 8

1.2.3.2 Hémoglobines de l'adulte ..... 9

1.2.4 Catabolisme de l'hémoglobine ..... 9

1.2.5 Fonction de l'hémoglobine ..... 10

1.2.5.1 Transport de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) des poumons aux tissus ..... 10

1.2.5.2 Transport du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) des tissus aux poumons ..... 12

1.2.5.3 Transport du monoxyde de carbone ..... 12

**Chapitre 2 : Les hémoglobinopathies** ..... 12

2.1 Les anomalies quantitatives ..... 13

2.1.1 Les thalassémies ..... 13

2.1.2 Physiopathologie et génétique ..... 13

2.2 Classification clinique des thalassémies ..... 14

2.2.1 La bêta thalassémie ..... 14

a). La beta thalassémie homozygotes (thalassémie majeure ou thalassémie de Cooley)	
b). La beta thalassémies intermédiaire	
c). La bêta thalassémie hétérozygote trait thalassémique	
d). Formes associées des bêta thalassémies	
2.2.2 L'alpha thalassémie .....	16
a). Formes homozygotes:l'anasarque foetal ou l'hydrops foetalis	
b). Forme hétérozygote	
c). Formes hétérozygote apparente	
d). Formes hétérozygote inapparente	
e). Hémoglobine H ( déficience de 03 gènes)	
2.3 Diagnostique biologique .....	18
2.3.1 $\beta$ Thalassémie .....	18
2.3.1.1 $\beta$ thalassémie homozygote,majeure,ou maladie de Cooley .....	18
a). Hémogramme	
b). Frottis de sang périphérique	
c). Myélogramme	
d). Biochimie	
e). Electrophorèse de l'hémoglobine	
f). Autres examens	
2.3.1.2 $\beta$ thalassémies hétérozygote .....	19
a). Hémogramme	
b). Frottis de sang périphérique	
c). Electrophorèse de l'hémoglobine	
2.3.2 Alpha thalassémie .....	20
2.3.2.1 Formes homozygotes .....	20
a). Hémogramme	
b). Frottis de sang périphérique	
c). Electrophorèse de l'Hb	
2.3.2.2 Hémoglobinose H .....	20
a). Hémogramme	
b). Frottis de sang périphérique	
c). Electrophorèse de l'Hb	
d). Autres examens	
2.3.2.3 Alpha thalassémie mineure ou de type 1 .....	21
a). Hémogramme	
b). Frottis de sang périphérique	
2.3.2.4 alpha thalassémie silencieuse ou de type 2 .....	21

2.3.3 La persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale PHHF .....	21
2.3.3.1 Physiopathologie .....	21
2.3.3.2 Génétique .....	21
2.3.3.3 Signes cliniques .....	22
2.3.3.4 Diagnostic .....	22
3. Les anomalies qualitatives .....	23
3.1 La drépanocytose .....	23
3.1.1 Génétique et physiopathologie .....	23
3.1.2 Classification clinique .....	25
3.1.2.1 Forme hétérozygote .....	25
3.1.2.2 Forme homozygotes .....	25
3.1.3 Diagnostic .....	26
a). FNS( formule de numération sanguine)	
b). FSP( frottis de sang périphérique)	
c). Le test d'ITANO ou test de solubilité	
d). Test de falciformation ou test d'EMMEL ou test au métabisulfite	
e). Electrophorèses d'Hb sur acétate de cellulose à ph alcalin	
f). L'isoélectrofocalisation	
g). Electrophorèse de l'Hb à PH acide 6.0 sur gel d'agar	
3.2 Autres hémoglobinopathies .....	30
3.2.1 L'hémoglobine C HbC .....	30
3.2.1.1 Physiopathologie .....	30
3.2.1.2 Diagnostic biologique .....	30
a). FNS	
b). FSP	
c). L'électrophorèse sur gel d'agar en tampon citrate	
d). L'isoélectrofocalisation	
3.2.2 HbD .....	32
3.2.3 HbE .....	32
3.2.4 HbO-Arabe.....	32
3.2.4.1 Physiopathologie .....	32
3.2.4.2 Diagnostic clinique .....	32
3.2.4.3 Diagnostic biologique .....	32
a). FNS et FSP	
b). L'électrophorèse sur acétate de cellulose à PH alcalin	

## PARTIE II : Partie expérimentale

<b>Chapitre 3 : Matériels et méthodes</b> .....	34
3.1 Problématique .....	34
3.2 objectif .....	34
3.3 population étudiée .....	34
3.4 Matériels et méthodes .....	34
3.4.1 Matériels .....	34
3.4.2 Méthode .....	36
3.5 Analyse statistique .....	36
<b>Chapitre 4 : Résultats et discussion</b> .....	37
4.1 Résultats .....	37
4.1.1 Répartition de patients en fonction de la catégorie d'âge .....	37
4.1.2 Répartition des patients en fonction des tranches l'âge .....	37
4.1.3 Répartition des patients en fonction du sexe .....	38
4.1.4 Fréquence de la consanguinité parentale au cours des hémoglobinopathies .....	38
4.1.5 Répartition des hémoglobinopathies en fonction du phénotype .....	39
4.1.6 Répartition des hémoglobinopathies en fonction du génotype .....	39
4.1.7 Représentation des patients selon les différents types d'hémoglobinopathies .....	40
4.1.8 Fréquence de la consanguinité pour chaque type d'hémoglobinopathie .....	41
4.1.9 Les hémoglobinopathies diagnostiquées chez les patients Âgés de 6 mois à 10 ans .....	42
4.1.10 Répartition des hémoglobinopathies dans la wilaya de Mostaganem .....	42
4.1.11 Répartition des différentes hémoglobinopathies composites .....	43
4.1.12 Répartition des génotypes des hémoglobinopathies en fonction des tranches d'âge .....	44
4.1.13 Fréquence des principaux signes cliniques retrouvés dans chaque type d'hémoglobinopathie .....	45
a). $\beta$ Thalassémies hétérozygote	
b). $\beta$ Thalassémies homozygote.	
c). Drépanocytose heterozygote	
d). Drépanocytose homozygote	
e). Hémoglobinosose C heterozygote	
f). Hémoglobinosose C homozygote	
g). Hémoglobinosose O-arabe hétérozygote	
h). Forme composite	
4.1.14 Fréquence des principales anomalies biologiques .....	53

4.2. Discussions .....	55
4.3. Difficultés pratiques.....	56
4.4. Suggestions .....	56
<b>Conclusion</b> .....	<b>59</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>61</b>

# *Introduction*

### Introduction :

La pathologie de l' hémoglobine et des anomalies hémoglobiniques héréditaires son liées à une modification structurale des chaines polypeptidiques de la globine.

Les anomalies structurales responsables des hémoglobinopathies sot diverses; mais dans l'immense majorité des cas-mondiale sont représentées par une substitution portant sur u seul acide aminé, généralement dans les chaines B.

Les conséquences cliniques et hématologiques de anomalies structurales de chaines globiniques sont variables. [1]

Les hémoglobinopathies se subdivisent en deux grands groupes:

- Les anomalies de structure sont la conséquence d'une modification de la séquence des acides aminés de la globine, elles conduisent à une hémoglobine anormale appelée variant.

Les anomalies les plus fréquentes affectent les chaînes P, plus rarement les chaînes a, exceptionnellement les chaînes gamma ou delta.

- Les anomalies de synthèse ou thalassémies correspondent à une diminution ou absence de production des chaines de globine (a, B, y, 8, E et 4).

Du point de vue de la santé publique, seulement les a et  $\beta$  thalassémies sont importantes.

De nombreux variants de l'hémoglobine n'entraiment aucune conséquence mais 'autres peuvent altérer la stabilité ou les propriétés fonctionnelles de l'hémoglobine et conduire à de manifestations cliniques.

Les porters de formes hétérozygotes de ces variant ne présentent pas habituellement de symptômes alors que ceux qui portent les formes homozygotes ou les formes hétérozygotes composées sont symptomatiques. [2]

Selon l'OMS, il est essentiel que l'on dispose des systèmes de surveillance efficaces et que l'on continue à investir dans la recherche sur les maladies de l'hémoglobine, si l'on veut que les interventions de santé publique soient couronnées de succès en particulier lorsque les ressources sont faibles. [3]

En effet, une meilleure connaissance de la situation épidémiologique de hémoglobinopathies dans chaque pays permet 'en définir l'ampleur du problème en santé publique, et de dégager une stratégie de prévention et de prise en charge appropriée. [4]

*Partie I :*

*Etude théorique*

## **Chapitre 1 : Physiologie et rôle de l'hémoglobine**

### **1.1 Epidémiologie :**

Les études épidémiologiques ont montré une grande incidence des maladies héréditaires de l'hémoglobine dans les populations originaires de pays tropicaux et méditerranéens, elles sont aussi répandues dans tout le moyen orient, le sud-est asiatique. Cependant, en raison des mouvements de population, cette répartition tend à se modifier et la plupart des pays sont concernés [1].

Chaque année, environ 350 000 nourrissons naissent avec des troubles ayant une relation avec une anomalie de l'hémoglobine dont les plus courants sont la thalassémie et la drépanocytose. Evidemment c'est le continent africain qui est le plus touché par cette pathologie [5].

L'organisation mondiale de la santé a estimé que près de 270 millions porteurs d'une anomalie génétique du gène de la globine existent dans le monde entier et environ 1,5 % de la population mondiale sont porteurs de beta thalassémies.

L'incidence annuelle totale des individus symptomatiques est estimée à 1 sur 100.000 à travers le monde et 1 sur 10.000 personnes dans l'Union européenne [6]. Plus de 200 000 cas de drépanocytoses en Afrique.

La drépanocytose est particulièrement fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie saoudite et de pays méditerranées. Les migrations accru la fréquence du gène incriminé dans les Amériques.

La prévalence du trait drépanocytaire atteint 10 à 40% en Afrique équatoriale, alors qu'elle n'est que de 1 à 2 % sur la cote de l'Afrique du Nord et de moins de 1 % en Afrique du sud [7].

Selon la projection de l'OMS, le nombre de porteurs d'anomalies de l'hémoglobines devrait au cours des prochaines décennies se stabiliser à environ 8 % de la population mondiale [8].

### **1.2 Rappel Physiologique sur L'hémoglobine :**

L'hémoglobine est un pigment respiratoire de couleur rougeâtre, contenue à l'intérieur des hématies et représentant 33% de la masse de la cellule [10], soit une concentration 13-18g /dl chez l'homme, 11.5-16,5 g/dl chez la femme, et environ 11 g/dl chez l'enfant et de 13.6-19.6 g/dl chez le nouveau-né [9].

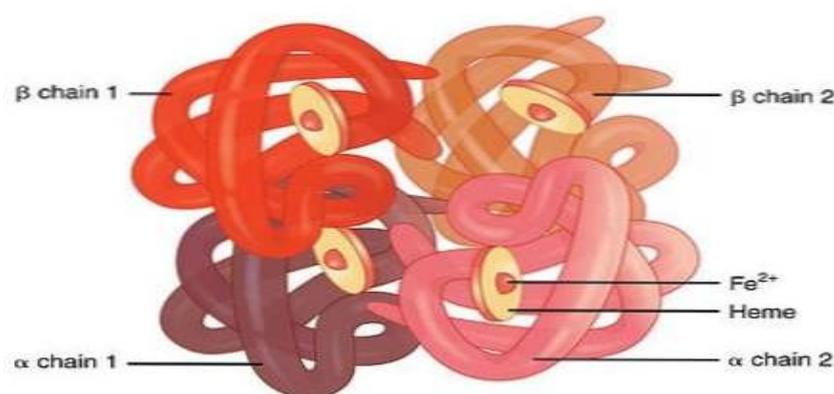
C'est une métalloprotéine globulaire qui se trouve pratiquement chez tous les vertébrés. Il est constitué par l'association d'un groupement non protéique qui est l'élément fonctionnel, l'hème [10], et d'un groupement protéique, la globine, chaque chaîne de globine est liée à une molécule de l'hème. Il existe chez l'homme quatre variétés physiologiques d'hémoglobines et de nombreuses formes pathologiques n'ayant pas toutes d'expressions cliniques.

On trouve chez l'adulte un type prédominant, l'hémoglobine A ou A0 (97 à 98%), un type mineur, l'hémoglobine A2, représentent 2 à 3% de l'hémoglobines totale et l'hémoglobine fœtale est appelée hémoglobine F présente à l'état de traces. Toutes les hémoglobines renferment 0,34% de fer impliquant une masse moléculaire de 16500 daltons par atome de fer. La masse moléculaire de l'hémoglobine est d'environ 67000 daltons [11].

### 1.2.1 Structure de l'hémoglobine

Pour comprendre les maladies de l'hémoglobine, ou hémoglobinopathies, les notions essentielles sur la structure, la fonction et la synthèse de cette Protéine doivent être connues. Les hémoglobines possèdent quatre protomères (sous-unités) identiques deux à deux.

Les sous-unités sont constituées de l'association d'une chaîne polypeptidique, la globine, et d'un groupement prosthétique. (Figure 01) l'hème. Les différences entre hémoglobines portent sur la séquence des chaînes peptidiques, alors que l'hème est identique dans toutes [11].



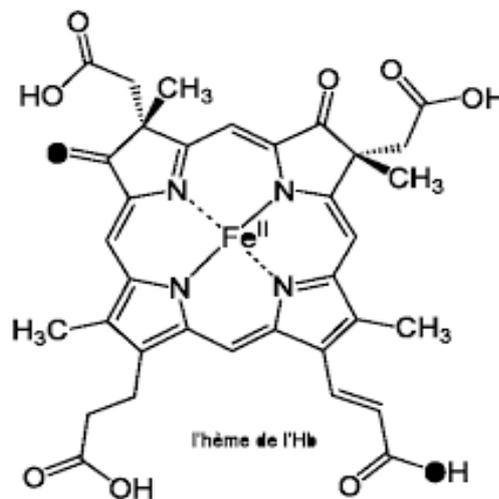
**Figure 01 :** molécule de l'hémoglobine (12)

### 1.2.1.1 L'hème :

C'est une molécule associant un atome de fer à l'état ferreux et une protoporphyrine.

La protoporphyrine est un anneau tétra pyrrolique comportant des radicaux fixés de manière asymétrique: quatre radicaux méthyles (-CH<sub>3</sub>) en positions 1,3, 5, 8 ; deux radicaux propanoïques (-CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - COOH) en 6 et 7. Le fer est relié par quatre valences à l'azote des noyaux pyrroles. (Figure 02)

C'est la fraction non protéique de l'hémoglobine qui fixe l'O<sub>2</sub> et s'insère dans la poche de chacune des 4 chaînes de globines. [13]



**Figure 02 :** structure de l'hème (14)

### 1.2.1.2 Les globines :

Il s'agit de la partie protéique de l'hémoglobine, composée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux il existe plusieurs types de chaîne :[15]

Toutes les hémoglobines humaines comportent deux chaînes a couplées :

- à deux chaînes  $\beta$  : dans l'hémoglobine adulte majeure A (HbA,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).
- à deux chaînes  $\gamma$  : dans l'hémoglobine fœtale F.
- ou à deux chaînes  $\delta$  : dans l'hémoglobine adulte mineure A, (HbA,  $\alpha$ ,  $\delta$ ).

Ces chaînes ont une homologie structurale :

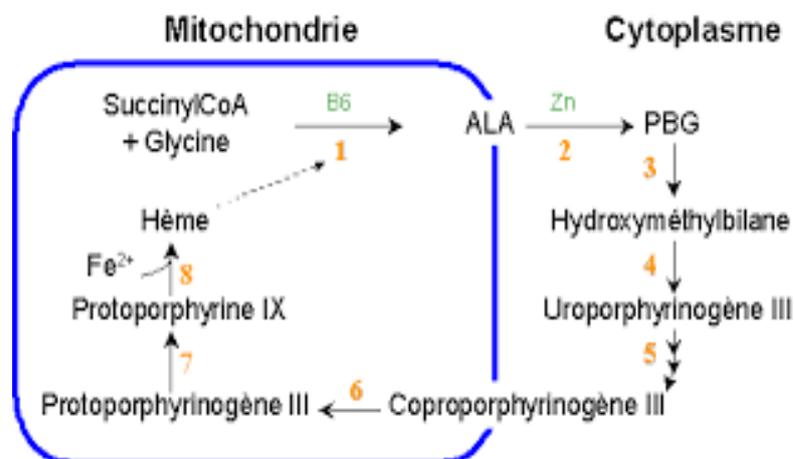
- La structure primaire : La chaîne  $\alpha$  est constituée de 141 acides aminés, les trois autres chaînes bêta, delta, et gamma de 146 acides aminés, différents de 36 acides aminés entre  $\beta$  et  $\gamma$ , de 10 entre  $\beta$  et  $\delta$ .
- La structure secondaire est en hélice discontinue à 8 segments avec des liaisons électroniques faibles entre acides aminés de spires voisines.
- La structure tertiaire est globulaire ménageant au centre une poche hydrophobe où s'insère l'hème.
- La structure quaternaire est tétramérique avec des contacts réduits entre les 2 chaînes homologues  $\alpha$  ou  $\beta$ . [16] [20] [28].

## 1.2.2 Biosynthèse de l'hémoglobine :

La synthèse de l'Hb a lieu dans le cytoplasme des érythroblastes et des réticulocytes. [17]

### 1.2.2.1 La synthèse de l'hème :

La synthèse de l'hème commence dans les mitochondries, continue dans le cytoplasme de l'érythroblaste, et se termine dans les mitochondries, c'est dans les mitochondries que le fer va se fixer sur l'hème. La biosynthèse de l'hème est catalysée par une série d'enzymes (Figure 03) dont un déficit peut entraîner un défaut de synthèse de l'hème (porphyries). L'hème sort des mitochondries s'associe à la globine est formé une sous unité, l'association de quatre sous unités constituant le tétramère l'Hb.[17]



**Figure 03 :** la synthèse de l'hème. [18]

### 1.2.2.2 Biosynthèse de la globine :

Les chaînes polypeptidiques de la globine sont synthétisées par les ribosomes des érythroblastes et des réticulocytes selon le schéma général de la biosynthèse des protéines. Cette synthèse séquentielle nécessite la présence de polyribosomes. [19]

La synthèse des chaînes  $\alpha$  est contrôlée par des gènes situés sur le bras court du chromosome 16.

En ce qui concerne les chaînes non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) situés sur le bras court du chromosome 11.

Il existe une synchronisation normale dans la synthèse des chaînes  $\alpha$  et non  $\alpha$ . Une chaîne  $\alpha$  et une chaîne non  $\alpha$  s'associent pour former un dimère, deux dimères associés à quatre molécules d'hème constituant une molécule d'hémoglobine. [27]

### 1.2.3 Le développement des hémoglobines normales chez l'homme :

#### 1.2.3.1 Hémoglobines embryonnaires et fœtales :

Durant la vie embryonnaire, deux types de sous-unités de la famille  $\alpha$  sont présentes : la chaîne zêta ( $\zeta$ ) apparaît la première, puis la chaîne  $\alpha$ .

Il existe également deux chaînes de type  $\beta$  : la chaîne epsilon ( $\epsilon$ ), spécifique de cette période initiale de la vie, et les chaînes  $\gamma$  (ou fœtales). Ces diverses sous-unités constituent les trois hémoglobines de l'embryon, l'hémoglobine Gower1, l'hémoglobine Gower2 et l'hémoglobine Portland.

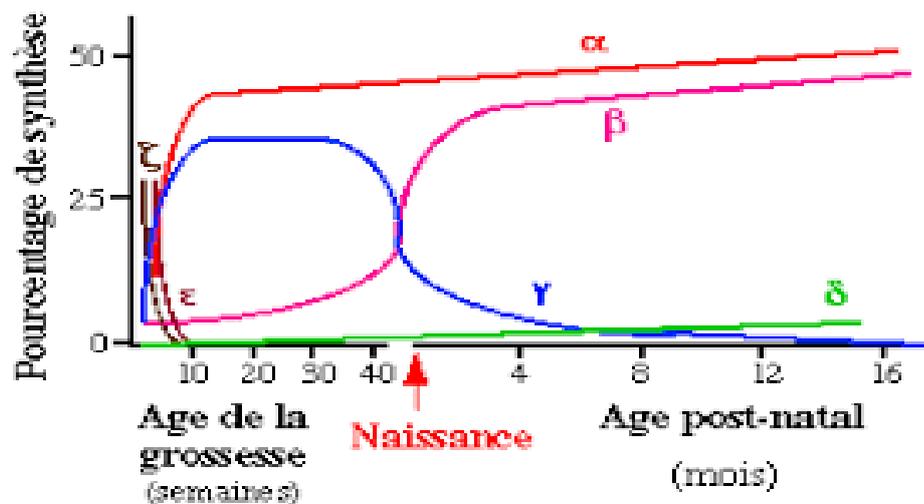
-L'hémoglobine Gower I : composée de 02 chaînes zêta( $\zeta$ ) et de chaînes epsilon( $\epsilon$ ). Elle constitue l'hémoglobine majoritaire dans les 05 premières semaines de la gestation.

- L'hémoglobine Gower II : composée de 02 chaînes alpha( $\alpha$ ) et de 02 chaînes epsilon( $\epsilon$ ). Elle se retrouve chez l'embryon de la 4<sup>ème</sup> à la 13<sup>ème</sup> semaine de gestation.

- L'hémoglobine Portland : composée de 02 chaînes zêta ( $\zeta$ ) et de 02 chaînes gamma. L'hémoglobine F : détectable à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine, est le constituant hémoglobinique principal de cette période de la vie. Il est synthétisé dès les premiers stades de la gestation ; elle atteint entre la 8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine un taux de 90 % qui reste ensuite à peu près constant jusqu'à la naissance, composée de 02 chaînes alpha( $\alpha$ ) et de 02 chaînes gamma( $\gamma$ ). [23] [24]

### 1.2.3.2 Hémoglobines de l'adulte :

A la naissance, il y a encore une large prédominance de l'HbF, qui diminue rapidement, puis plus lentement, pour atteindre un profil adulte en six mois à un an. **L'hémoglobine A**, représente plus de 95 % de la totalité des hémoglobines. Il existe en outre un constituant mineur, **l'hémoglobine A2**, dont la synthèse débute dans la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5 %, chez l'adulte normal, **l'hémoglobine F** ne subsiste plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 %. (Figure 04) [23] [24]

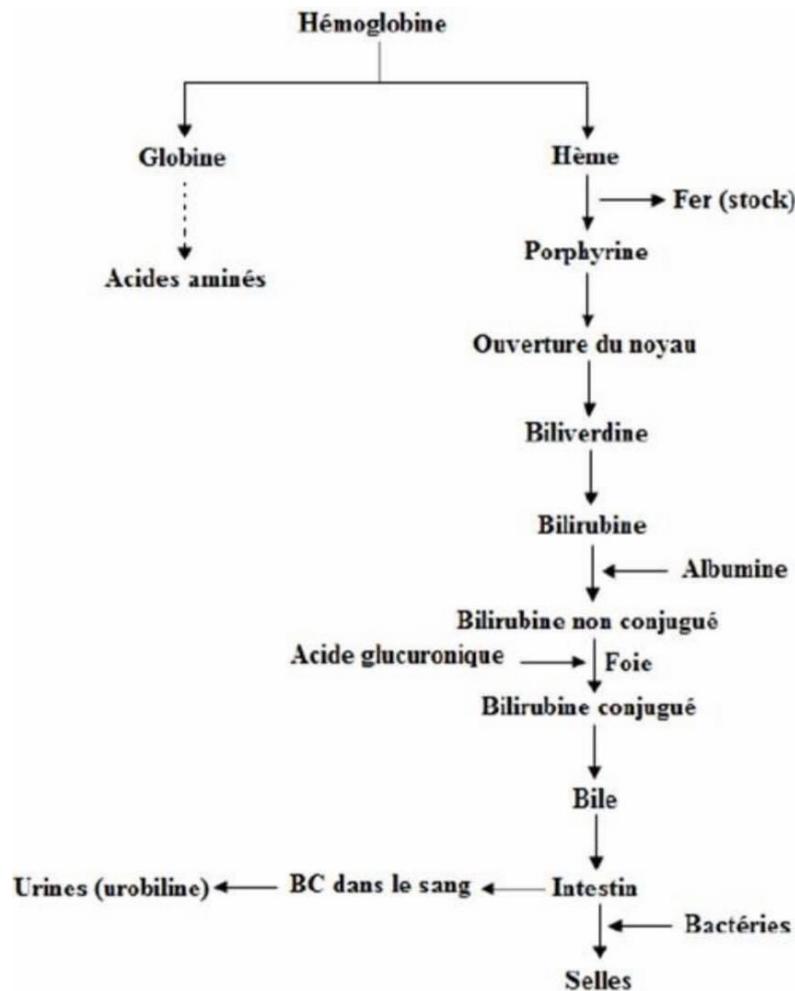


**Figure 04 :** Evolution de la biosynthèse des chaînes d'Hb en fonction de l'âge [24]

### 1.2.4 Catabolisme de l'hémoglobine :

Après la mort du globule rouge, le stroma globulaire subit une dégradation dans les macrophages, La globine est décomposée en acides aminés ; le fer est réutilisé pour la synthèse d'une nouvelle molécule d'Hb.

Le noyau tétrapyrolique de l'hème est transformé sous l'action d'enzymes spécifiques dans la cellule macrophagique en une série de pigment avec libération de monoxyde de carbone puis de bilirubine libre. Celle-ci subit dans l'hépatocyte une glycuco-conjugaison pour donner la bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée passe dans la bile, y est éliminée en partie tandis qu'une partie est réabsorbée dans l'intestin et est éliminée dans les urines sous forme d'urobiline. [21]



**Figure 05 :** Catabolisme de l'hémoglobine. [22]

### 1.2.5 Fonction de l'hémoglobine :

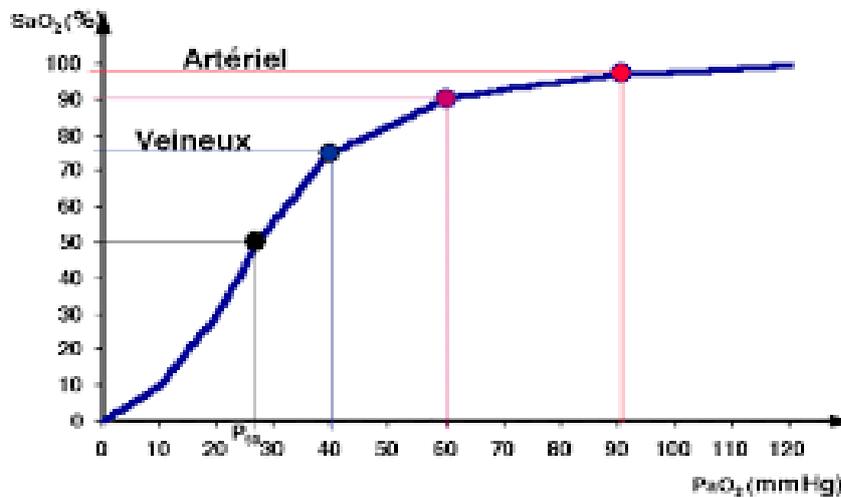
Le rôle essentiel de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et de l'anhydride carbonique des tissus aux poumons. [25]

#### 1.2.5.1 Transport de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) des poumons aux tissus [26] [27] [16] :

Chaque molécule d'Hémoglobine fixe quatre molécules d'O<sub>2</sub> sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine (oxyHb).

La saturation en O<sub>2</sub> en fonction de sa pression partielle (PO<sub>2</sub>) se fait selon une courbe sigmoïde très particulière qui assure un maximum d'efficacité tant pour la fixation dans les poumons que pour

la libération dans les tissus. L'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub> est médiocre aux faibles PO<sub>2</sub> considérablement élevée aux fortes PO<sub>2</sub>. (Figure 06)



**Figure 06 :** Variation de la saturation en O<sub>2</sub> en fonction de la pO<sub>2</sub>. [10]

Le transport de l'O<sub>2</sub> est assuré par le fer : une molécule d'O<sub>2</sub> se trouve associée à un atome de fer, et comme l'hémoglobine comporte 04 atomes de fer, chaque molécule d'hémoglobine peut fixer 04 molécules d'O<sub>2</sub> on parle 'oxyhémoglobine.

-L'affinité pour l'oxygène varie également considérablement avec les conditions d'environnement, ainsi les facteurs qui diminuent l'affinité de l'hémoglobine pour l'O, sont :

- L'effet Bohr : caractérisé par la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène par suite de l'augmentation de la pression partielle en CO<sub>2</sub>.

- Diminution du PH : du fait de l'augmentation de la concentration en protons H<sup>+</sup> qui se fixent sur l'hémoglobine et abaissent l'affinité de la molécule pour l'O<sub>2</sub>(compétition avec l'O<sub>2</sub>). (29)  
Augmentation du 2,3DPG (produit sous l'action de la diphosphozlycéromutase)

Le 2,3 DPG se fixe dans la cavité centrale de l'hémoglobine désoxygénée, entre les chaînes B, et cette fixation entraîne une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> et une fixation du CO. La température modifie elle aussi l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, toute augmentation de la température (exercice physique, fièvre...) se traduit par une diminution de l'affinité de l'hémoglobine

pour l'O<sub>2</sub>. A l'inverse, une diminution de la pression partielle de CO<sub>2</sub>, l'augmentation du PH, et une diminution de la concentration en 2,3 DPG, augmentent l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub>. (27)

### **1.2.5.2 Transport du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) des tissus aux poumons :**

L'Hb fixe le CO<sub>2</sub> (non sur le fer comme l'O<sub>2</sub>) mais plutôt sur des groupes aminés latéraux de la globine pour constituer la carbaminohémoglobine. (carbHb)

Une partie du CO<sub>2</sub> (environ 40%) est transportée sous cette forme. (30)

### **1.2.5.3 Transport du monoxyde de carbone :**

L'hémoglobine a une affinité beaucoup plus forte pour le monoxyde de carbone que pour l'O<sub>2</sub>. L'oxyde de carbone CO se fixe sur l'hème à la place de l'oxygène pour donner la carboxyhémoglobine, (l'hémoglobine se lie beaucoup plus facilement au CO qu'à l'O<sub>2</sub>).

Dans les conditions normales, la quantité de CO présente dans le sang est très faible (31).

## **Chapitre 2 : Les hémoglobinopathies :**

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales de l'hémoglobine, elles sont classiquement divisées en deux catégories, On distingue :

Les anomalies quantitatives : portant sur la synthèse de l'hémoglobine : Les thalassémies et les persistance héréditaires de l'hémoglobine fœtale (PHHF)

Les anomalies qualitatives : constituant les variantes structurales de l'hémoglobine, il existe L'hémoglobine C

- L'hémoglobine E

- L'hémoglobine D punjab

- L'hémoglobine O arabe

- L'hémoglobine la plus connue et la plus importante est l'hémoglobine S responsable de la drépanocytose. (32)

## **2.1 Les anomalies quantitatives :**

### **2.1.1 Les thalassémies :**

Les syndromes thalassémiques sont des affections génétiques, ils sont la conséquence d'une insuffisance de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -thalassémies sont parmi les maladies mono géniques les plus représentées dans le monde, leur fréquence étant maximale dans les pays infestés par le paludisme.

Ces maladies sont un groupe d'anémies hémolytiques chroniques et microcytaires, sont surtout fréquentes chez les sujets originaires du protoune du bassin méditerranéen, elles touchent aussi bien d'autres populations :

Sud-est asiatique, Afrique noire, Inde, Chine. (33)

La thalassémie est une forme d'anémie infantile héréditaire, le plus souvent transmises sur le mode récessif autosomique, due à des délétions ou substitutions de gène qui entraînent l'absence ou la diminution de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine constituant de l'hémoglobine, si le défaut de synthèse porte sur les chaînes  $\alpha$  ; la forme est :  $\alpha$ -thalassémies, s'il porte sur les chaîne  $\beta$  ; la forme est :  $\beta$ -thalassémie. (34)

### **2.1.2 Physiopathologie et Génétique :**

Plusieurs défauts moléculaires, de répartition géographique déterminée ont été décrits à l'origine de syndromes thalassémiques. Si les chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine sont synthétisées de manière inefficace, il sera impossible de produire des quantités suffisantes d'hémoglobine adulte ou fatale ou les deux ; ainsi tous les syndromes thalassémiques sont caractérisés par une anémie hypochrome. Il se surajoute un déséquilibre de synthèse entre les chaînes avec production en excès de la chaîne non affectée : ce mécanisme contribue de manière importante à l'anémie des thalassémies. Dans la bêta-thalassémie il y a un excès de production de chaînes alpha, et dans l'alpha-thalassémie, il y a un excès de production de chaînes gamma ou bêta. Une alpha-thalassémie est caractérisée par un rapport alpha/non alpha inférieur à 1, une bêta thalassémie par un ratio alpha/non alpha supérieur à 1. Dans la bêta thalassémie, les chaînes alpha en excès sont incapables de former un tétramère stable et précipitent dans les érythroblastes. La précipitation des chaînes alpha est la cause principale de l'érythropoïèse inefficace dans la bêta-thalassémie. Les chaînes gamma ou bêta produites en excès

dans l'alpha-thalassémie forment des tétramères anormaux, les hémoglobines Bart's et H. Ainsi, le degré d'érythropoïèse inefficace est moindre dans l'alpha-thalassémie même si les hémoglobines Bart's et H sont peu utiles et tendent à précipiter dans les populations de globules rouges les plus âgées. Ceci explique les différences de physiopathologie entre les thalassémies alpha et bêta. L'anémie va s'accompagner d'une hypersécrétion d'érythropoïétine et d'une expansion érythroblastique responsable des déformations osseuses. En périphérie, on observe une destruction accrue des globules rouges : l'anémie résulte d'une érythropoïèse inefficace et d'une hyperhémolyse. L'expansion érythroblastique s'accompagne d'une hypersécrétion d'érythropoïétine et d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer, qui contribue à l'hémochromatose secondaire. (35)

La beta thalassémie est due à des mutations dans le gène HBB sur le chromosome 11, aussi héritée dans un mode autosomique récessive. La gravité de la maladie dépend de la nature de la mutation. Des mutations sont caractérisées comme (Bo) si elles empêchent toute formation de chaînes de B (qui est la forme la plus sévère de la bêta thalassémie) ; ils sont caractérisés comme (B+) s'ils permettent à certaine formation de chaîne  $\beta$  de se produire. (36)

## **2.2 Classification clinique des thalassémies :**

### **2.2.1 La beta thalassémie :**

C'est la forme la plus rencontrée dans le bassin méditerranéen. .on distingue :

#### **a) La beta thalassémie homozygote (Thalassémie majeure ou thalassémie de Cooley) :**

Elle est la forme habituelle à l'état homozygote, il existe une suppression totale (forme  $\beta O$ ) ou une diminution considérable (Forme B+) de la synthèse des chaînes de l'hémoglobine. La forme habituelle dans le Bassin Méditerranéen, se traduit par une anémie hémolytique grave, se développe progressivement dans les premières années de la vie. (37). Chez les enfants porteurs d'une anémie hypochrome on constate une pâleur, associée à un subictère conjonctival, chez les sujets souvent transfusés une pigmentation brunâtre de la peau apparait traduisant un dépôt de mélanine associée à l'hypersidérose.

On note aussi une hépatosplénomégalie modérée mais grave chez les enfants mal transfusés. L'hépatomégalie peut être considérable chez les patients splénectomisés on parle aussi d'un aspect particulier du faciès (mongoloïde) avec déformation mandibulaire et implantation des dents anormale. L'hyperplasie médullaire entraîne un épaississement de la voûte du crâne, (aspect en poils de brosse

à l'imagerie), un amincissement global des corticales osseuses avec élargissement des canaux médullaires, une ostéoporose ou une ostéopénie associée, infections à répétition, retard staturo-pondéral et pubertaire. (38)

#### **b) La beta thalassémie intermédiaire :**

Elle représente 10 % de la  $\beta$ -thalassémie homozygote. Sa définition est clinique, correspondant à une forme atténuée de la maladie de Cooley.

Cette maladie est tout simplement une thalassémie moins grave, où le patient peut vivre sans transfusions régulières. Certains patients sont totalement bien portants, d'autres, plus fragiles, sont légèrement malades. La thalassémie intermédiaire est en général due à l'association d'un gène thalassémique majeure, et d'un gène thalassémique intermédiaire responsable d'une maladie moins grave que la thalassémie majeure. (39)

#### **c) La beta thalassémie hétérozygote Thalassémie mineure ; trait thalassémique ou microcytémie de SILVESSTRONIB et BIANCO :**

Il faut distinguer la thalassémie mineure, où tous les symptômes de la maladie de Cooley peuvent être retrouvés, mais très atténués. Quant à la thalassémie dite minime, elle réalise une forme cliniquement latente de la maladie, donc la forme hétérozygote ne se traduit pas, en règle générale, par une anémie (forme minime); mais les sujets portants cette pathologie sont toujours pâles; ils ont souvent une rate légèrement palpable ;et ils sont plus sensibles que des sujets normaux a l'action de différents facteurs étiologique d'anémie ,exceptionnellement l'état hétérozygote peut se traduire par une anémie évoquant par ses signes une maladie de COOLEY atténuée; en règle très générale la symptomatologie de la  $\beta$ -thalassémie hétérozygote se réduit aux seuls signes biologiques .(39)

#### **d) Formes associées des B thalassémies :**

Associations thalassémies hémoglobinopathie

- $\beta$ -thalassodrépanocytose
- $\beta$ - thalassémie-hémoglobinoase E
- $\beta$ - thalassémie- hémoglobinoase C
- $\beta$ - thalassémie-hémoglobinopathies B, on peut citer parmi elles :

- $\beta$ - thalassémie-hémoglobinoase D
- $\beta$ - thalassémie- hémoglobinoase G San Jose
- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinoase J Georgia
- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinoopathies a : sont beaucoup plus rares.

La forme la plus habituelle est la bêta thalasso-drépanocytose qui présente un tableau clinique et hématologique très semblable à celui d'une drépanocytose homozygote. (40)

### 2.2.2 $\alpha$ Thalassémie :

Elle est découverte en 1932 par Whipple et Bradford, elle est la conséquence d'un défaut congénitale de synthèse des chaînes  $\alpha$  sur le chromosome 16. (73)

Le degré de gravité des  $\alpha$ -thalassémies est proportionnel au nombre de gènes atteints. Elles sont caractérisées par des manifestations cliniques et hématologiques de gravité très variable, allant de l'état du porteur complètement inapparent, aux formes néonatales gravissime. Les  $\alpha$ -thalassémies sont très fréquents dans toutes les régions du Sud et de l'Est d'Asie, mais aussi de l'Afrique noire où elles peuvent toucher jusqu'à 30 % de la population. Elles sont présentées rarement dans le Bassin Méditerranéen. (41)

On distingue :

#### **a) Formes homozygotes : l'anasarque fœtale ou L'hydrops fœtal**

C'est le syndrome le plus grave, relativement fréquent dans le Sud-est Asiatique .Il induit la mort in utero ou très précocement après la naissance Cette forme correspond à la délétion des quatre gènes  $\alpha$  et donc à un déficit total en chaîne  $\alpha$ , de génotype  $\alpha^0$  thalassémie homozygote (-/--), il s'agit d'une anasarque fœtal placentaire semblable à celle qui peut être observée dans l'incompatibilité rhésus, le nouveau-né est prématuré et porteur d'œdèmes très importants, présentent une anémie très sévère de type hypochrome ,souffrant d'une pâleur et d'une hépato splénomégalie à la différence de l'incompatibilité rhésus. Le foie est généralement beaucoup plus volumineux que la rate, le pronostic est celui d'une mort constante. (42)

**b) Formes hétérozygotes :****b-1) Forme hétérozygote apparente ou ( $\alpha$ -thalassémie mineure ou de type 1- $\alpha$  /  $\alpha$  ou -  $\alpha$  / - $\alpha$  )**

Cette forme, est cliniquement asymptomatique ; elle est compatible avec une vie normale. Toute fois elle se manifeste par des anomalies hématologiques semblables à celles d'une thalassémie  $\beta$ -hétérozygote.

L'identification de cette variété de thalassémie  $\alpha$  est très difficile en dehors de la période neonatale, sa confusion avec une banale anémie hypochrome est possible; mais le caractère normal de la sidérémie doit faire écarter ce dernier diagnostic. (43)

**b-2) Forme hétérozygote inapparente ( $\alpha$ -thalassémie silencieuse ou de type 2- $\alpha$  /  $\alpha$  )**

Cette forme est totalement inapparente, ne se traduisant par aucune anomalie hématologique, ni par aucune anomalie hémoglobinique en dehors de la période néonatale.

Elle est conditionnée par un gène silencieux dont la présence cependant, majore la symptomatologie d'un patient par ailleurs porteur d'un autre gène  $\alpha$  thalassémique. (43)

Le diagnostic en est impossible en dehors de la période néonatale ; tout au plus on peut soupçonner sa présence chez un des parents et chez certains collatéraux d'un patient porteur d'une hémoglobinosse H. (43)

**c)-Hémoglobine H (défiance de 3 gènes) :**

L'hémoglobinosse H est, à la différence des deux variétés précédentes, une forme de thalassémie  $\alpha$  facilement identifiable c'est une fraction constituée par 4 chaînes  $\beta$ ; elle se situe en avant de la fraction A1. Elle est dépistée rarement dans le bassin méditerranéen; elle est cependant très fréquente en Extrême- Orient. Elle présente les mêmes signes cliniques d'une maladie de cooley atténuée, il existe des anomalies morphologiques faciales modérées, et des modifications modérées du squelette, mais aussi une hépato splénomégalie constante. (43)

## **2.3 Diagnostique biologique :**

### **2.3.1 $\beta$ Thalassémie :**

#### **2.3.1.1 thalassémie homozygote, majeure, ou maladie de Cooley :**

##### **a) Hémogramme :**

Anémie majeure (4 à 7 g/dl), microcytaire (60 - 70 fl) et hypochrome ; liée à une érythropoïèse inefficace et une hyperhémolyse.

- Le taux réticulocytes : est faible du fait de l'inefficacité de l'érythropoïèse.
- Plaquettes : nombre normal ou discrètement augmenté, ou diminué (hypersplénisme).
- Leucocytes : nombre normal (veiller aux érythroblastes qui peuvent perturber la numération leucocytaire). (44)

**b) Frottis de sang périphérique :** microcytes, polkilocytose avec annulocytes, hématies cible, ponctuations basophiles, et érythroblastémie. (44)

##### **c) Myélogramme :** Peu utile au diagnostic (44)

Hyperplasie érythroblastique considérable (60 à 90% d'érythroblastes). On peut observer des dysmorphies des érythroblastes (présence d'une région claire dans le cytoplasme, correspondant à la chaîne  $\alpha$  précipitée).

##### **d) Biochimie :**

Sidérémie et ferritinémie élevée du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

Le bilan d'hémolyse est perturbé (bilirubine libre, haptoglobine et LDH sont diminués). (45)

##### **e) Electrophorèse de l'hémoglobine :**

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine (Hb) avec augmentation de L'HbF (40 à 90%) alors que chez un sujet normal, après l'âge de 6 mois, il n'en existe pas plus de 2%, légère augmentation d'HbA<sub>2</sub>, et taux très faible d'HbA.

**f) Autres examens :**

- Résistance globulaire osmotique : augmentée.
- Recherche de corps de Heinz : (coloration avec cristal violet) positive : précipitation de l'excès de chaînes  $\alpha$  normales dans les GR.
- Test de Kleihauer : Résistance de l'Hb F à la dénaturation acide ou alcaline : ici on retrouve une répartition hétérogène de l'HbF dans les hématies. (45)

**2.3.1.2  $\beta$  thalassémies hétérozygotes :****a) Hémogramme :**

Le taux d'hémoglobine est normal ou discrètement diminué.

Avec microcytose (60-70f1), sans hypochromie (CCMH = 32 - 34 g/dl).

Parfois, il y a pseudo-polyglobulie (NR = 5.5 à 6.5 Téra/l).

Réticulocytes : inférieur à 120 G/l.

Leucocytes et plaquettes : nombre normal.

**b) frottis de sang périphérique :** microcytose, hypochromie, quelques cellules cibles, pas ou peu d'anisopoikilocytose; parfois 1-2% d'érythroblastes.

**c) Electrophorèse de l'hémoglobine :**

Adulte : HbA<sub>2</sub> (3,5 - 8 %), Hb F (1 à 2 %).

En cas de carence martiale associée (rare), il y a parfois diminution de synthèse de toutes les chaînes, et le profil électrophorétique peut redevenir transitoirement normal. A contrôler après correction du déficit en fer. (46)

## 2.3.2 Alpha Thalassémie :

### 2.3.2.1 Formes homozygote :

a) **Hémogramme** : anémie majeure, avec un taux d'hémoglobine = 3 - 8 g/dl ; VGM entre 110 et 120 contrastant avec une hypochromie et une érythroblastose sanguine majeure (> 100 / 100 leucocytes).

b) **Frottis de sang de périphérique** : anisopoikilocytose majeure, hématies cibles.

#### c) **Electrophorèse de l'Hb:**

- L'Hb Barts (y4) : 80%.

- L'Hb H (B4) : 10%.

- L'Hb Portland ((2y2) chez le fœtus ou à la naissance. (47)

### 2.3.2.2 Hémoglobinose H

#### a) **Hémogramme:**

Anémie d'importance moyenne (8 - 10 g / dL) avec microcytose (<50 fL) et hypochromie (28 - 31 g/dL).

Nombre de réticulocytes : supérieure à 100-200 G/L.

b) **frottis de sang périphérique** : hypochromie, cellules cibles, anisopoikilocytose, sphérocytes, schizocytes, elliptocytes. (45)

#### c) **Electrophorèse de l'Hb:**

Chez l'adulte : 1 à 30% d'hémoglobine H 14

Chez le nouveau-né : 10 à 30 % d'hémoglobine Bart's D4. (45)

#### d) **Autres examens :**

La présence de corps de Heinz est évidente, sans incubation, après splénectomie.

Test de précipitation à l'isopropanol : précipité signalant une hémoglobine instable, non spécifique

Bilan d'hémolyse : LDH, bilirubine sont augmentés et l'haptoglobine est abaissée.

Bilirubine indirecte : > 10 mg/l témoignant d'un syndrome hémolytique. (45)

### **2.3.2.3 $\alpha$ Thalassémie mineure ou de type 1 :**

a) **Hémogramme** : microcytose sans anémie (ou diminution modérée) ; aspect de pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome. (45)

b) **frottis de sang périphérique** : microcytose, hypochromie, cellule cibles, pas ou peu d'anisopoïkilocytose.(46)

### **2.3.2.4 $\alpha$ thalassémie silencieuse ou de type 2 :**

Biologiquement : hémogramme normal (parfois discrète microcytose). (46)

## **2.3.3 La Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale PHHF**

Ensemble hétérogène de syndromes héréditaires rares caractérisés par une production élevée d'hémoglobine fœtale à l'âge adulte sans autres anomalies hématologiques, comme les autres hémoglobinoses elle se transmet selon le mode autosomique récessif. (47)

### **2.3.3.1 Physiopathologie :**

Cet état résulte de mutations ayant pour effet de provoquer une augmentation du taux d'hémoglobine F, car il n'y a pas de changement entre les chaînes  $\gamma$  vers les chaînes  $\delta$ . A l'opposé des thalassémies, il n'y a pas de manifestations pathologiques à cause de l'absence de déséquilibre entre les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$ . La perturbation de la synthèse des chaînes de la globine ne s'accompagne d'aucun trouble quantitatif, ni d'aucun déséquilibre de la synthèse, il ne persiste pas des chaînes célibataires qui précipitent facilement en altérant les structures globulaires ; ceci explique l'absence de tout signe d'hyper hémolyse même dans les formes homozygotes. (47)

### **2.3.3.2 Génétique :**

Les mécanismes génétiques ne sont pas élucidés et peuvent seulement faire l'objet d'hypothèses ; on explique la possibilité de délétions portant sur la constellation des gènes  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ , 8 et B dont on sait qu'ils sont contigus sur la chaîne d'acide nucléique du chromosome, l'étude de la délétion explique

les différents portant sur les proportions respectives des fractions A<sub>y</sub> et G<sub>y</sub> qui permettent de distinguer différentes formes biochimiques de la PHHE. (47)

### **2.3.3.3 Signes cliniques :**

- Forme hétérozygote

Les porteurs hétérozygotes sont des sujets cliniquement asymptomatiques ; l'anomalie ne peut être décelée qu'accidentellement ou au cours d'un dépistage systématique.

- Forme homozygote

Les patients sont en général asymptomatique, ces patients ont de façon permanente une structure hémoglobinique semblable à celle d'un fœtus, la tolérance de l'anomalie est parfaite ; les patients atteignent sans difficulté l'âge adulte. (48)

### **2.3.3.4 Diagnostic :**

- Forme hétérozygote :

L'examen hématologique est normal, l'examen de l'hémoglobine décèle la présence de 15 à 25% de fraction fœtale, identifiée par une bonne électrophorèse sur gélose à pH acide, la fraction A<sub>2</sub> est légèrement diminuée contrairement à la - thalassémie qui est augmentée, le teste de Kleihauer-Betke met en évidence la répartition homogène de la fraction F dans les hématies, elles sont toutes colorées de façon identique. (48)

- Forme homozygote :

Dans les rares cas de cette forme, les anomalies hémoglobiniques évoquent fortement une maladie de Cooley. L'absence de signes cliniques, l'absence d'anémie, l'absence d'hypochromie, l'absence de tout signe d'hyper hémolyse ou d'érythropoïèse inefficace permettent facilement de suspecter le diagnostic exact, la seule anomalie évoquée est une polyglobulie qui est la conséquence de la forte affinité pour l'O<sub>2</sub> de la fraction F mais le taux d'hémoglobine est proportionnel au nombre de globules rouges. (48)

### **3. Les anomalies qualitatives**

#### **3.1 La drépanocytose :**

La drépanocytose est une maladie génétique humaine la plus fréquente et la plus grave des hémoglobinoses transmise selon le mode autosomique récessif. C'est une anomalie de structure qui aboutit à la production d'une Hb anormale : l'Hb S, qui se polymérise dans certaines circonstances provoquant la falciformation des GR d'où le terme de drépanocyte (du grec : faucille) ou anémie à hématies falciformes, les GR falciformes, rigides et peu déformables provoquent une hyperviscosité sanguine à l'origine des accidents vaso-occlusifs très caractéristiques de cette hémoglobinopathie. (49)

##### **3.1.1 Génétique et physiopathologie de la drépanocytose :**

Elle résulte de la mutation sur le chromosome 11 du 6ème codon de la chaîne (GAG- > GTG), entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine sur la protéine, sa formule est donc a232 (6Glu--Val). Les molécules d'hémoglobine S (HbS) diffèrent de l'hémoglobine A normale (HbA) par une nouvelle propriété, celle de former des polymères quand elles sont désoxygénées, ce qui induit la falciformation La falciformation et la polymérisation de l'HbS sont réversibles lors de la réoxygénation, les hématies reprenant une forme normale. Des études de la polymérisation de l'hémoglobine S, par une désoxygénation brusque, ont montré un rôle essentiel de la concentration intracellulaire de l'hémoglobine S dans le délai de survenue de la polymérisation de l'HbS, qui est d'un ordre exponentiel élevé de la concentration de l'hémoglobine S. (51)

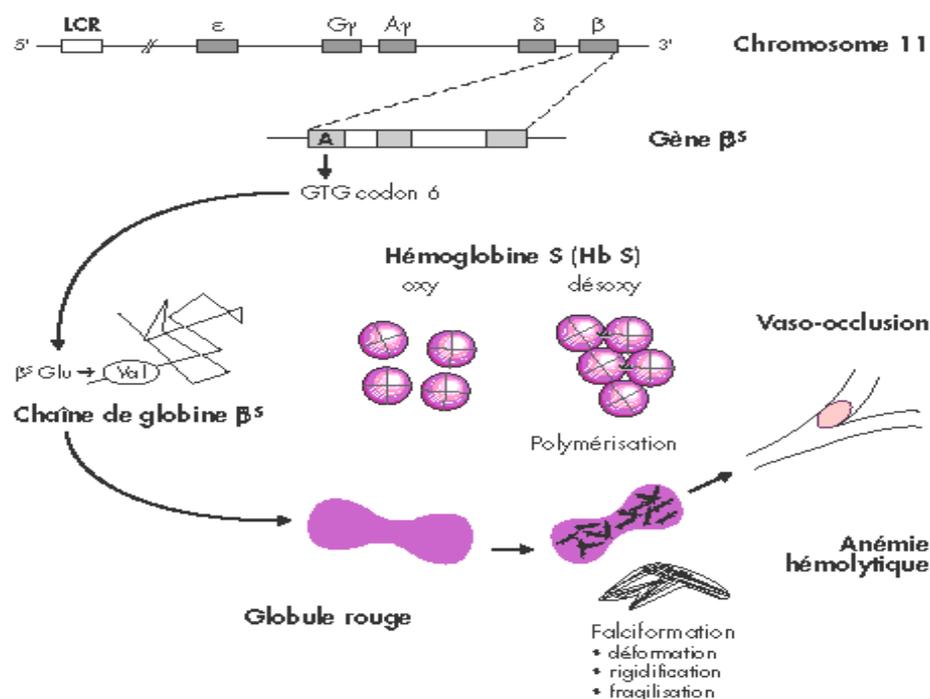
La polymérisation de l'hémoglobine S induit une déshydratation cellulaire par perte d'ions et d'eau. Elle augmente ainsi la densité cellulaire, la concentration de l'Hb et accélère la formation des polymères en cas de désoxygénation des globules rouges drépanocytaires. (51)

Les globules rouges déshydratés et denses sont capables de contenir des polymères dans des conditions d'hypoxie modérée et même dans le sang artériel, en raison de la concentration intracellulaire particulièrement élevée de l'HbS, jusqu'à 50 %. La proportion des hématies déshydratées joue un rôle important sur le pourcentage de globules rouges rigides et déformés dans les capillaires, et les veinules post- capillaires où la viscosité accrue et le ralentissement circulatoire favorisent leurs interactions avec l'endothélium qui peut être activé. Les études de la physiopathologie ont montré que les globules rouges denses, et déshydratés jouent un rôle central dans les manifestations aiguës et chroniques de la maladie drépanocytaires basées sur les vaso-occlusions, et

la réduction du flux sanguin dans les vaisseaux, conséquence de la falciformation dans les petits vaisseaux. (52)

Les altérations membranaires secondaires à la polymérisation de l'hémoglobine S favorisent également la génération de globules rouges rigides et déformés en permanence. (Figure 10)

Ceci contribue à des événements vaso-occlusifs additionnels et à la destruction des globules rouges dans la circulation. Ces globules rouges altérés ont également une perte de l'asymétrie des phospholipides avec l'externalisation de la phosphatidylsérine (PS), qui joue un rôle significatif dans leur reconnaissance par les macrophages, et leur élimination prématurée, l'apoptose cellulaire et l'activation de la coagulation. (53)



**Figure 07 :** Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (54)

Schéma physiopathologique de la drépanocytose. La polymérisation de l'Hb S dans sa forme désoxygénée est au centre du processus physiopathologique. Déformation, rigidification et fragilisation du globule rouge qui en résultent sont responsables de deux des grandes manifestations de la maladie : crise vaso-occlusive douloureuse et anémie hémolytique.

### • Conséquences cliniques :

- La crise vaso-occlusive résulte de l'occlusion de la microcirculation, source d'ischémie. Elle est à l'origine des douleurs, des accidents vasculaires cérébraux, de l'ostéonécrose de la hanche, des insuffisances organiques (œil, rein, poumon, etc...).
- L'hyper hémolyse est la conséquence de la destruction exagérée des GR ou falciformation irréversible. Elle explique la splénomégalie, l'anémie sévère et l'ictère. Elle est à l'origine des complications chroniques telles que la lithiase biliaire, l'ulcère de la jambe, l'insuffisance cardiaque, etc ...

### 3.1.2 Classification clinique :

- la forme hétérozygote ou trait drépanocytaire qui est typiquement asymptomatique sur le plan clinique ; et les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la forme homozygote SS et les hétérozygoties composites par association de l'hémoglobine S à d'autres hémoglobinopathies (SC, S thalassémie, etc...).

#### 3.1.2.1 Forme hétérozygote

La grande majorité des porteurs du trait drépanocytaire se porte bien. Dans certains cas, on peut observer chez certains patients des infarctus spléniques au cours de situation d'hypoxémie sévère. Des perturbations apparaissent aux pressions partielles d'O<sub>2</sub> <35 mm Hg. Dans les conditions physiologiques, le sujet est exempt de toute complication affectant l'état général (ou hématologique). Une des conséquences pathologiques reconnue est la diminution du pouvoir de concentration des urines qui est d'installation progressive, plus tardive et moins sévère que chez les homozygotes. Cependant le plus grand risque pour les porteurs du trait drépanocytaire est d'ordre génétique. En cas de mariage entre hétérozygotes le conseil génétique s'impose et le dépistage anténatal des hétérozygotes sera envisagé. (55)

#### 3.1.2.2 Forme homozygote

Les manifestations cliniques des syndromes drépanocytaires sont les conséquences directes des effets de l'Hb S sur les hématies à savoir : la fragilité cellulaire permanente, la perte de la déformabilité, et la falciformation. (56) L'expression clinique est large, avec des manifestations nombreuses et variées on a une anémie hémolytique chronique, ses signes sont pâleur anémique subictère ,une

splénomégalie constante. On souligne que la grosse rate diminue avec l'âge cette involution splénique est la cause d'infarctus répété le sujet plus tard peut souffrir d'asplénie fonctionnelle, une légère hépatomégalie qui peut aboutir à une lithiase pigmentaire, le faciès présente des modifications semblables à celles de la maladie de Cooley, ainsi qu'un retard staturo-pondéral qui s'associe souvent à un retard pubertaire, localisations viscérales et osseuses : ils sont la conséquence des microthromboses répétées dues à des accès de falciformation in vivo, on peut observer aussi des manifestations neurologiques diverses hémipariés, paralysies des nerfs crâniens, crises épileptiques, coma, atteinte oculaire qui peuvent aboutir à la cécité (57). On souligne aussi des complications aiguës :

- Complications pulmonaires.
- Complications dermatologiques.
- Complications cardiaques : insuffisance cardiaque avec cardiomégalie et arythmie.  
Complications rénales.
- Complications digestives et hépatobiliaires.
- Et des complications chroniques
- Atteinte rétinienne.
- Priapisme : c'est l'impossibilité douloureuse de détumescence de la verge. Il affecte les enfants mais plus souvent les adultes.
- Complications infectieuses. (56)

### **3.1.3 Diagnostic :**

#### **a). FNS (formule de numération sanguine) :**

-Forme hétérozygote : normale, toutefois une discrète anémie

-Forme homozygote : anémie constante normocytaire normochrome et régénérative.

Hb : 7-9 g/d.

VGM : 80-100 fl parfois macrocytose si carence en folates.

CCMH : 32-36 g/dl : normal.

Hyperleucocytose à PNN est fréquente en crise (même sans infection):15-20 G/l.

Plaquettes : taux normal parfois augmenté : 300- 500 G/l.

Taux de réticulocytes : nettement > 120 G/l donc hyperéticulocytose, témoin que l'anémie est régénérative.

Remarque : toute microcytose (VGM< 80 fl) suggère une association avec un syndrome

### **b). FSP (frottis de sang périphérique) :**

-Forme hétérozygote : frottis sanguin normal.

-Forme homozygote :

-présence constante de drépanocytes (GR falciformes)

-Anisopoikilocytose avec cellules cibles.

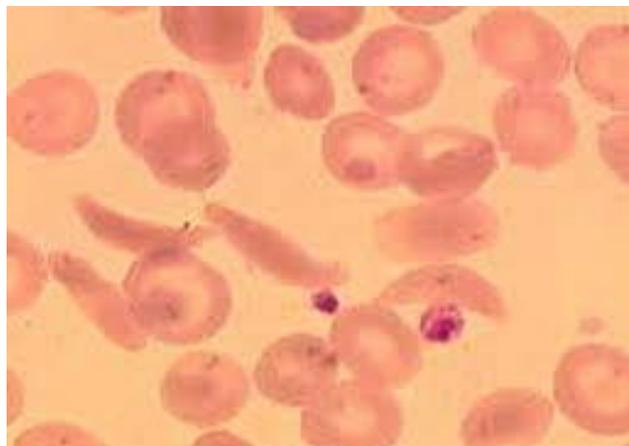
-Polychromatie traduisant l'hyperéticulocytose.

-Présence de corps de Jolly témoin de l'hyposplénisme.

-Nombre variable d'érythroblastes.

-L'hyperleucocytose et la thrombocytose, s'ils existent, sont confirmés sur le frottis sanguin. (60)

(Figure 11)



**Figure 08 :** Frottis sanguin d'un sujet drépanocytaire. (26)

### c). Le test d'ITANO ou test de solubilité :

Le test d'Itano, simple, rapide, est un test essentiel à la confirmation phénotypique de l'Hb S. L'hémoglobine S, réduite par action d'hydrosulfite de sodium, précipite dans une solution de phosphate. L'HbS est la seule à précipiter en milieu réducteur à forte concentration saline : la turbidité de la solution est proportionnelle à la quantité d'Hb S.

Un test positif ne permet pas de préciser s'il s'agit d'une drépanocytose homozygote ou hétérozygote. (61)

### d). Le test de falciformation ou test d'EMMEL ou test au Métabisulfite :

(Une goutte de sang EDTA + 1 goutte de solution métabisulfite placées entre lame et lamelle). Le métabisulfite consomme l'oxygène et entraîne la cristallisation de l'Hb : une partie des GR devient falciforme.

Principe : A l'état désoxygéné, les globules rouges contenant de l'Hb S et d'autres hémoglobines comme Harlem ou Czig (ces deux Hb contiennent la mutation de l'Hb S) changent de forme et deviennent incurvés, on dit qu'ils sont falciformés.

Le taux d'Hb F inhibe la falciformation (test n'est pas indiqué jusqu'à l'âge de 6 mois). (62)

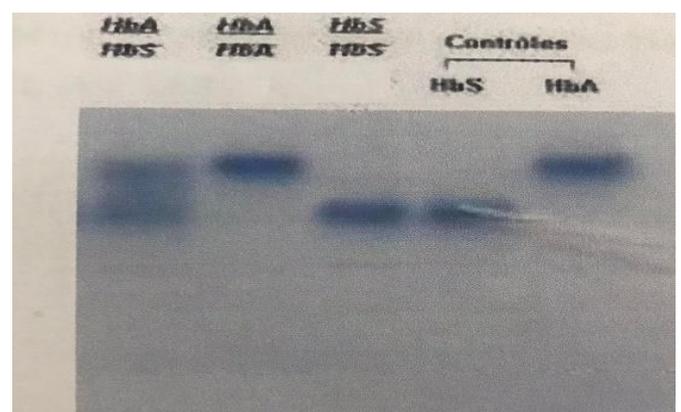
### e). Electrophorèse d'Hb sur acétate de cellulose à PH alcalin :

Méthode la plus couramment utilisée Pratiqué sur hémolysât de GR et en présence de témoins normaux et pathologiques.

Elle utilise l'acétate de cellulose comme support et un tampon alcalin Tris EDTA borate (PH=8.4) dans lequel les molécules hémoglobiniques se chargent négativement et migrent sous l'effet d'un champ électrique du pôle négatif vers le pôle positif. Les différentes fractions hémoglobiniques se séparent selon leurs charges .

**Figure 09 :** migration de l'HbS sur acétate de cellulose à ph alcalin. (63)

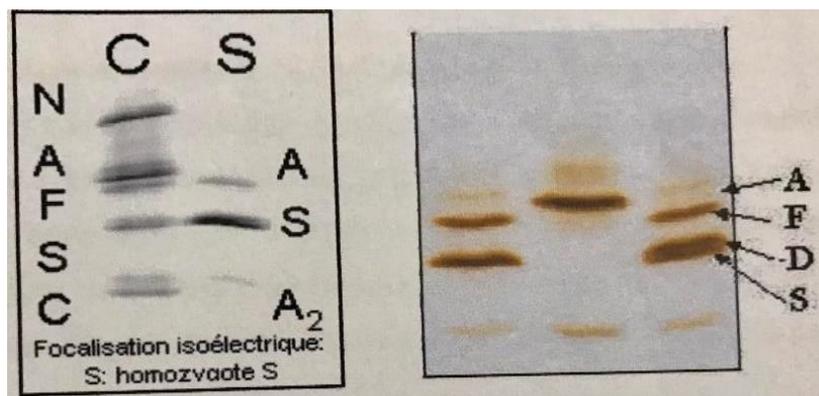
Résultats: L'Hb S migre à mi-chemin entre l'HbA et l'Hb A2. (Figure 09) (63)



### f). L'isoélectrofocalisation :

Un gel contenant un mélange de molécules amphotères de PHI continu forme un gradient de PH continu sous l'effet d'un champ électrique. Une protéine appliquée sur un tel support va migrer jusqu'à atteindre la région où le PH est égale à son PHI. A ce point la charge de la protéine sera nulle et cessera de migrer et focalisera en une bande très fine.

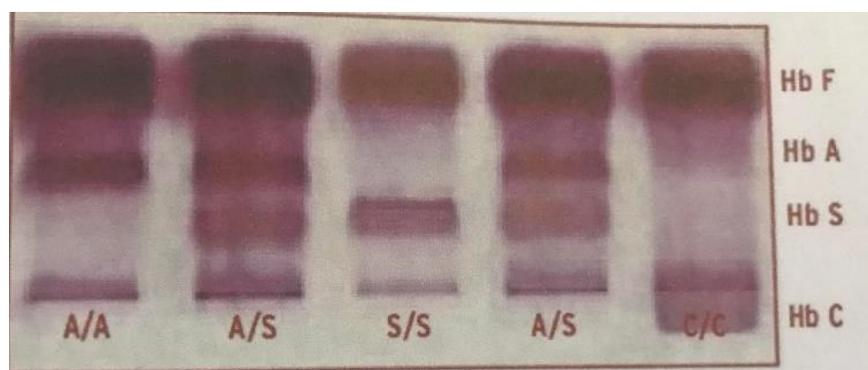
Résultats : L'Hb S migre entre l'Hb F et l'Hb A2. (Figure 10) (64)



**Figure 10 :** Migration de l'HbS sur isoélectrofocalisation. (64 )

### g). Electrophorèse de l'Hb à PH acide 6.0 sur gel d'agar :

La mobilité de la molécule d'Hb ne dépend pas de la charge des résidus mutés mais des modifications structurales induites par la mutation dans certaines régions positivement chargées de la protéine. Ces régions interagissent avec les molécules d'agarpectine du gel et plus elles sont affines pour elle moins elles migrent. Résultats : L'Hb S migre à mi-chemin entre l'HbA et l'Hb A2. (65)



**Figure 11:** Migration des différentes formes d'HbS à PH acide 6.0 sur gel d'agar.

## **3.2. Autres hémoglobinopathies :**

### **3.2.1 L'hémoglobinose C HbC :**

Elle est caractérisée par un remplacement du sixième acide aminé de la chaîne  $\beta$ . Ici, un acide glutamique est remplacé par une lysine ( $\alpha_2\beta_2$  6GLU-Lys). C'est la seconde par sa fréquence des hémoglobines anormales africaines. (70)

#### **3.2.1.1 Physiopathologie :**

Les homozygotes pour l'HbC présentent une anémie hémolytique chronique modérée. Les érythrocytes C/C sont séquestrés par la rate ce qui entraîne une splénomégalie modérée mais constante. La diminution de la durée de vie des érythrocytes C/C est probablement une conséquence de la déshydratation cellulaire causée par cette mutation, cette dernière augmenterait la viscosité de la cellule, réduirait sa déformabilité et finalement favoriserait sa séquestration par la rate. Toutefois la taille réduite des hématies et leur petit diamètre permet le passage sans encombre de ces cellules dans la microcirculation évitant la survenue d'accidents plus graves.

La cristallisation intracellulaire de l'Hb C et l'agrégation de ces cristaux contribuent à la perte de déformabilité des érythrocytes C/C. (55)

Parfaitement bien tolérée chez l'hétérozygote A/C, l'hémoglobinose C se manifeste chez l'homozygote C/C par un tableau d'anémie hémolytique franc avec splénomégalie. (55)

#### **3.2.1.2 Diagnostic Biologique**

##### **a) FNS :**

Pour la forme A /C:

Hb Normale, VGM Normale.

Pour la forme C/C:

Hb: 10-13 g/dl, VGM: 65-75 fl.

**b) FSP :**

Pour la forme A /C : FSP Normal

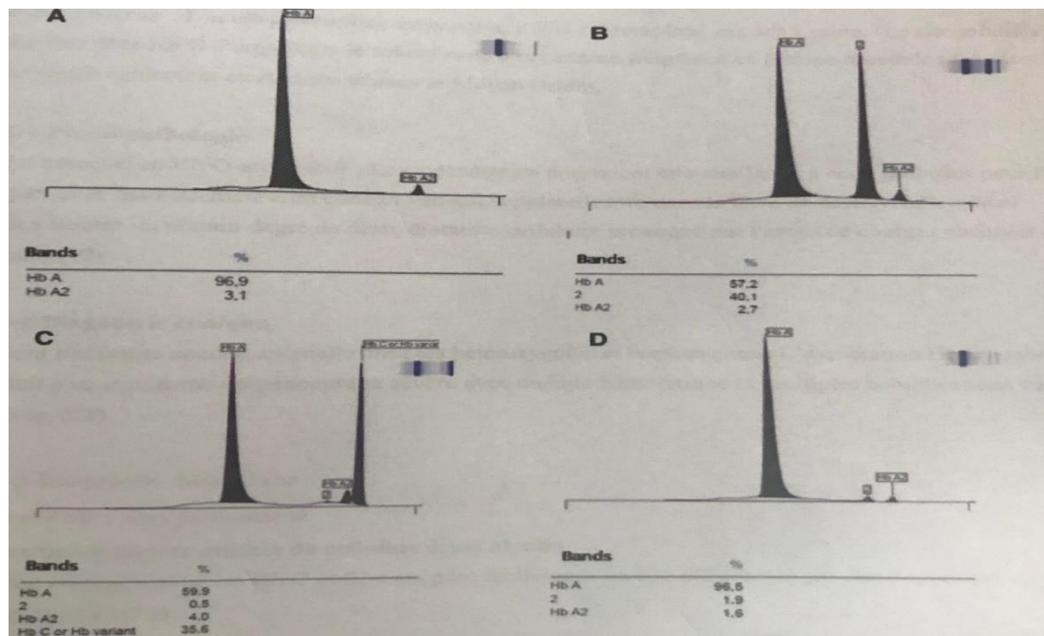
Pour la forme C/C: Cellules cibles

**c) Sur acétate de cellulose à pH alcalin :**

L'hémoglobine C migre plus lentement que l'hémoglobine S, à la même position que l'hémoglobine E et que l'hémoglobine O Arabe.

**d) L'électrophorèse sur gel d'agar en tampon citrate :**

L'hémoglobine C'est la plus lente de toutes les hémoglobines anormales



**Figure 12 :** Motif d'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine variantes fait avec Minicap (Sebia, Italia Srl).

A. Pic du motif de l'hémoglobine normale A et A2 avec leur pourcentage sont présentés. Motif B. Pic d'hétérozygote hémoglobine S (Hb AS). Motif C. Pic d'hétérozygote hémoglobine C (Hb AC). (Peak2 représente dénaturé Hb C ou Hb A2 variante). Motif D. Pic d'hétérozygote hémoglobine E (Hb AE).(75)

**e) L'isoélectrofocalisation :** Individualise précisément l'hémoglobine C. (71) :

**3.2.2 HbD :** Dont HbD Panjab (glu121 gln) en Inde.

**3.2.3 HbE :** Mutation au niveau de la chaîne (glu26 lys), dans le Sud-est asiatique.

**3.2.4 HbO-Arabe :** L'acide glutamique en position  $\beta$ 121 est remplacé par une Lysine. (Le SITE mOqule Est le même que dans Hb D-Punjab). On le trouve avec une certaine fréquence en Europe orientale (dans les Balkans) mais également en Afrique et dans le Moyen Orient.

#### **3.2.4.1 Physiopathologie :**

En cas d'association Hb O-arab/Hb S; Les mécanismes pourraient être similaires à ceux proposés pour l'Hb D-Punjab, avec établissement d'un contact vertical supplémentaire dans la fibre de désoxyHbS, auquel pourrait s'ajouter un certain degré de déshydratation cellulaire provoqué par l'excès de charges positives de ce variant. (72)

#### **3.2.4.2 Diagnostic clinique :**

Ce variant n'entraîne aucune anomalie chez les hétérozygotes et homozygotes. L'association Hb O-arab/Hb S conduit à un syndrome drépanocytaire sévère avec anémie hémolytique et multiples complications vaso-occlusives. (72)

#### **3.2.4.3 Diagnostic biologique :**

- a) FNS et FSP : sans particularité
- b) l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

Ce variant co-migre avec les Hb C et E, mais peut facilement en être différencié par électrophorèse sur gel d'agar ou en IEF. (71)

*Partie II :*

*Partie expérimentale*

## Chapitre 03 : Matériels et méthodes

### 3.1 Problématique :

L'intérêt de cette étude est de :

- Décrire les caractères épidémiologique de l'endémicité des hémoglobinopathies et de contribuer à améliorer la prise en charge des patients.
- Etablir une démarche diagnostique des hémoglobinopathies au niveau du service d'hémobiologie de l'EPH de Ain Tedles basée sur l'électrophorèse capillaire
- Connaître l'incidence des hémoglobinopathies au niveau de l'EPH Ain Tedles
- Etablir la répartition des patients Selon divers caractéristiques
- Réfléchir sur un programme de traitement préventif
- Dépistage des hétérozygotes et le diagnostic anténatal

### 3.2 Objectif :

Estimer la fréquence de la prévalence des hémoglobinopathies diagnostiquées, de la période allant du mois de mai 2017 au mois de juin 2020 au niveau du service d'hémobiologie et transfusion sanguine de l'établissement public hospitalier d'Ain Tedles Wilaya de Mostaganem.

### 3.3 Population étudiée :

L'étude a été réalisée au niveau du service d'hémobiologie et transfusion sanguine de l'EPH de Ain Tedles, au niveau de l'unité d'hématologie biochimique, sur un échantillon de 150 patients.

Il s'agit soit de patients hospitalisés au niveau des services hospitaliers, soit patients externes, englobant des hommes, des femmes ainsi que des enfants d'âge variable et venant de différentes régions du territoire national.

### 3.4 Matériels et méthodes :

#### 3.4.1 Matériels :

Electrophorèse en veine liquide : CAPILLARYS

**Figure 13 :** CAPILLARYS 2 (Sebia).[66]



**▪ Utilisation :**

L'électrophorèse des protéines du sérum humain est une analyse très utile en laboratoire d'analyses cliniques pour rechercher les modifications du profil protéique. Parallèlement aux techniques d'électrophorèse sur différents supports, dont le gel d'agarose, la technique d'électrophorèse capillaire s'est développée car elle offre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse, de séparations rapides et d'une bonne résolution.

Le kit CAPILLARYS PROTEINE permet la séparation en milieu basique (PH 9,9) des protéines du sérum humain par électrophorèse capillaire dans le système automatique CAPILLARYS. Les protéines du sérum normal humain sont séparées en six fractions majeures. Le système CAPILLARYS permet de réaliser toutes les séquences de 'électrophorèse jusqu'à l'obtention du profil protéique pour l'analyse qualitative ou quantitative. Et aussi:

Une excellente focalisation, donc une excellente séparation des principaux variants et une quantification précise de 1 hémoglobine A2.

Une séparation parfaite et très focalisée de l'HbF entre HbA et HbS. La séparation des hémoglobines C et E de l'HbA2.

Une légère séparation des hémoglobines S et D qui permet une identification immédiate par la superposition d'une courbe de référence mémorisée.

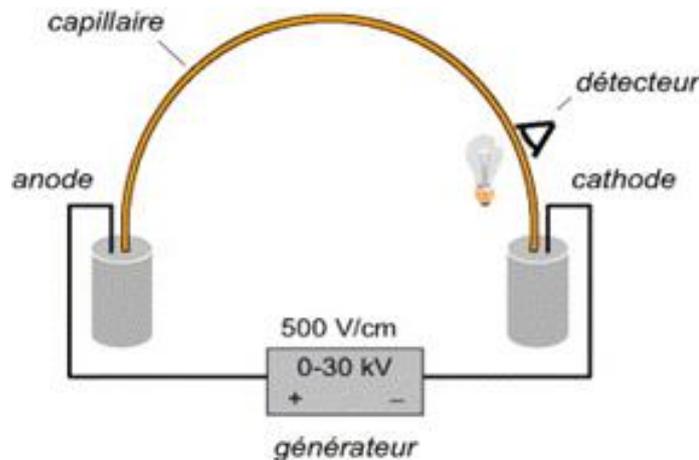
Des résultats pour l'HbF et l'HbA2 parfaitement corrèlent avec la technique HPLC. [67]

**▪ Principe du test :**

Elle se définit comme une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne inférieur à 100 um rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Par de nombreux aspects, elle se présente comme un intermédiaire entre l'électrophorèse classique de zone sur support et la chromatographie liquide.

Le système CAPILLARY utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre, qui représente la forme la plus courante de l'Electrophorèse capillaire. Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électro phorétique propre dans un tampon de PH donné, et, selon le PH de 'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important.

Le système CAPILLARYS comprend 8 capillaires en parallèle, permettant 8 analyses simultanées. Sur ce système, l' injection dans les capillaires de l'échantillon (dilué dans le tampon d'analyse) est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode. Les capillaires sont ensuite lavés par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse. Avec le tampon utilisé à PH basique, l'ordre de migration des protéines sériques est le suivant : gamma globulines, bêta-2 globulines, bêta-1 globulines, alpha-2 globulines, alpha-1 globulines et albumine. Chaque fraction contient un ou plusieurs constituants sériques. [71]



**Figure 14 :** principe d'un système d'électrophorèse capillaire (69)

### **3.4.2 Méthodes :**

Il s'agit d'une enquête rétrospective descriptive (registres) en prenant en compte les paramètres suivants:

- Données épidémiologiques : nom, prénom, âge, sexe, origine géographique.
- Données cliniques : paleur, ictère SPMG
- Données biologiques : FSP-électrophorèse de l'hémoglobine.....

### **3.5 Analyses statistiques :**

Les données ont été traitées par l'application de google : Google forms, nous avons effectué des statistiques descriptives à caractère quantitatif, rapportées sous forme de fréquence et de pourcentage.

## Chapitre 04 : Résultats et Discussion

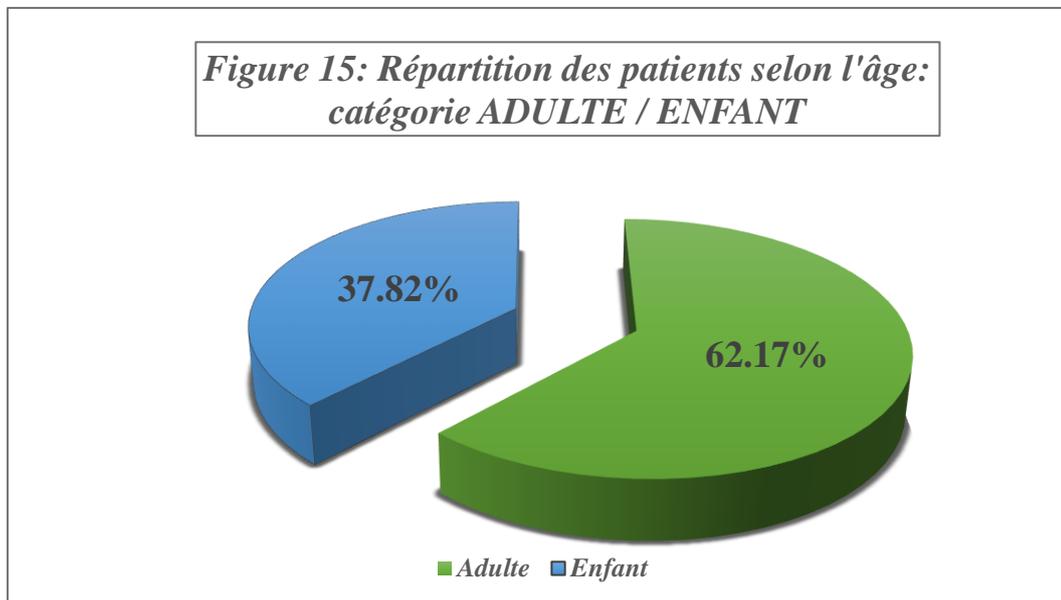
### 4.1 Résultats :

#### 4.1.1 Répartition des patients selon l'âge: catégorie ADULTE / ENFANT :

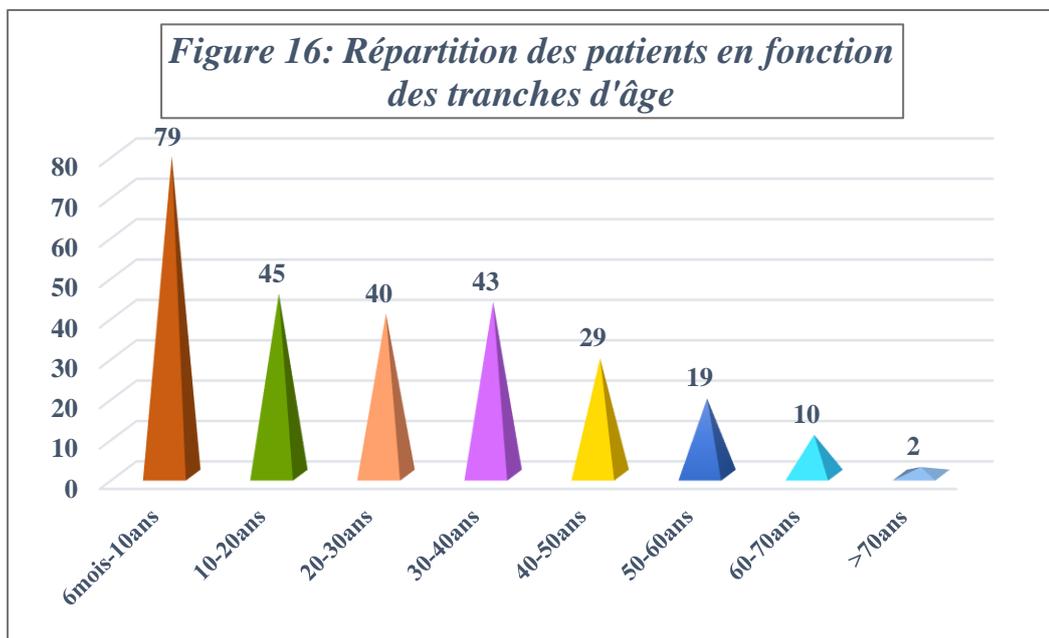
Répartition d'âge : catégorie et tranche

Notre étude a porté sur une population de 150 patients dont 93 adultes (62.17%) et 57 (37.82%) enfants. Les échantillons ont été répartis selon huit tranches d'âge : [ 6 mois-10 ans[, [10-20 ans[, [20-30 ans[, [30-40 ans[, [40-50 ans[, [50-60 ans[, [60-70 ans[, [≥70 ans]

Le groupe d'âge le plus touché est de [ 6 mois-10 ans [ .

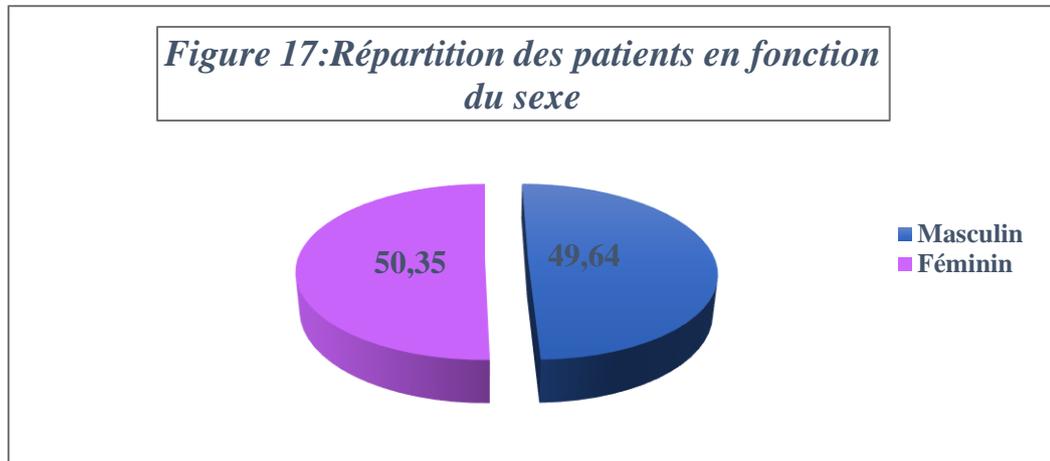


#### 4.1.2 Répartition des patients en fonction des tranches d'âge :



### 4.1.3 Répartition des patients en fonction du sexe :

Dans la présente étude, les patients ont été répartis en deux catégories selon le sexe dont le sexe féminin est de 50.35% et le sexe masculin est de 49.64%.

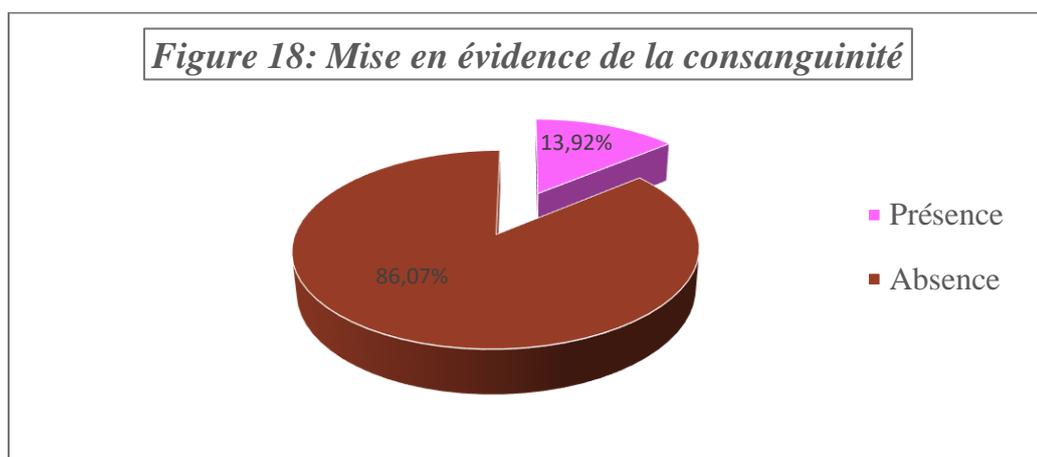


Un déséquilibre du sex-ratio en faveur du sexe féminin qui était relativement plus. Cette sex-ratio qui est partiellement expliquée par le biais de l'échantillonnage et le mode de recrutement. Cette disparité reflète l'absence des hommes souvent moins concernés par une enquête de santé, que les mères de famille. [27]

### 4.1.4 Fréquence de la consanguinité parentale au cours des hémoglobinopathies :

Pour chaque patient, nous avons recueilli des renseignements démographiques, à savoir des éventuelles notions de consanguinité.

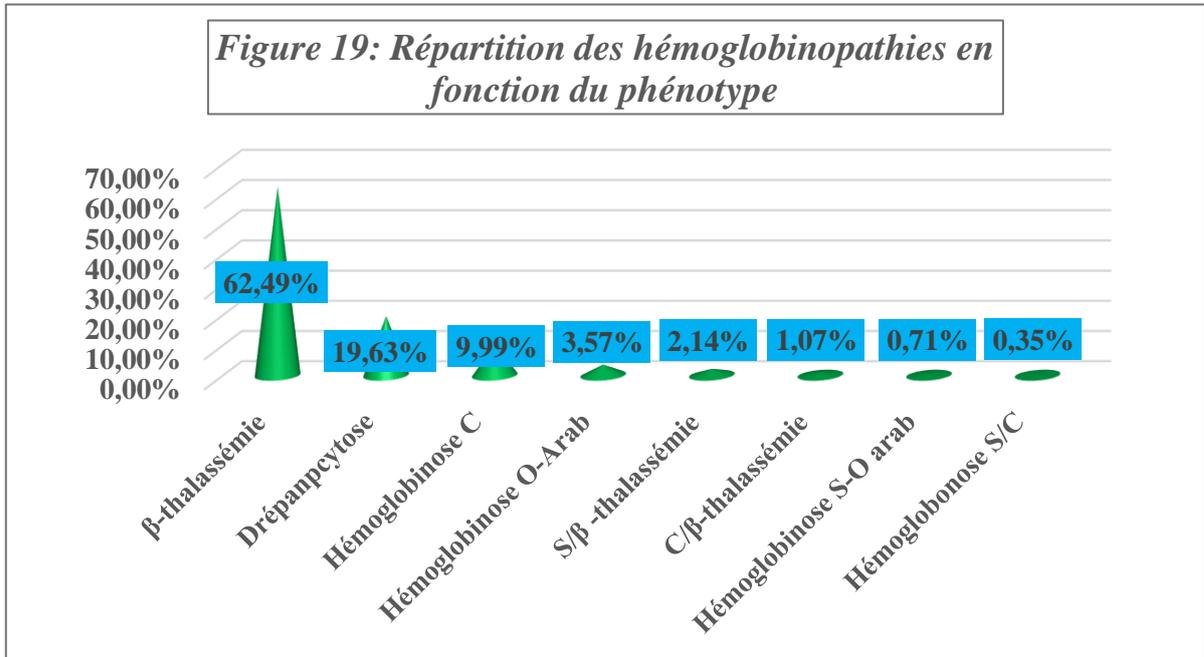
Dans cette étude il y a eu dans la présente étude été absente avec un pourcentage de 86.07% et présente avec un pourcentage de 13.92%.



En 2010, Agouzal M, Quyou A et Khattab M ont indiqué que les mariages consanguins contribuent à l'augmentation du nombre de patients récessifs HGP. [ 76]

#### 4.1.5 Répartition des hémoglobinopathies en fonction du phénotype :

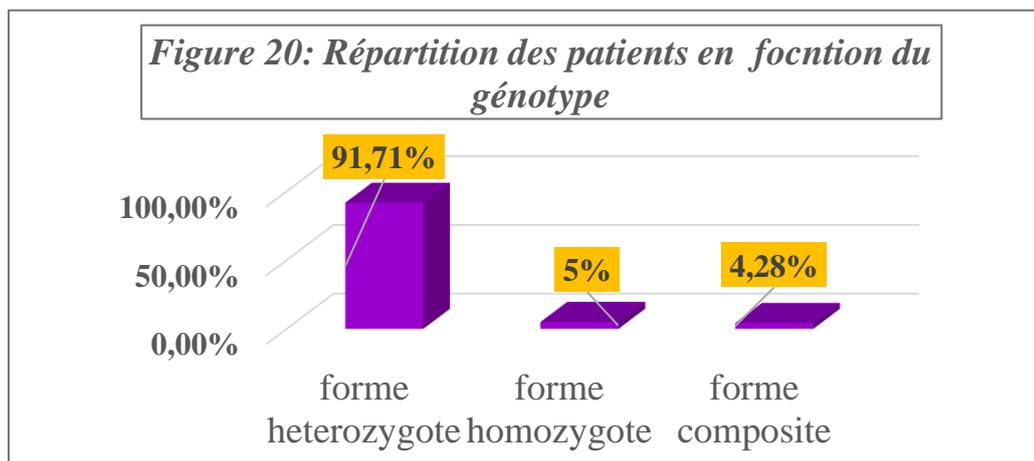
Dans la répartition en fonction du phénotype, les résultats obtenus témoignent que les  $\beta$ -thalassémies figurent parmi les anomalies génétiques les plus fréquentes (62.49%).



D'après **Alami R, Nadifi S.** , Selon les manifestations phénotypiques, en l'occurrence la profondeur de l'anémie et les besoins transfusionnels, plusieurs formes de  $\beta$ -thalassémies peuvent être distinguées. Cette distinction ne peut être réalisée qu'après quelques mois de vie, lorsque la synthèse de l'hémoglobine F n'est plus capable de masquer l'anomalie de synthèse de l'hémoglobine A. [77]

#### 4.1.6 Répartition des hémoglobinopathies en fonction du génotype :

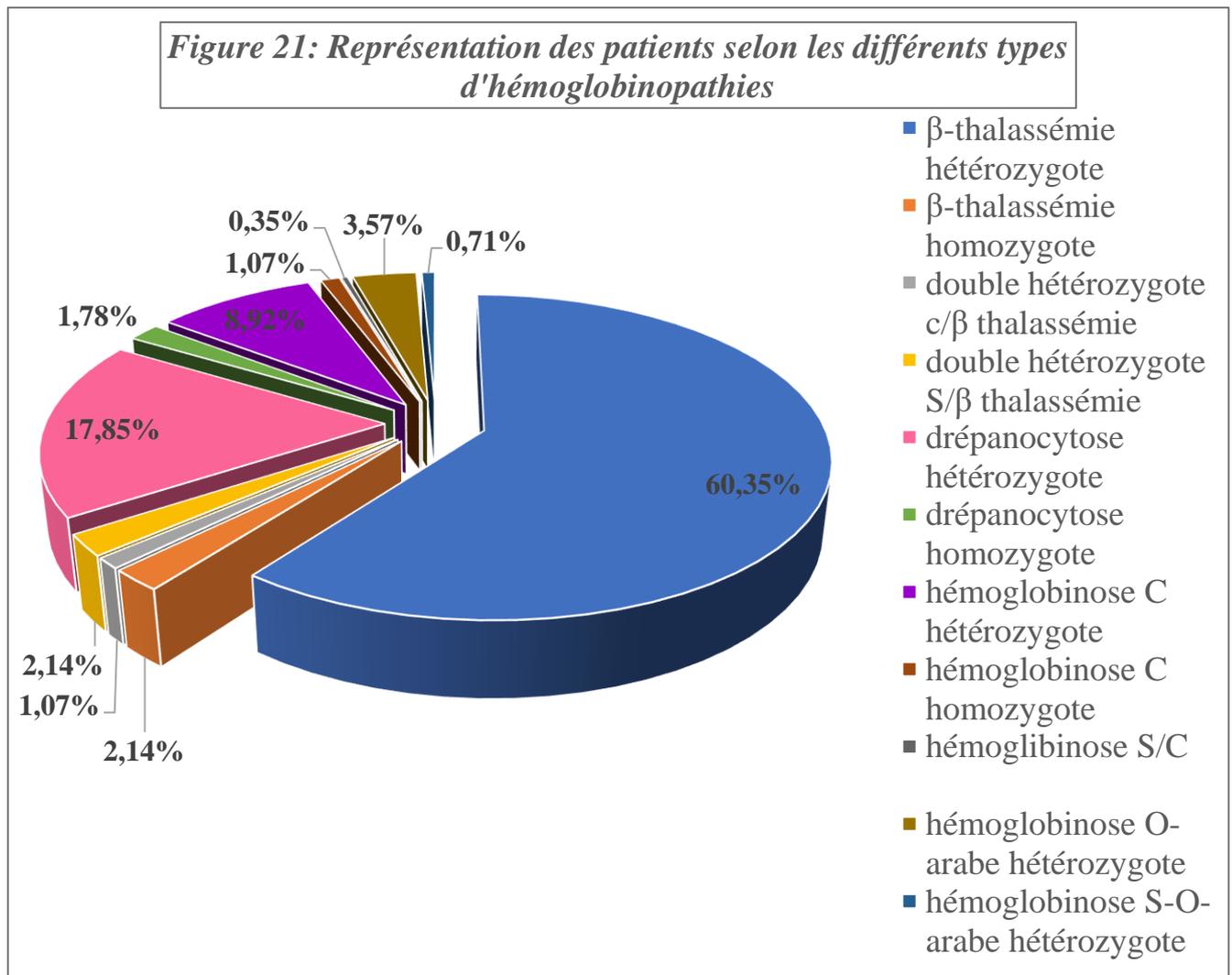
Pour la répartition en fonction du génotype , on observe que la forme hétérozygote est dominante remarquablement avec un pourcentage de (91.71%) tandis que la forme composite est la moins fréquente avec.



#### 4.1.7 Représentation des patients selon les différents types d'hémoglobinopathies :

Dans la mesure des différents types d'hémoglobinopathies, du coup les hémoglobinopathies les plus remarquées sont :

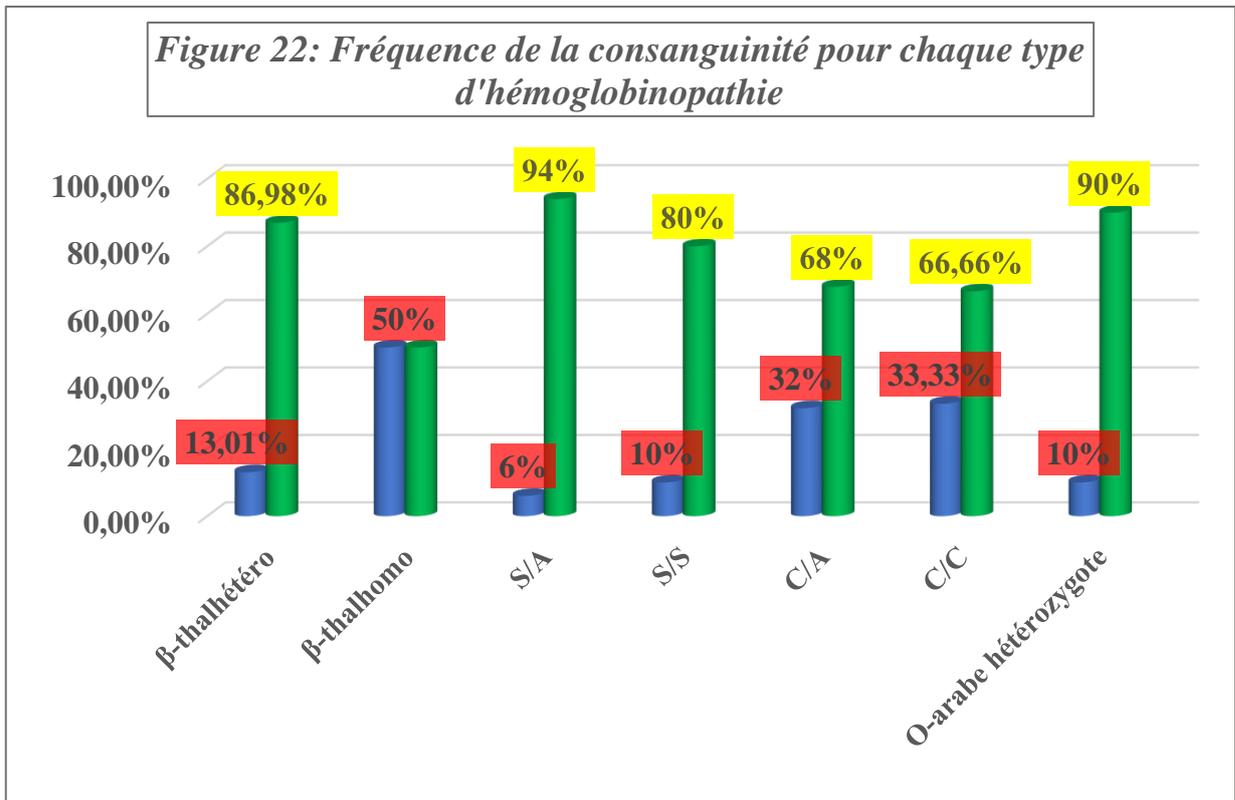
- la béta thalassémie hétérozygote 60 cas
- la drépanocytose hétérozygote 9 cas



Le bassin méditerranéen est connu par la propagation de la béta thalassémies en englobant l'Algérie spécialement selon divers études dont celle de **Wajcman** . [72]

#### 4.1.8 Fréquence de la consanguinité pour chaque type d'hémoglobinopathie :

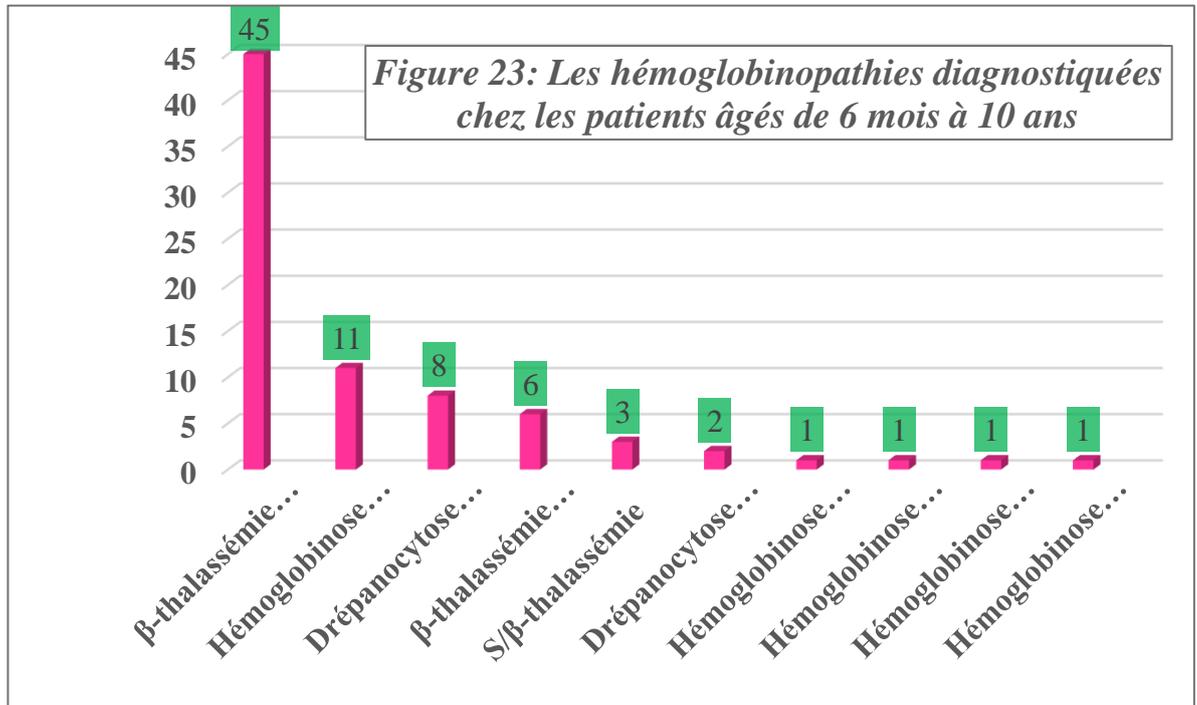
Dans la présente étude , la consanguinité a été répartie pour chaque type d'hémoglobinopathie , alors que elle n'est retrouvée de façon significative(50%) que dans les formes homozygotes, par contre dans la majorité des formes hétérozygote diagnostiqués, elle n'est trouvée qu'un faible pourcentage, ce qui correspond avec les données de littérature .



La consanguinité, ne semble pas être une cause des hémoglobinopathies mais elle joue un rôle important dans la manifestation d'affections récessives autosomiques et donc augmente la proportion relative des homozygotes. [72]

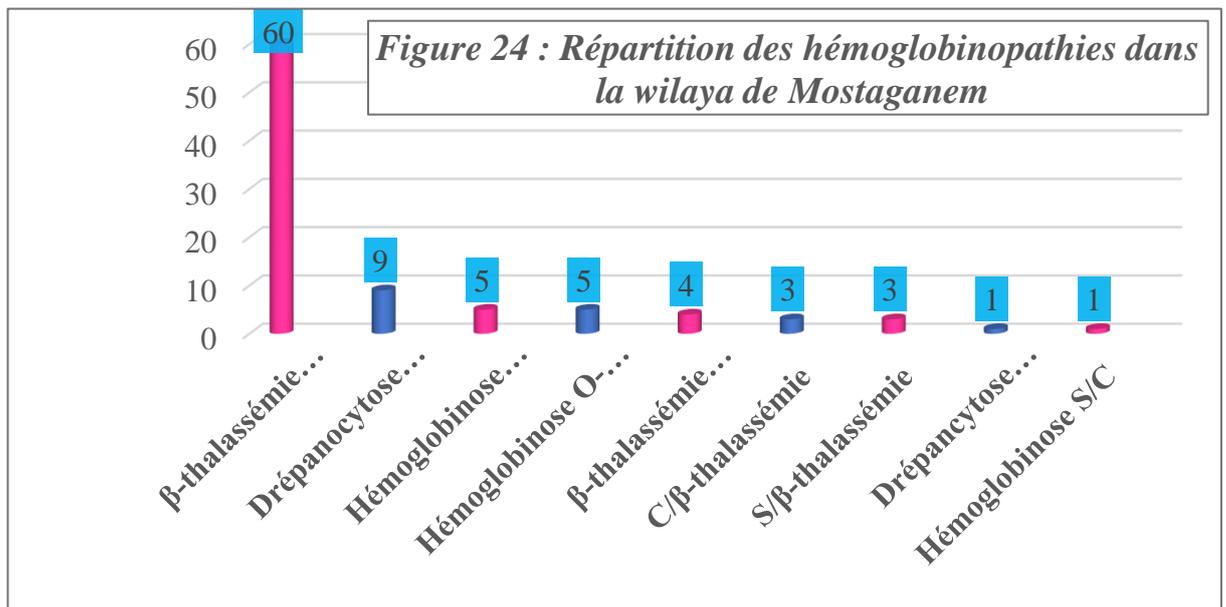
#### 4.1.9 Hémoglobinopathies diagnostiquées chez les patients Âgés de 6 mois à 10 ans :

On a ainsi étudié les hémoglobinopathies diagnostiquées chez les patients âgés de 06 mois à 10 ans.



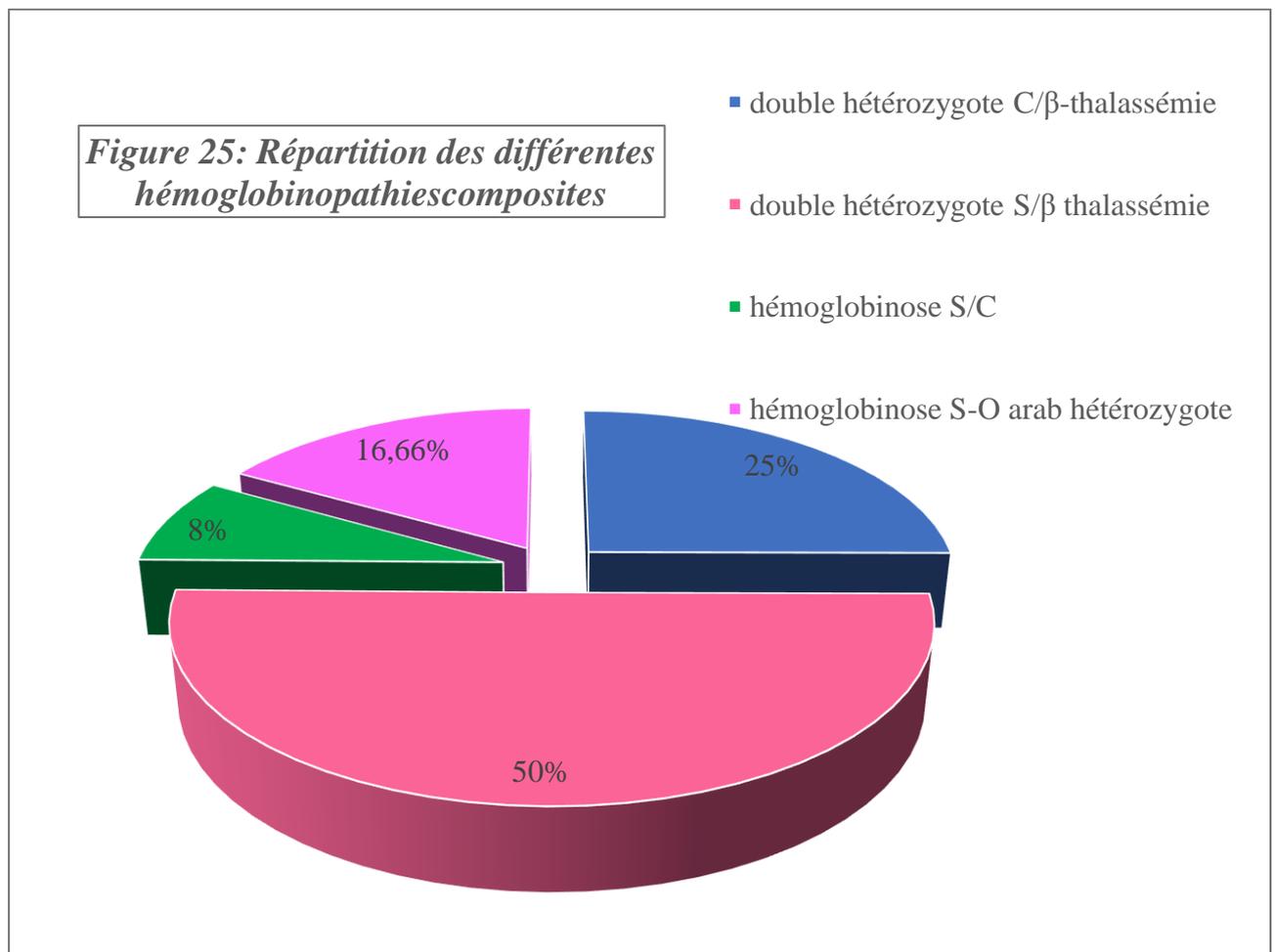
La bêta thalassémie hétérozygote a touché plus de 40 patients, Elles sont cliniquement asymptomatiques. Parfois, les sujets peuvent développer une anémie symptomatique au cours d'une hématopoïèse de stress (grossesse, infection). [76] Suivis par l'hémoglobinosé C hétérozygote avec 11 patients

#### 4.1.10 Répartition des hémoglobinopathies dans la wilaya de Mostaganem :



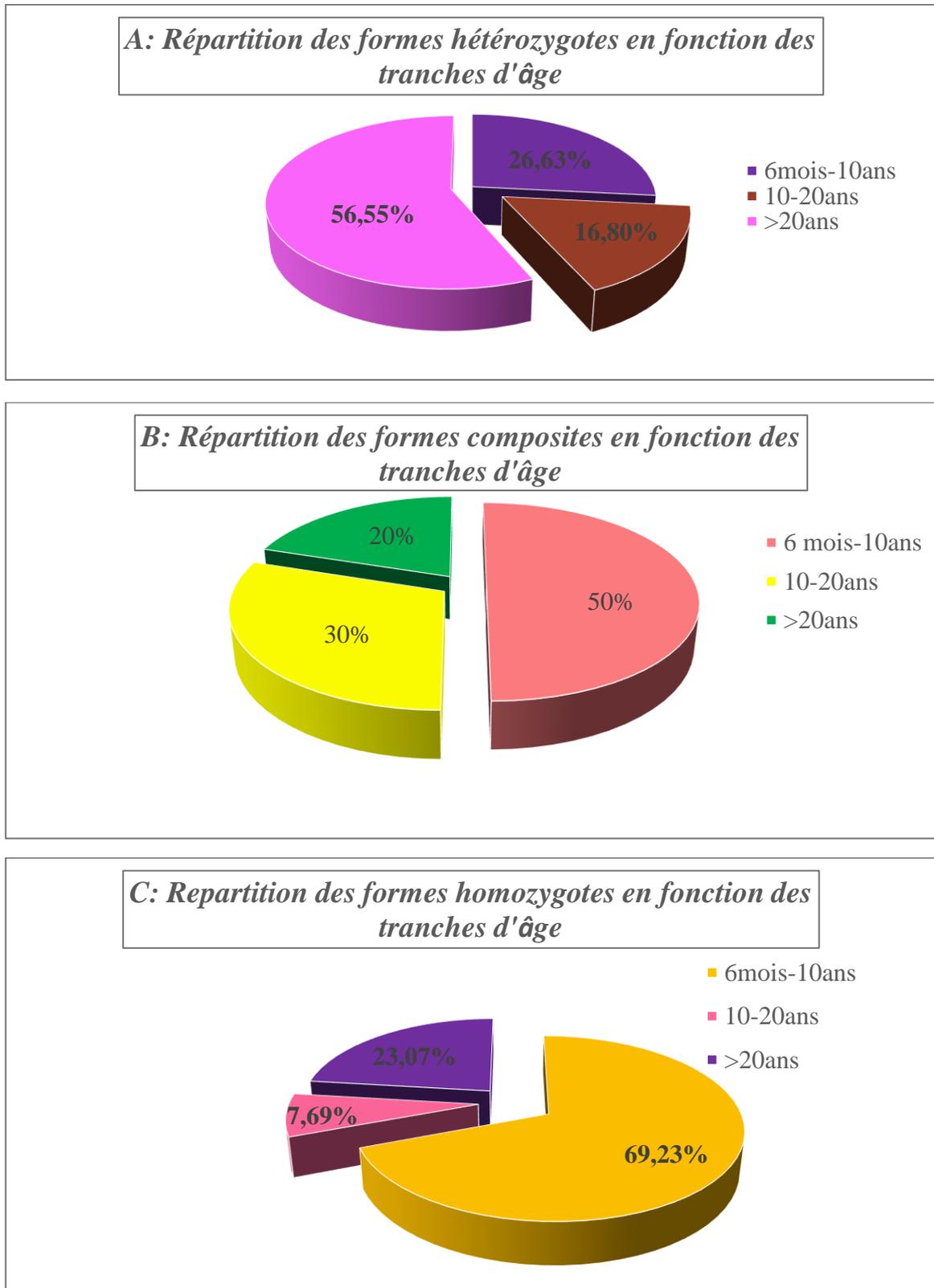
#### 4.1.11 Répartition des différentes hémoglobinopathies composites :

Les résultats obtenus indiquent que la double hétérozygote S/ $\beta$ -thalassémie présente la moitié (50%) suivis de la double hétérozygote C/ $\beta$ -thalassémie qui présente le quart et le deuxième quart présente l'hémoglobinosose S/C et l'hémoglobinosose S-O arabe hétérozygote



#### 4.1.12 Répartition des génotypes des hémoglobinopathies en fonction des tranches d'âge

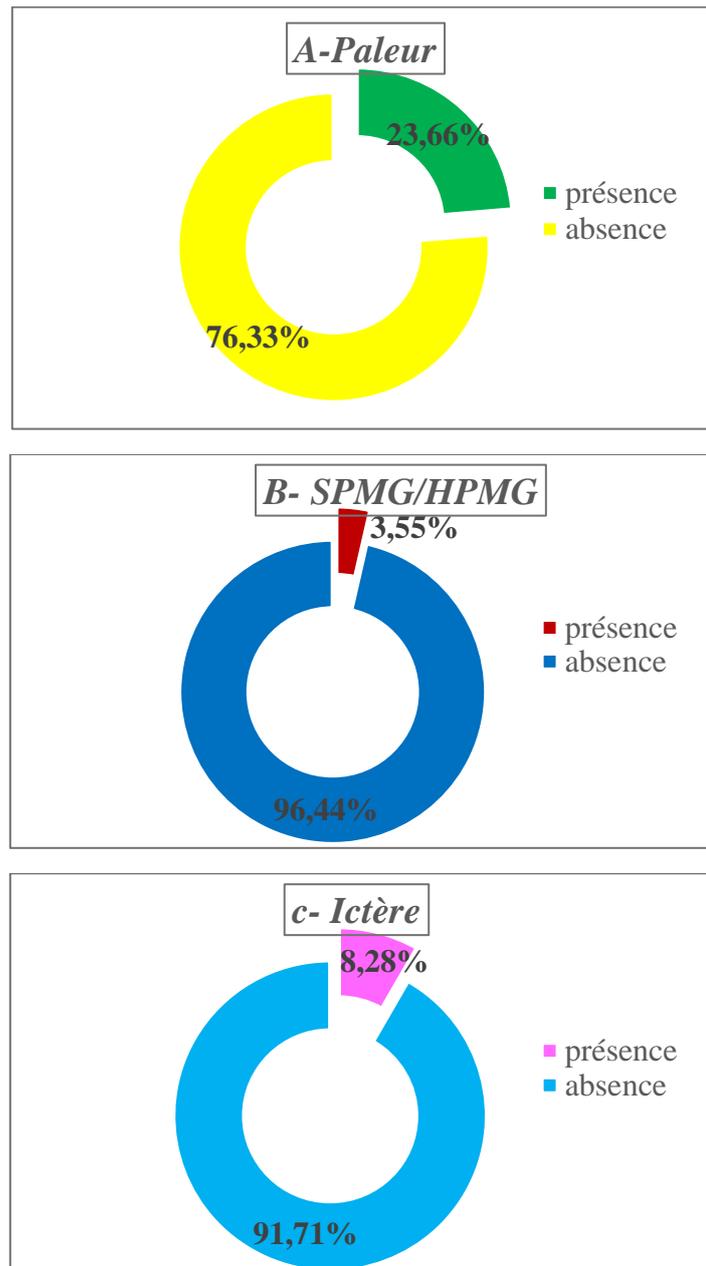
(Figure 26 : A-B-C) :



#### 4.1.13 Fréquence des principaux signes cliniques retrouvés dans chaque type d'hémoglobinopathie :

##### a- Thalassémie hétérozygote : (Figure 27 : A-B-C)

Selon la littérature, les sujets atteints d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote présentent bien portants. En effet, le gène  $\beta$  non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes  $\beta$  pour produire un taux proche de la normale.



Cependant, les mesures montrent une prédominance des cas présentant un syndrome anémique (60 cas) par rapport aux cas asymptomatiques (04 cas). La splénomégalie (faible présence) et l'ictère

(présence avec 8.28%), la pâleur ( la présence la plus marquante 23.66%) par contre, discrètement manifestés dans notre série. Ces résultats s'approchent de ceux de l'étude indienne de Balgir .[78]

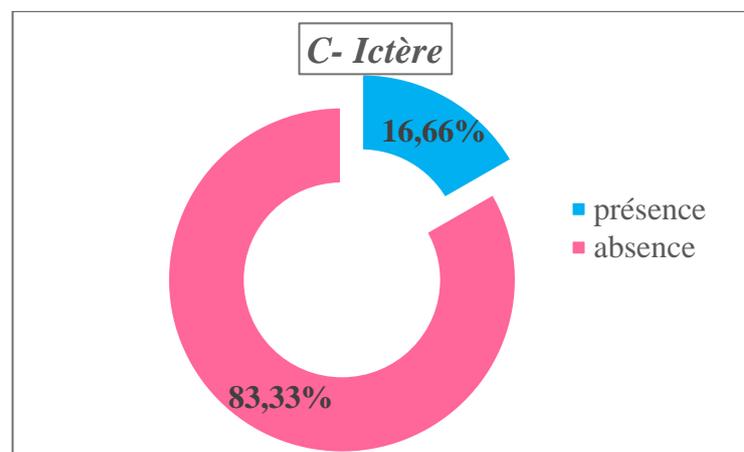
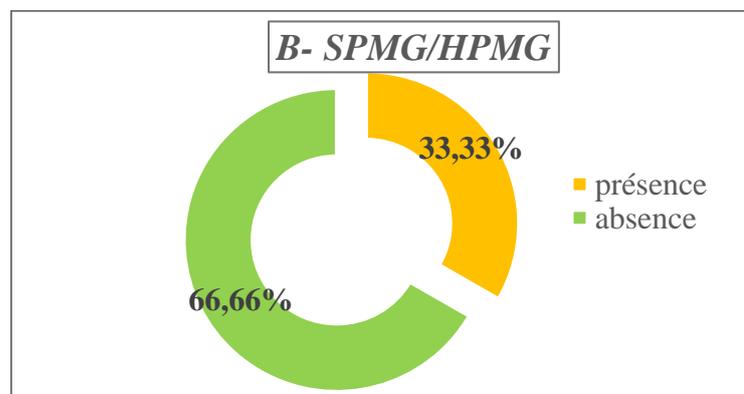
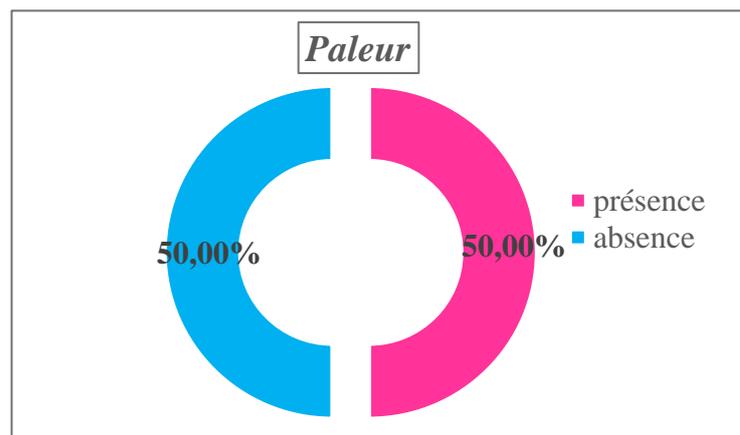
### **b- $\beta$ Thalassémie homozygote : (Figure 28 : A-B-C)**

Cette forme de thalassémie a marqué une présence des quatre signes clinique :

Pâleur (50%)

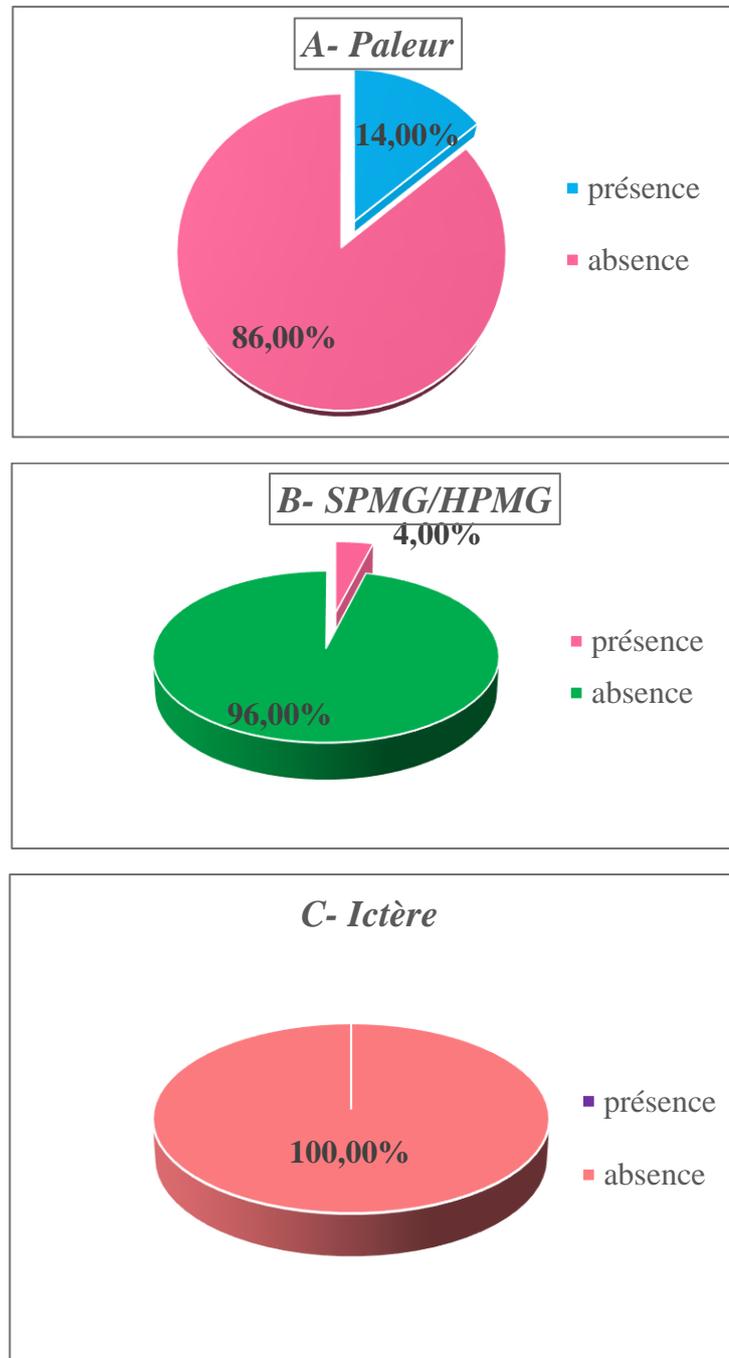
SPMG /HPMG (33.33%)

Ictère (16.66%)



**c- Drépanocytose hétérozygote : (Figure 29 : A-B-C)**

Selon la littérature, la grande majorité des patients hétérozygotes est asymptomatique. Le trait drépanocytaire ne s'associe que rarement à des manifestations cliniques. ( pâleur (14%) , SPMG / HPMG ( 04%) et absence totale de l'ictère.

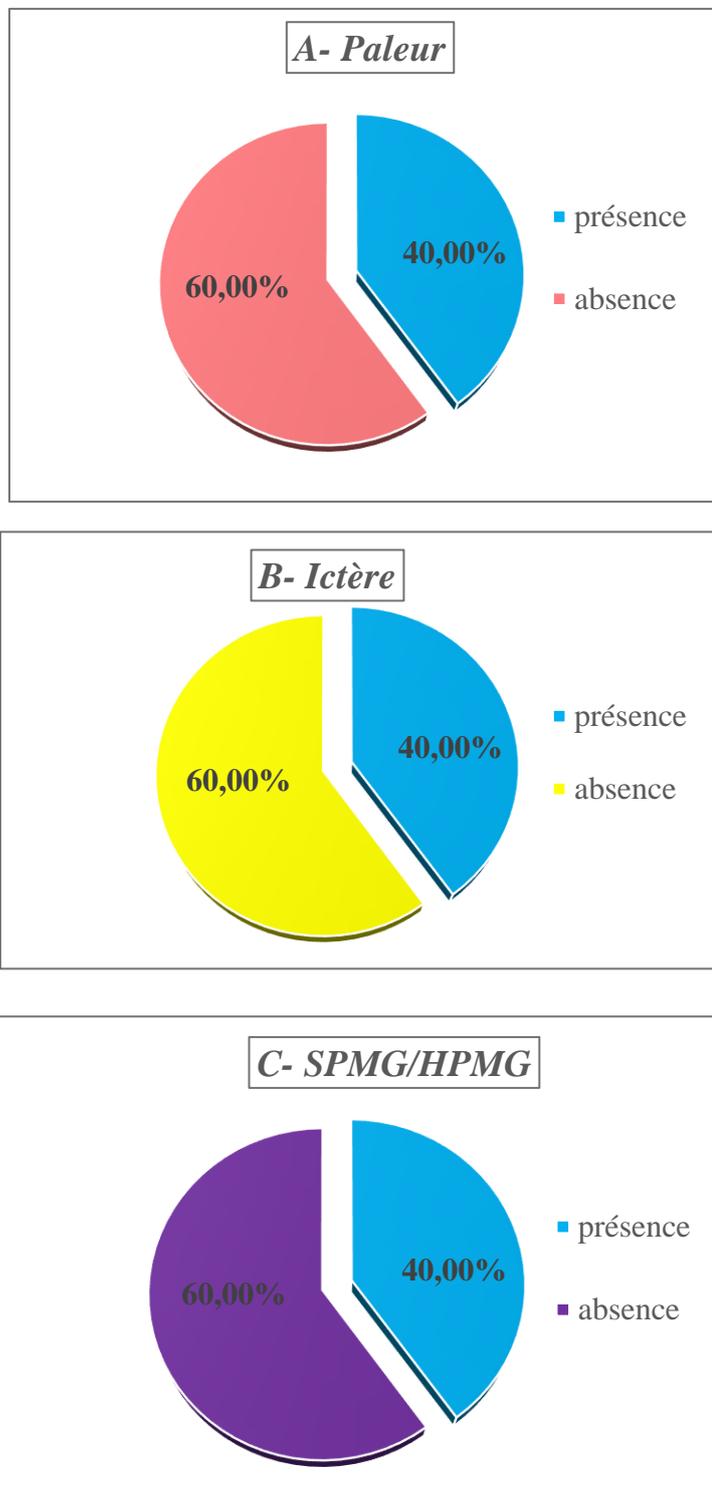


Cette population possède, en effet, suffisamment d'HbA pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné. [25]

**d- Drépanocytose homozygote : (Figure 30 : A-B-C )**

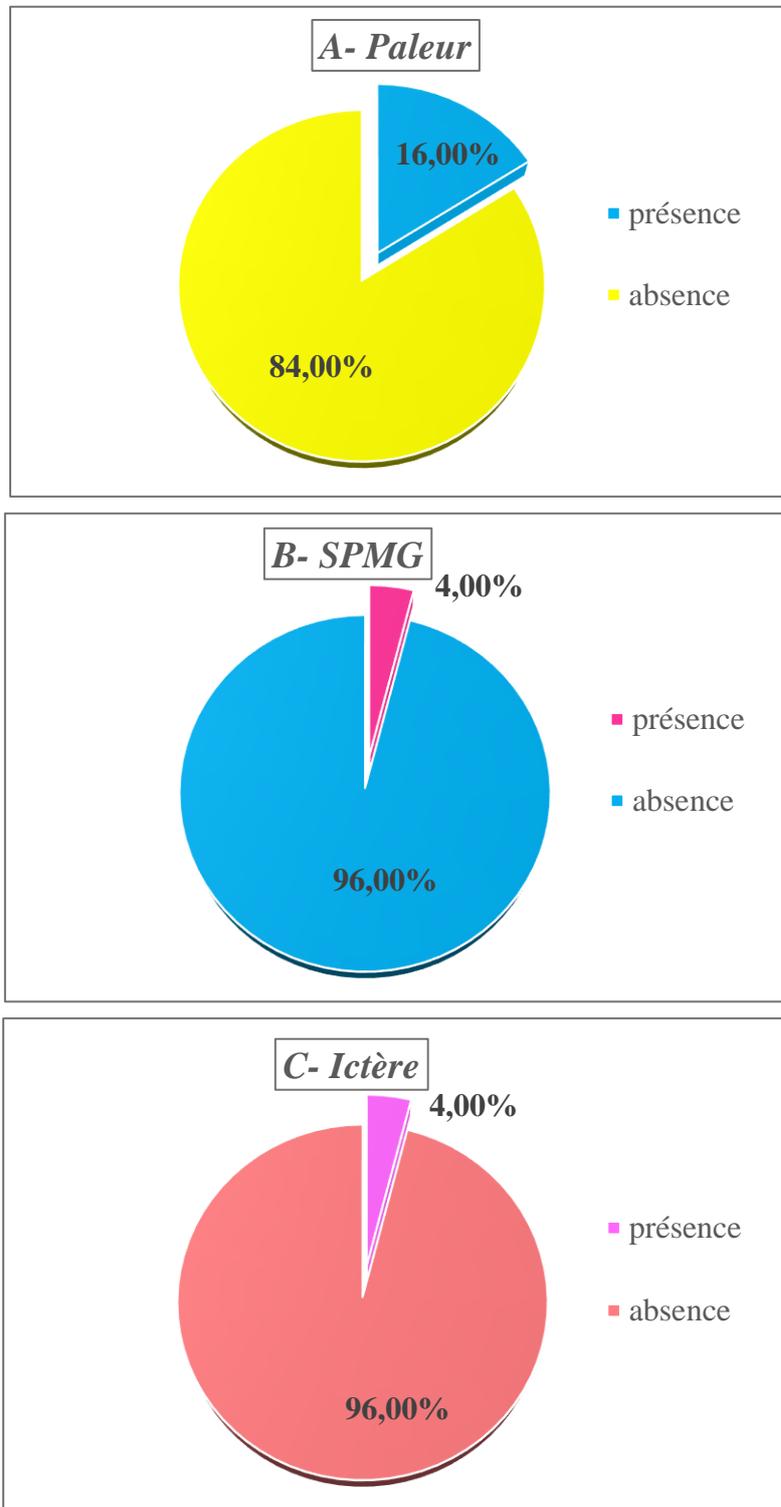
Cette forme été plus parente par rapport al la précédente.

Pâleur, ictère et SPMG-HPMG présents a (40%)



**e- Hémoglobinoses C hétérozygote : (Figure 31 : A-B-C)**

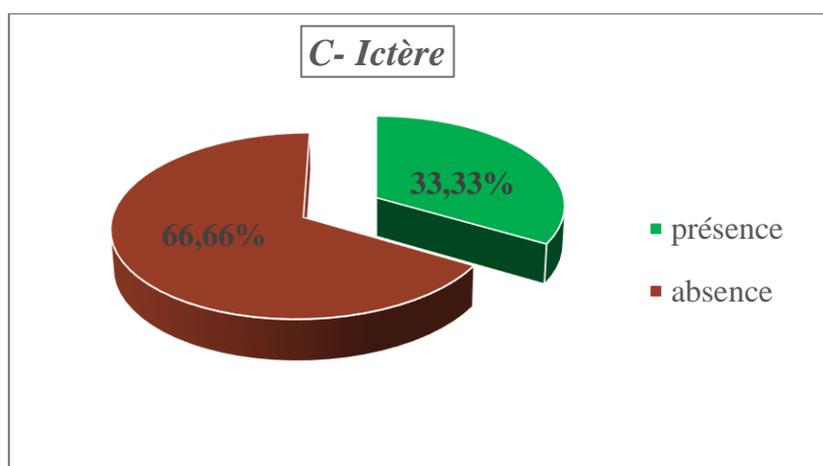
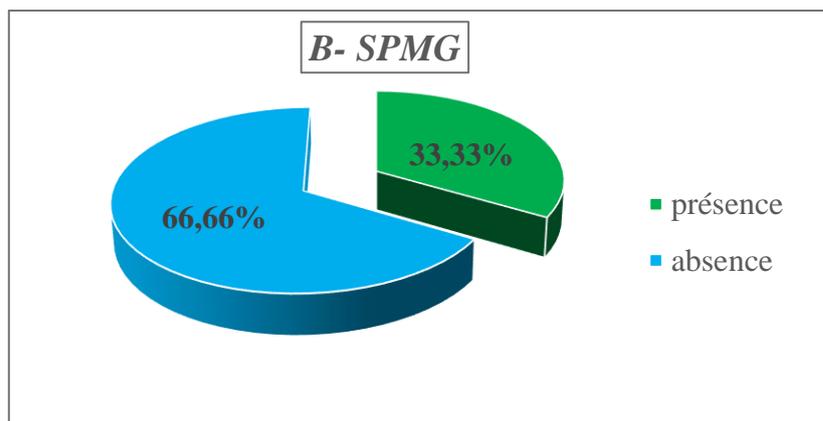
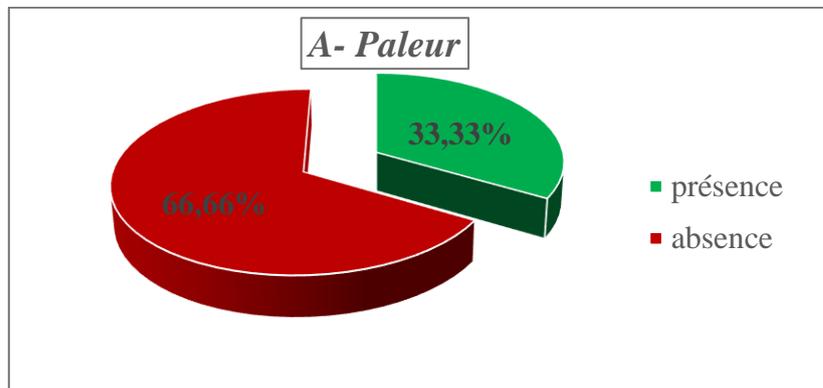
Selon la littérature, l'hémoglobinoses C est parfaitement bien tolérée. Les patients sont asymptomatiques, Ictère (04%) ,Pâleur (16%) et SPMG(04%)



et la découverte se fait le plus souvent à l'occasion d'un dépistage néonatal ou prénatal ou lors de la recherche d'une hémoglobine anormale. [25]

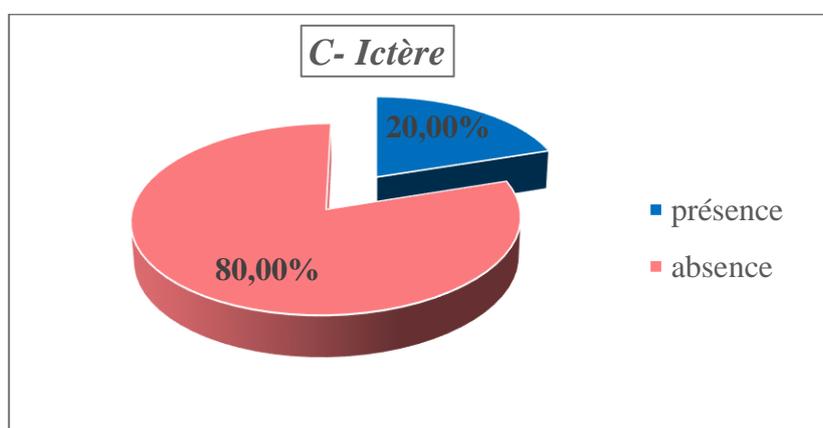
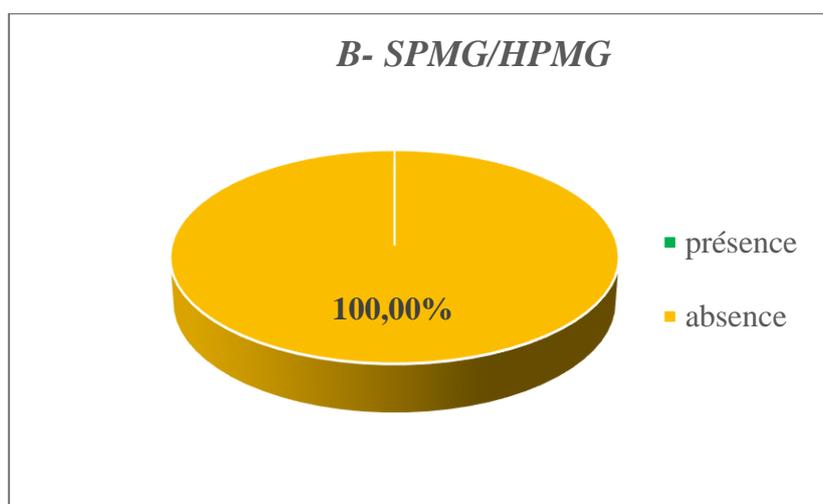
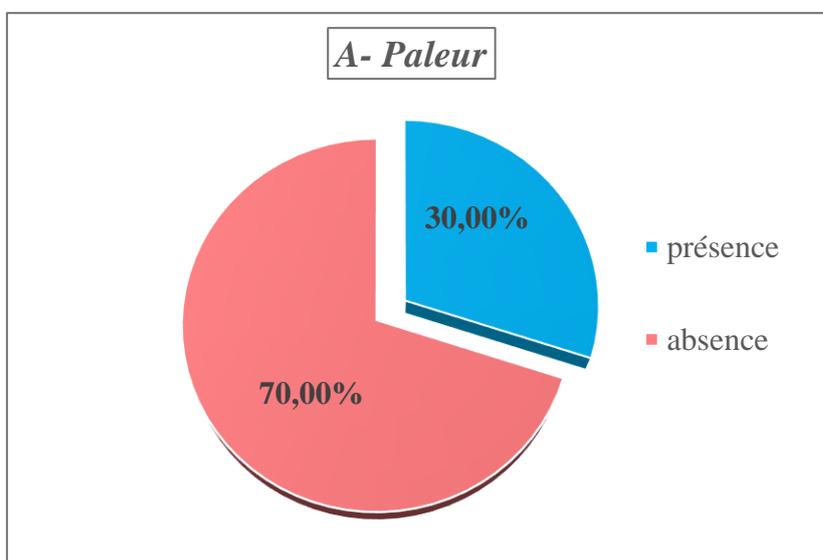
**f- Hémoglobinoses C homozygotes : (Figure 32 : A-B-C)**

Les individus homozygotes pour cette mutation (profil C) présentent généralement une anémie (paleur 33.33%), légère à modérée en général bien compensée, associée à une fréquente splénomégalie (33.33%), ictère présence de (33.33%)



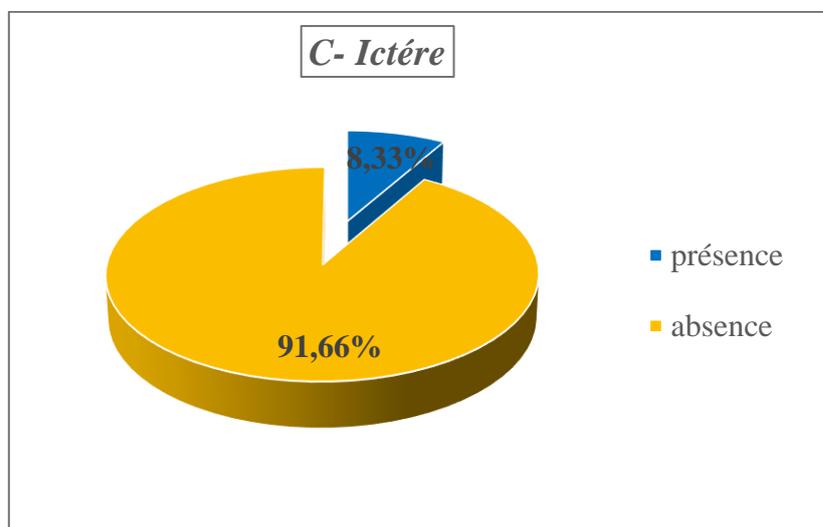
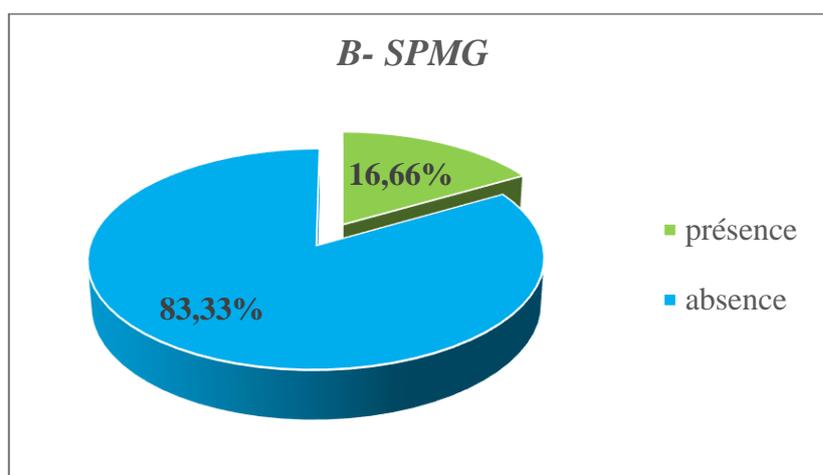
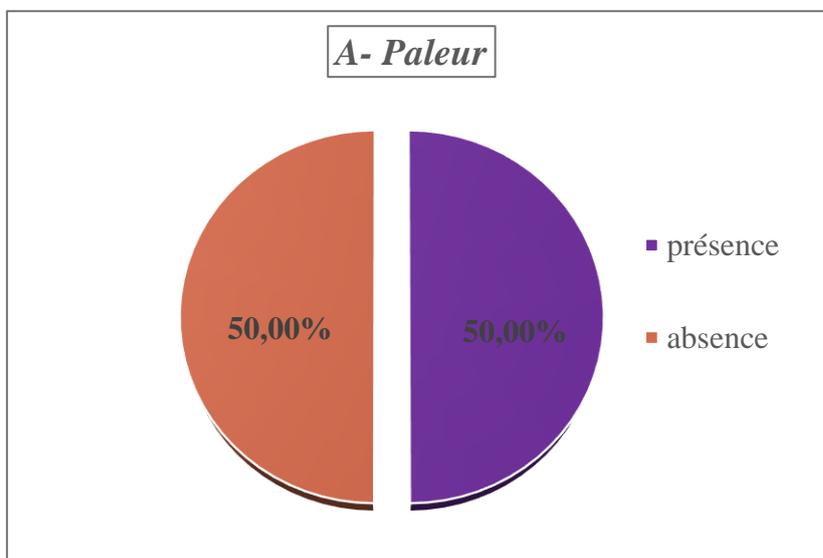
**g- Hémoglobinose O-arabe hétérozygote : (Figure 33 : A-B-C)**

L'étude a montré que ce type d'hémoglobinopathie a marqué une absence totale de la splénomégalie et l'h hépatomégalie avec présence de la pâleur (30%) et l'Ictère (20%)



**h. Forme composite : (Figure 34 : A-B-C)**

Pour cette forme : la pâleur est en forte présence (50%) suivis par la splénomégalie (16.66%) et l'Ictère en dernier (8.33%)



#### 4.1.14 Fréquence des principales anomalies biologiques

Le tableau suivant indique les anomalies observées pour chaque type d'hémoglobinopathies

On observe les anomalies suivantes :

-Les anomalies de taille : Une anisocytose est observée au cours de toutes les autres hémoglobinopathies, sauf le trait drépanocytaire, l'hémoglobinoase O-Arabe hétérozygote et l'HBC

Une microcytose franche au cours des syndromes -thalassémiques ; cette dernière est plus discrète dans l'hémoglobinoase C.

Absence de macrocytose dans toutes les hémoglobinopathies

-Les anomalies de la chromie: Une hypochromie importante au cours de syndromes  $\beta$ -thalassémiques; cette dernière est plus discrète dans les autres hémoglobinopathies.

Une Polychromatophilie plus ou moins importante est observée dans la drépanocytose homozygote.

- Les anomalies de formes:

Les anomalies les plus fréquemment observées sont les cellules cibles (principalement au cours des syndromes (-thalassémiques), et les drépanocytes (au cours des syndromes drépanocytaires majeurs : S/S, S/3 thalassémie).

Type D'hémoglobinopathie	Anomalies observées	Sans Particularité	Anisocytose	Microcytose	Macrocytose	Hypochromie	Polychromatophile	Poikilocytose	Cellules cibles	Drépanocytes
$\beta$ -thalassémie homozygote	-	+	++	-	++	+/-	+	+++	-	
$\beta$ -thalassémie hétérozygote	-	+	++	-	++	+/-	-	+++	-	
Drépanocytose hétérozygote	+++	-	-	-	-	+/-	-	-	-	
Drépanocytose homozygote	-	+	-	-	+	++	++	+	+++	
Hémoglobinosé C hétérozygote	++	-	+/-	-	+	-	-	+	-	
Hémoglobinosé C homozygote	-	+	+	-	+	+/-	-	++	-	
O-arabe hétérozygote	++	-	-	-	-	-	-	-	-	
S/ $\beta$ -thalassémie	-	+	++	-	+	+/-	+	+	++	
C/ $\beta$ -thalassémie	-	+	++	-	+	+/-	+	+	-	
S/C	-	+	+	-	+	+/-	+	+	-	
S-O-arabe hétérozygote	-	+	-	-	+	+/-	+	+	-	

## 4.2 Discussion Générale :

La catégorie d'âge majoritaire est celle des adultes qui représente 62, 17% des cas d'hémoglobinopathies, pendant la tranche d'âge la plus importante ou le diagnostic d'hémoglobinopathie a été posé est celle des nourrissons et des enfants âgés de 6mois à 10ans représentant 79 cas de l'ensemble des hémoglobinopathies diagnostiquées, avec la  $\beta$ -thalassémie qui englobe la majorité des cas , suivie de l'hémoglobinosose C

Il ya une répartition à peu près égale, des hémoglobinopathies en fonction du sexe, ainsi les hommes et les femmes sont touchés dans les mêmes proportions, autour de 50%

. Dans la wilaya De Mostaganem, l' hémoglobinopathie la plus diagnostiquée est la  $\beta$ -thalassémie hétérozygote, représentent 60 cas, suivie de la drépanocytose hétérozygote avec 9cas ;peu de patients sont diagnostiqués pour les autres hémoglobinopathies. Contrairement à **Alami R, Nadifi S** qui ont trouvés dans une étude similaire faite sur le Maroc que la drépanocytose constitue l'anomalie majeure de l'hémoglobine dans le Maroc et donc un problème de santé publique. [77]

La notion de la consanguinité parentale n'est cependant pas mise en évidence dans notre étude puisqu'elle n représente qu'environ 14% des cas ; pour la forme homozygote des  $\beta$ -thalassémie, il faut noter que la consanguinité a été retrouvée dans la moitié des cas diagnostiqués 50%.

L'étude a permis également de montrer que la forme hétérozygote des hémoglobinopathies était majoritaire avec 91,71% des cas, alors que la forme composite ne représente que 4,28% , avec la double hétérozygote S  $\beta$ -thalassémie qui englobe la moitié de cette forme, tandis que la C/  $\beta$ -thalassémie ne représente que 25% .

En fonction des types d'hémoglobinopathies, la  $\beta$ -thalassémie se taille la part la plus importante avec 62,49% des cas, suivie de la drépanocytose avec 19,63%des cas, et pour ces deux principales hémoglobinopathies, la forme hétérozygote est la plus retrouvée

La pâleur est le principal signe clinique retrouvé dans les  $\beta$ -thalassémies hétérozygotes, mais avec une fréquence modérée de l'ordre de 23,66%, alors que la SPMG/HPMG, ainsi que l'ictère sont retrouvés à de faibles fréquences.

Par contre pour la  $\beta$ -thalassémie homozygote les signes cliniques sont plus fréquents, notamment la pâleur retrouvée dans 50% des cas, la SPMG/HPMG dans 33,33% des cas et l'ictère dans 16,66% des cas.

Pour l'hémoglobinoses C homozygote la pâleur est retrouvée dans 33,33% des cas de même que l'ictère et la SPMG, alors que dans l'hémoglobinoses C hétérozygote les signes cliniques sont peu marqués avec essentiellement une pâleur dans 16% des cas.

Pour la drépanocytose hétérozygote les signes cliniques sont peu présents, et la pâleur n'est retrouvée que dans 14% des cas, alors que pour la drépanocytose homozygote la pâleur, l'ictère, SPMG/HPMG sont retrouvés respectivement à 40%

Pour l'hémoglobinoses O-arabe hétérozygote le tableau clinique est marqué par la pâleur présente dans 30% des cas et l'ictère dans 20% des cas.

Dans les formes composites la pâleur est retrouvée dans 50% des cas, la SPMG dans 16,66% des cas, et l'ictère dans 8,33% des cas.

Les anomalies retrouvées dans le FSP de l'ensemble des différents types d'hémoglobinopathie correspondent effectivement aux données de la littérature. [45] [46] [72]

### **4.3 Difficultés pratiques :**

Les difficultés rencontrées au cours de notre étude sont:

Les fiches de renseignements n'étaient pas toujours bien remplies par les médecins traitants, ce qui a constitué un véritable obstacle pour poser le diagnostic des hémoglobinopathies, parmi les renseignements manquants citons à titre d'exemple: l'âge, l'origine les antécédents transfusionnels, la date exacte de la dernière transfusion. Et surtout les résultats de l'hémogramme qui étaient incomplets dans un bon nombre de cas. Par manque de réactifs on n'a pas pu effectuer une évaluation du Capillarys 2 SEBIA

### **4.4 Suggestions :**

L'importance d'une démarche diagnostique, devant une suspicion d'hémoglobinopathie incluant l'électrophorèse capillaire (capillarys) nous incite à recommander vivement un approvisionnement régulier et continu en réactifs nécessaires à la mise en route de l'électrophorèse capillaire et donc au diagnostic de hémoglobinopathies.

Il faudrait également être très rigoureux dans le recueil des données anamnestiques, avec obligation de remplir toutes les rubriques de la fiche de renseignement, sous peine de refuser la réalisation des examens biologiques nécessaires en particulier l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Dans un souci d'efficacité ,de précision et de fiabilité de la démarche diagnostique ,nous suggérons une informatisation de données grâce a un réseau intranet qui permettra de trouver , visualiser et communiquer les informations de façon sure, précise et rapide au sein du service d'hémobiologie et transfusion sanguine vers les autres structures De l'EPH Ain Tedles.

# *Conclusion*

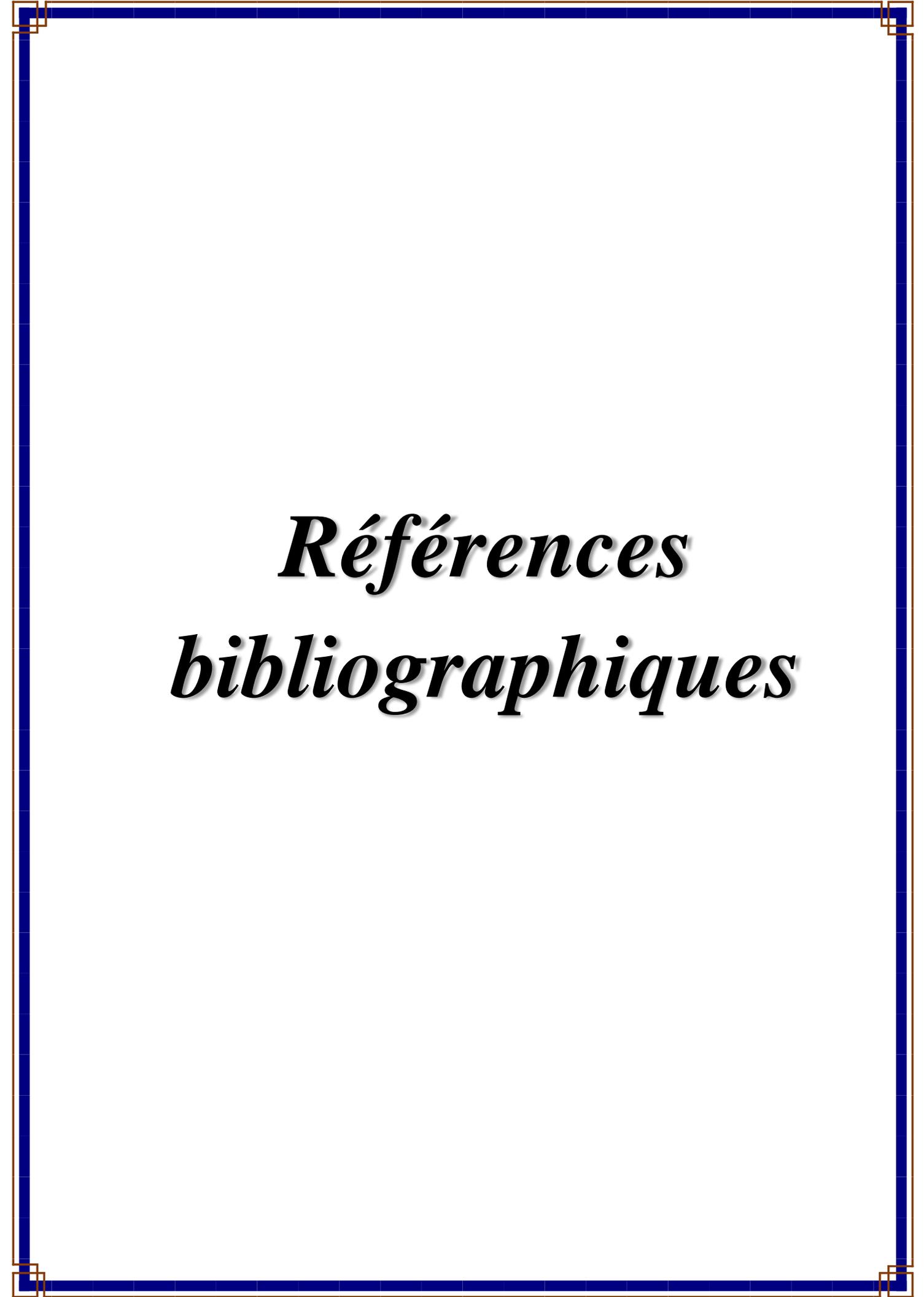
### **Conclusion :**

Ce travail a fait l'objet d'une approche épidémiologique des hémoglobinopathies diagnostiquées au sein du service d'hémodiagnostic et transfusion sanguine de l'EPH Ain Tedles . Il a permis d'établir les différents types 'anomalies d'hémoglobine, et leur répartition géographiques, ainsi que leur répartition dans les catégories d'âge des patients concernés. Toutes ces anomalies coexistent dans la même population, et les formes composites sont loin d'être rare.

La prévalence des hémoglobinopathies est de 36,55% par rapport aux patients qui se sont présentés à l'EPH An Tedles de mai 2017 à juin 2020, On a détecté l'existence de différentes hémoglobinopathies dans cette structure avec une fréquence très élevée de la -thalassémie hétérozygote, où la sévérité des signes cliniques est quasi constante surtout dans la forme homozygote.

Ce travail a aussi attiré l'attention en ce qui concerne l'apparition des formes homozygotes qui peuvent être minimisées par la bonne prise en charge des formes hétérozygotes et en évitant les mariages consanguins

Enfin je souhaite que ce modeste travail puisse être continué dans de meilleures conditions (disponibilité des réactifs, fiches de renseignements complètes) pour souligner encore plus l'importance du diagnostic des hémoglobinopathies dans notre pays, du traitement et de la prise en charge dont le coût économique est non négligeable, et en instaurant entre autres un conseil génétique pour éviter l'apparition des formes homozygotes.



***Références  
bibliographiques***

## Références bibliographiques

---

- [1]. A.ORSINI et L.VOVAN,1982Hématologie pédiatrique Flammarion médecine-sciences .9:142.
- [2]. Weatherall et D.J, Clegg.J,B ,2001 Bulletin of the World Health Organization .
- [3]. OMS. Thalassémie et autres hémoglobinopathies.Conseil exécutif, Cent dix-huitième session,11 Mai 2006.
- [4]. Labie.D,2002Quelle stratégie d'abord des hémoglobinopathies ? Hématologie. Volume8, Numéro 5, Septembre - Octobre 2002 : 376-382.
- [5]. VULGARIS MEDICAL, 2000, - hemoglobine.
- <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/hemoglobine-2241.html>
- [6]. Flint J et Harding RM et Boyce AJ et Clegg JB, 1998 The population genetics of the haemoglobinopathies. Baillieres Clin Haematol .
- [7]. OMS.Rapport du secrétariat de l'Organisation Mondiale de la Santé, cinquante-neuvième assemblée mondiale de la sante, Avril 2006.
- [8]. Bardakdjian.J et Wajcman.H. ,2004 Epidémiologie de la drépanocytose. La revue du praticien54:1531-1533.
- [9]. Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical OMS, Genève. 1982
- [10]. M. BELHANI, 1987 Hématologie. TOME I. Alger.
- [11]. Michel .Vaubourdolle Biochimie, Hématologie 3 ème Edition , 2007 : 758.
- [12]. [https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q-tbn;ANd9GcQ9ZoSpWW6cRcHi9J8ewJV9qS9kF2k8yirF3CHyjJyzMiZDSMtO\\_w](https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q-tbn;ANd9GcQ9ZoSpWW6cRcHi9J8ewJV9qS9kF2k8yirF3CHyjJyzMiZDSMtO_w).
- [13]. A.ORSINI, H.PERRIMOND, L.VOVAN, M.MATTEI, Hématologie pédiatrique Flammarion, Paris, 1982 : 442.
- [14]. <http://www2.ulg.ac.be/cord/incinq/oonze.gif>.

## Références bibliographiques

---

- [15]. Diakité, 2005 ,Les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les formes graves de paludisme A.
- [16]. Zittoun R et Samama M et Marie JP, 1988 ,Physiologie des globules rouges. Anémies Hémolytiques- Hémoglobinopathie. Manuel d'hématologie, Doin .
- [17]. Gérard et Sébaho. , 2005,Hématologie clinique et biologique .
- [18]. [http://erasmeinfo.ulb.ac.be/globule/images/biosyn\\_fr.gif](http://erasmeinfo.ulb.ac.be/globule/images/biosyn_fr.gif).
- [19]. Roger Coujard et Jacques Poirier,1980,Précis d'histologie humaine .
- [20]. Bernard J et coll,1990,Hémoglobine. Abrégés d'hématologie, Masson, 7eme Edition, 44-51.
- [21]. POUIRE et YAMEOGO,2009, Contribution a l'étude de paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou, 6 -57.
- [22]. <https://lempao.files.wordpress.com/2012/02/catabolismehc3a9moglobine1.jpg>
- [23]. Dominique Labie et Rajagopa. LKrishnamoorthy,1988,Activation des gènes de l'hémoglobine au cours du développement-médecine/sciences; 7: 427-434.
- [24]. <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/drepanocytose/drepano/html/cliniques.htm>.
- [25]. Donald Voet et Judith G., 2005,Voet.Biochimie,2 ème Edition ,320 -1600.
- [26]. Lauralee Sherwood et Alain Lockhart , 2006 ,Bruxelles : De Bock Université, 2eme Edition .
- [27]. BERNARD. J et LEVY J.P et VARET B et CLAUVEL J.P et RAIN J.D et SULTANY,1998 Abrégé d'hématologie, 9ème édition revue et corrigée. Masson; 4 : 8256 -8260.
- [28]. Helman et Sultan C et Grouault et Imbert M, 1987 Aide mémoire d'hématologie. Flammarion, 21, 24, 30-33.
- [29]. DREYFUS. B,1986,Hématologie Flammarion Médecine, Sciences. 2ème tirage revu et corrigé, 13.
- [30]. Bardakdjian-Michau J et Dhondt JL, Ducrocq R et Galactéros F et Guyard A et Huchet EX,et al. Bonnes,2003, pratiques de l'étude de l'hémoglobine.Ann Biol Clin; 61 : 401-409.

## Références bibliographiques

---

- [31]. Lauralee Sherwood et Alain Lockhart ,2006,Bruxelles: Physiologie humaine De Boeck Université, 2e édition 12, :383- 391.
- [32]. GENTILINI. Mare Flammarion ,2006,médecine-sciences Som°Edition .
- [33]. A.ORSINI, 1982 Hématologie pédiatrique Flammarion médecine-sciences ; 8 : 121.
- [34]. Cao A et Galanello R et Rosatelli ,1995,MC .Pathologie moléculaire et diagnostic de la beta-thalassémie intermédiaire. Hématologie ; 4 : 289-94.
- [35]. Claire BARRO Novembre (Mise à jour Janvier 2005),thalassémie 297.
- [36]. La bêta-thalassémie.Encyclopédie Orphanet  
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf)Juin 2008.
- [37]. DOMART et BOURNEUF et D.KHAYAT et GAUCLERC.,1990,Hématologie. Deuxième Edition. Maloine, Paris , :136-139.
- [38]. M Zandecki., 2006,Faculté de Médecine - CHU 49000 Angers France, décembre .
- [39]. A.ORSINI, 1982,hématologie pédiatrique Flammarion, : 131-133.
- [40]. M. Mattei et L. Vovan , 1982,Hématologie pédiatrique, :149.
- [41]. G. DELAMARE., 1992. Dictionnaire des termes de médecine. 22eme Edition. Maloine, Paris.
- [42]. FATTORUSSO et RITTER et Vadmecum,2001,Clinique du diagnostic au traitement. Paris,: 566-568.
- [43]. A. Orsini et Vovan. M ,1982,mattei et hématologie pédiatrique ,:135-150.
- [44]. D.KHAYAT et G. AUCLERC.,1990,Hématologie. Deuxième Edition. Maloine, Paris, 136-13.
- [45].M. BELHANI,1987, Hématologie, TOME I. Alger, 226.
- [46]. Hématologie biologique (Pr Marc Zandecki) Faculté de Médecine - CHU 49000 Angers France septembre 2002.
- [47]. DE MONTALEMBERT. M. Syndromes thalassémiques.Encycl Méd Chir, Hématologie,13 - 006 -D - 17, 2002 : 8-10.

## Références bibliographiques

---

- [48]. WEATHERALL (D.J.) et CLEGG (J.B.),1981,Hereditar persistence of fetal haemoglobin. In The thalassaemia syndromes.Oxford, Blackwell Scientific Publication, 450-507.
- [49].Huynh-Moynot.S et Moynot.J-C, 2011,Commandeur.C Drépanocytose : des aspects moléculaires à la pratique clinique. Annales de Biologie Clinique. Volume 69,Numéro 6, 679-684.
- [50]. [www.fmp-usmba.ac.ma](http://www.fmp-usmba.ac.ma).
- [51]. Eaton WA et Hofrichter J ,1990,1999Sickle cell hemoglobin polymerization. AdvProteinChem,40: 63-2791.
- [52]. Steinberg MH,1999,Management of sickle cell disease. N Engl J Med, 340:1021-30.
- [53]. Solovey AA et Solovey AN et Harkness J et Hebbel RP, 2001,Modulation of endothelial cellactivation in sickle cell disease: a pilot study. Blood, 97: 1937-41.
- [54]. Robert Girot et Pierre Begue et Frederic Galacteros, 1990: 2.
- [55]. HAIDARA A.C ,1978,Les hémoglobinopathies de l'adulte en milieu bamakois. Thèse de médecine, Bamako, 21,
- [56]. ELION. J et LAURENCE. S,2010,LAPOUMEROULIE. C. Physiopathologie de la drépanocytose. Méd. Trop, 70 : 454-458.
- [57]. GALACTEROS. F, 2001,Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull Soc Pathol Exot, 94, 77-79.
- [58]. WAJEMAN H et LANTZ B et GIROT R ,1992,Les maladies du globule rouge.- 2<sup>ème</sup> Edition; Paris : INSERM.
- [59]. PELTIERJ.Y et SAYADA C et GIROT R, 1994, Les alpha thalassémies. Annales Bio Cli,52:321-331.
- [60]. GALACTEROS F, 2000. - alpha thalassémie. Orphanet net, <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alphathala.pdf>.
- [61].<http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/4/programmes/10/resumes/751.html><http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/88-drepanocytose>.

- [62]. <http://dirlabosn.org/formation/Drepanocytose.pdf>.
- [63]. Clarke GM et Higgins T., 2000, Laboratory Investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. ClinChem, 46: 1284-90.
- [64]. Wajcman H et Préhu C et Bardakdjian-Michau J et al. Abnormal , 2001, hemoglobins: laboratory methods. Hemoglobin, 25 : 169-81.
- [65]. Shelton JB et Shelton JR et Schroeder WA, 1984, High performance liquid chromatographic separation of globin chains on a large-pore C4 column. J Liquid Chromatograph, 7 : 1969-77.
- [66]. [www.sebiausa.com/www.google.dz/search?hl=fr&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=888&bih=492&q=capillary+sebia&oq=capillary](http://www.sebiausa.com/www.google.dz/search?hl=fr&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=888&bih=492&q=capillary+sebia&oq=capillary)
- [67]. [http://www.sebia.com/V3/php/produit.php?id\\_produit=101&pNiveau2=RWx1Y3Ryb3Bob3Lo c2UgQ2Fwa WxsYWlyZQ\\_-=&pNiveau?=SOIUUyBDQVBJTEXBUIIT](http://www.sebia.com/V3/php/produit.php?id_produit=101&pNiveau2=RWx1Y3Ryb3Bob3Lo c2UgQ2Fwa WxsYWlyZQ_-=&pNiveau?=SOIUUyBDQVBJTEXBUIIT).
- [68]. [http://www.sebia.com/extranet/php/cdrom/notices/france/12003\\_fr.pdf](http://www.sebia.com/extranet/php/cdrom/notices/france/12003_fr.pdf).
- [69]. [www.ildiagnosics.com](http://www.ildiagnosics.com).
- [70]. COULIBALY .T, 1983, Contribution à l'étude de l'hémoglobine C au Mali. Thèse médecine, N°26.
- [71]. EMC HEMATOLOGIE 2004 : Hémoglobines anormales rares : B. Gulbis F. Cotton Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine : D. Labie, J. Elion
- [72]. H. Wajcman , 1997, Hémoglobines : structure et fonction ; pathologie de globule rouge , [globine.bx.psu.edu/hbvar/](http://globine.bx.psu.edu/hbvar/) 2009
- [73]. FATTORUSSE et RITTER, 2001, Vadmecum .Clinique du diagnostic au traitement. Paris, 566-568
- [74]. <https://www.google.dz/url?sa-i&ret-j&q-&esre-s&source=images&cd=&cad-rja&uact=8&ved-OcAYQjB0&url=http%3A%2F%2Fpedagogie.ac-toulouse.fr>
- [75]. la revue du praticien / 2004 : 54
- [http://www.uraca.org/download/question\\_sante/RDP\\_2004\\_14\\_1543.pdf](http://www.uraca.org/download/question_sante/RDP_2004_14_1543.pdf).

## Références bibliographiques

---

- [76]. Agouzal M, Qyou A, Khattab M. Revue de médecine pratique. 2013. Avril. Etude de la prévalence de l'enfant atteint de thalassémie au Nord-ouest du Maroc. N°2.
- [77]. Alami R, Nadifi S. Prévalence des hémoglobinopathies anormales chez les adultes sains marocains. Revue Marocaine de Médecine et Santé. 2007;24:41.
- [78]. R.S. Balgir, R.K. Mishra & B. Murmu Clinical and Hematological Profile of Hemoglobinopathies in Two Tribal Communities of Sundargarh District in Orissa, India. Int J Hum Genet 2003, 3(4): p209-216