



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

Année 2022

Thèse N° 238

Etude des cas des hémoglobinopathies enregistrés au service d'hématologie centre d'oncologie d'Agadir.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2022

PAR

Mlle. **Lamia MANSSOURI**

Née Le 27/07/1996 à Tiznit

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hémoglobinopathies – Epidémiologie – Souss Massa – Sud du Maroc –
Drépanocytose – Thalassémies – Electrophorèse de l'hémoglobine – Génotypage.

JURY

M.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
M.	A. EL MAATAOUI Professeur agrégé de Biochimie	RAPPORTEUR
Mme.	N. DAOUDI Professeur agrégée de Microbiologie	} JUGES
M.	H. QACIF Professeur de Médecine Interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

*A Allah, Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé vers le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence
et votre miséricorde*

*A ma chère mère AICHA MANSSOURI
A celle que je dois mon dévouement tout au long de ma vie,
mon pilier, ma confidente, ma complice, celle qui me
comprend mieux que personne, l'éducatrice qui m'a accompagnée
par sa sagesse lors de mes premiers pas dans la vie et qui
continue à m'inspirer et à illuminer mon monde.
A celle que je croyais toujours un ange venant du paradis,
A celle qui m'a appris la tendresse, l'affection envers toute créature,
A celle qu'aucun mot ne peut stipuler sa grandeur, ta présence est une
bénédiction pour toute la famille
Je vous dédie ce modeste travail qui est le vôtre et si je suis aujourd'hui là
c'est grâce à ton soutien inconditionnel
Saches bien que tu es ma réalité dans ce monde.
Que le bon Dieu vous protège, vous accorde la santé et une longue vie.
Je t'aime Mama*

A mon cher père Bihi Manssourí

Ton soutien dévoué et tes affectueux sentiments à mon égard sont irremplaçables, Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma reconnaissance, mon amour ainsi que la profonde admiration que j'ai envers ton ingéniosité et ta grandeur d'esprit.

Puisses-tu avoir une longue vie pleine de santé et de bonheur

Je t'aime Papa

A Ma grand-mère maternelle Fadma Benkour

Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A la mémoire de mon grand-père maternel Elhoucine Manssourí et mon oncle Abderrahmane Manssourí

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et ma profonde affection.

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A mon âme-sœur Karima Manssourí

Grace à toi j'ai pu avoir les meilleurs souvenirs. Malgré la distance dans une certaine période, tu étais à mes côtés pendant toutes les étapes de ma vie.

Je te dédie ce modeste travail en témoignage de notre amitié et notre union fraternelle éternelle. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite dans ta vie.

Aux plus belles sœurs du monde Radīya et Maríam

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma
profonde gratitude et respect.*

Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

Que Dieu vous protège

A mes adorables neveux et petits anges Imrane et safouane

A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos bêtises.

Que notre amour fraternel dure le temps d'une vie mes petits.

Je vous dédie ce travail, et je vous dédie toutes mes années d'effort,

j'espère être un bon exemple pour vous.

A mon cousin Youssef Raís

*A tous les moments d'enfance passés avec toi mon cousin, en gage de ma
profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu,
réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se
pérenniser encore plus.*

A toute la famille Manssourí, mes tantes, mes oncles,

Mes cousins et cousines

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération
pour vos encouragements. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous
procure santé et bonheur.*

A la famille Hannoun , à la famille Raís et Aabass

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé

A Mon Cousin Mustapha Khalil

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mon beau-frère Youness Aabass

Je te remercie, pour la bonté de votre cœur, ton support et ton encouragement. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Dr.Bella Abdellah,, Dr Khnouss Abdealkarim

Ce qu'il y a de plus beau en amitié, c'est qu'il n'y a pas de dette à rembourser. Si c'était le cas, je serais en déficit ! Merci pour votre présence et votre aide au quotidien.

A Mes Très chers amis, Amina Louari , Amal Marghadi, Amal Erhílrlha

Je suis fière de tous ce que vous avez accompli et aux femmes pleins d'ambitions que vous êtes devenues .Aucun mot ne saurait décrire mes affections pour vous,Merci de m'avoir tant soutenu et encouragé et d'avoir contribué dans ma réussite, mentale, physique et intellectuelle .

A mes amis Nabil Akraiche, Hanane Goufkir , Nadia laasri, Loubna Akgit , Hanane Boumlik

Merci pour votre amitié, votre soutien ainsi que cette entente qui nous unit ! Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma profonde gratitude .

A Ma chère amie Khaoula Ait salah

Toute mignonne, t'as tout disposé pour me faciliter la tâche

Ta main pour m'aider

Ton esprit quand j'étais dans la folie

Ton cœur en compassion

Merci de m'avoir tant donné

A tous les membres de l'association A.M.I.A.G

Pour tous nos moments de folie, pour toutes les joies et les déceptions que nous avons traversées ensemble, pour cette expérience magnifique et exceptionnelle... Merci !

AD AUGUSTA PER ANGUSTA

À tous mes enseignants de la FMPM et de la FMPA

A l'équipe médicale et paramédicale de CHU d'Agadir

A l'équipe médicale et paramédicale CHU Mohammed VI Marrakech

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI

INVOLONTAIREMENT OMIS DE CITER.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE DE PRES OU DE LOIN A

L'ELABORATION DE CE TRAVAIL.



REMERCIEMENTS



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

LE PROFESSEUR

M .CHKOUR Professeur de l'Enseignement Supérieur et chef de service
d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Vous êtes l'un des pionniers de l'hématologie au Maroc et l'un des premiers fondateurs de notre faculté, je ne peux qu'être très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider notre jury. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR :

LE PROFESSEUR AISSAM EL MAATAOUI

Professeur agrégé de BIOCHIMIE CHU Souss-Massa

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement. Votre parcours exceptionnel est une inspiration. Votre intelligence, patience, rigueur et disponibilité durant notre préparation de cette thèse firent très chères à mon cœur. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et je vous prie, cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE ET JUGE :

LE PROFESSEUR QACIF HASSAN

Professeur de Médecine interne

L'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la profonde estime que nous portons à votre personne. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de nos remerciements les plus distingués.

A MON MAITRE ET JUGE :

LE PROFESSEUR DADOUI NAIMA

Pharmacienne biologiste, professeur en microbiologie virologie

CHU D'Agadir .

Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de notre jury malgré vos multiples responsabilités. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Soyez assuré, Professeur, de mon profond respect.



FIGURES & TABLEAU



Liste des figures

- Figure 1** : Schéma de sélection des cas étudiés
- Figure 2** : Test d'Emmel. Aspect en faucille des hématies (microscope x40)
- Figure 3** : Test d'Itano ou de solubilité
- Figure 4** : Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose a pH alcalin et acide
- Figure 5** : Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin
- Figure 6** : L'électrophorèse capillaire
- Figure 7** : Principe d'un système d'électrophorèse capillaire (SEBIA®)
- Figure 8** : Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin (SEBIA®)
- Figure 9** : Elution des variants d'hémoglobine par chromatographie d'échange de cations
- Figure 10** : Chromatographie liquide haute performance
- Figure 11** : La variation entre les dossiers exploités et les dossiers concernés
- Figure 12** : Répartition des hémoglobinopathies en fonction du diagnostic étiologique
- Figure 13** : Répartition des thalassémies en fonction du diagnostic étiologique
- Figure 14** : Répartition des hémoglobinoses en fonction du diagnostic étiologique
- Figure 15** : Répartition géographique des hémoglobinopathies
- Figure 16** : Répartition des hémoglobinopathies selon le sexe
- Figure 17** : Pâleur cutanéomuqueuse chez les patients avec une hémoglobinopathie
- Figure 18** : Répartition de l'antécédent de consanguinité chez les malades
- Figure 19** : Antécédent des besoins transfusionnels chez les patients
- Figure 20** : Répartition des autres Antécédents pathologiques
- Figure 21** : Présentation de syndrome anémique chez les malades
- Figure 22** : Présentation de l'ictère chez les malades
- Figure 23** : Présentation de la dysmorphie faciale chez les thalassémiques homozygotes
- Figure 24** : Présentation de la splénomégalie dans les différentes hémoglobinopathies
- Figure 25** : Présentation de l'hépatomégalie dans les différentes hémoglobinopathies
- Figure 26** : Présentation de la douleur osseuse dans les différentes hémoglobinopathies
- Figure 27** : Présentation du retard staturo-pondéral dans les différentes hémoglobinopathies
- Figure 28** : Présentation du retard pubertaire dans les différentes hémoglobinopathies
- Figure 29** : La douleur abdominale chez les malades drépanocytaires majeures
- Figure 30** : Organisation chromosomique des clusters des globines α et β
- Figure 31** : Représentation tridimensionnelle d'une hémoglobine humaine
- Figure 32** : Expression de l'hémoglobine au cours du développement
- Figure 33** : Structure tridimensionnelle de la molécule de l'hème
- Figure 34** : Structure de l'hémoglobine et de l'hème (d'après Benjamin Cummings)

- Figure 35** : Schéma montrant la topographie des mutations sur le tétramère de globine
- Figure 36** : Séquence d'acides aminés codant pour l'Hb normale (à gauche) et l'HbS (à droite)
- Figure 37** : Polymérisation de la désoxyhémoglobine S aboutissant à la falciformation du globule rouge
- Figure 38** : Frottis sanguin d'un cas d'HbC homozygote
- Figure 39** : Profil électrophorétique de l'hémoglobine O-Arab
- Figure 40** : Les alpha et les bêta thalassémie
- Figure 41** : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies (SEBIA®)
- Figure 42** : Distribution historique et contemporaine de la drépanocytose
- Figure 43** : Répartition de l'hémoglobinose C dans l'Afrique
- Figure 44** : La répartition mondiale des α -thalassémies et des β -thalassémies
- Figure 45** : Principales mutations β -thalassémiques dans le bassin méditerranéen(A) et en Asie Sud -Est(B)
- Figure 46** : Hyperplasie des os plats de la face chez un enfant thalassémique
- Figure 47** : Ulcère de jambe chez un drépanocytaire
- Figure 48** : Schéma décisionnel pour étude de l'hémoglobine (cas simples)
- Figure 49** : Conduite à tenir devant les anomalies quantitatives de l'HbA₂
- Figure 50** : Conduite à tenir devant une anomalie quantitative de l'hémoglobine F
- Figure 51** : Conduite à tenir devant les anomalies qualitatives de l'hémoglobine

Liste des tableaux

Tableau I	: Les valeurs de référence du dosage des différentes fractions de l'hémoglobine.
Tableau II	: Technique de biologie moléculaire .
Tableau III	: Variation d'âge des malades dans les différentes hémoglobinopathies .
Tableau IV	: Représentation des différents motifs de consultation pour chaque type d'hémoglobinopathie
Tableau V	: Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une β -thalassémie
Tableau VI	: Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une α -thalassémie mineure
Tableau VII	: Résultats des paramètres hématologique des cas de drépanocytose
Tableau VIII	: Résultats des paramètres hématologique chez les cas de l'hémoglobinoC
Tableau IX	: Résultats des paramètres biochimique chez les patients présentant une β thalassémie
Tableau X	: Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une α -thalassémie mineure
Tableau XI	: Résultats des paramètres biochimiques chez les cas de drépanocytose
Tableau XII	: Résultats des paramètres biochimique chez les cas de l'hémoglobinoC .
Tableau XIII	: Principaux signes cliniques de la drépanocytose .
Tableau XIV	: Classification clinique et génétique des thalassémies
Tableau XV	: Répartition des cas d'hémoglobinopathies en fonction du diagnostic étiologique dans les séries de la littérature
Tableau XVI	: Résultats de la distribution des patients thalassémique selon le sexe dans la littérature
Tableau XVII	: Résultats de la distribution des patients drépanocytaires selon le sexe dans la littérature
Tableau XVIII	: Répartition des patients thalassémique selon l'âge au moment du diagnostic
Tableau XIX	: Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge au moment du diagnostic.
Tableau XX	: Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote dans les séries de la littérature.
Tableau XXI	: Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une drépanocytose homozygote dans les séries de la littérature.
Tableau XXII	: Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets porteurs d'une drépanocytose hétérozygote dans les séries de la littérature.

- Tableau XXIII** : comparaison des paramètres hématologiques chez les patients phénotypes A/C dans les différentes séries .
- Tableau XXIV** : comparaison des paramètres hématologiques chez les homozygotes C/C dans les différentes séries .
- Tableau XXV** : Profil électrophorétiques des β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes série.
- Tableau XXVI** : Profil électrophorétiques des drépanocytaires homozygotes dans les différentes série.
- Tableau XXVII** : Profil électrophorétiques des drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes série.
- Tableau XXVIII** : Profil électrophorétiques des hétérozygotes A/C dans les différentes série.
- Tableau XXIX** : Profil électrophorétiques des hétérozygotes A/C dans les différentes série.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

2,3-DPG	: 2,3 diphosphoglycérate .
A/C	: Hémoglobine C heterozygote .
A/S	: Drépanocytose heterozygote .
AEG	: Altération de l'état général .
AVC	: Accidents Vasculaires Cérébraux .
C/C	: Hémoglobine C homozygote .
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine .
CHR	: Centre hospitalier regional .
CLHP	: chromatographie liquid haute performance .
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Pression .
CRP	: Protéine-C-réactive .
CVO	: Crises vaso-occlusives .
ECAP	: Electrophorèse capillaire .
EDTA	: Acide Ethylène diamine tetra-acétique.
Fl	: Femtolitres .
FS	: Frottis sanguin .
g/dl	: Gramme / Décilitre .
G/L	: Giga / Litre .
gap-PCR	: gap Polymerisation Chain Reaction .
GB	: Globule blanc .
Glu	: Acide glutamique .
GR	: Globule rouge .
Hb	: Hémoglobine .
Hb A	: Hémoglobine A.
Hb A2	: Hémoglobine A2.
Hb C	: Hémoglobine C.
Hb F	: Hémoglobine fœtale .
Hb O-Arabe	: Hémoglobine O-Arabe .
HbS	: Hémoglobine S .
LDH	: Lactate déshydrogénase .
MLPA	: Multiplex Ligation Probe Amplification.
N	: Nombre de cas .
NFS	: Numération formule sanguine .
NGS	: Next generation sequencing .
NO	: Monoxyde d'azote.

O.M.S	: Organisation Mondiale de la Santé.
pCO₂	: La pression partielle en dioxyde de carbone.
PCR–RFLP	: Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction.
Ph	: Potentiel hydrogène .
PHHF	: Persistance héréditaire de l’Hémoglobine F.
Plq	: Plaquette .
QMPSF	: Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments.
R	: Relax .
RSP	: Retard staturo–pondéral.
S/S	: Drépanocytose homozygote.
S/β thal	: s/béta – thalassémie.
sd anémique	: Syndrome anémique .
SDM	: Syndrome Drépanocytaire Majeur.
STA	: Syndrome Thoracique Aigu .
T	: Tense.
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine .
VGM	: Volume Globulaire Moyen.
α°–thal	: alpha–thalassémie mineure .
β/β⁺	: β–thalassémie hétérozygote .
β°/β°	: β–thalassémie homozygote .
δ/β thal	: Delta/béta– thalassémie .



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	3
I. Matériel :.....	4
1. Conception et contexte de l'étude :.....	4
2. Population d'étude :.....	4
3. Collecte des données :.....	4
4. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	5
II. Méthodes.....	6
1. Diagnostic biologique.....	6
III. Analyse Statistique.....	16
RESULTATS	17
I. Aspects épidémiologiques.....	18
1. Diagnostic étiologique.....	18
2. Répartition géographique.....	20
3. Répartition selon le sexe.....	21
4. Répartition selon l'âge du diagnostic.....	22
II. Aspects cliniques.....	22
1. Antécédents et circonstance de découverte.....	22
2. Manifestations cliniques.....	25
III. Aspects Biologiques.....	31
1. Hématologie.....	31
2. Biochimie.....	33
DISCUSSION	37
I. Rappels bibliographiques.....	38
1. Structure de l'hémoglobine.....	38
2. Les anomalies de l'hémoglobine humaine.....	42
3. Épidémiologie des hémoglobinopathies dans le monde.....	50
4. Conduite à tenir devant une hémoglobinopathie.....	54
II. Discussion des résultats.....	62
1. Aspect épidémiologique.....	62
2. Aspects cliniques.....	66
3. Aspects biologiques.....	70
CONCLUSION	82
RESUMES	84
ANNEXES	88
BIBLIOGRAPHIE	92



INTRODUCTION



Les hémoglobinopathies, représentées principalement par les syndrome drépanocytaires et thalassémiques (7% de porteurs dans le monde), sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde(1,2) .

Elles sont définies par la présence d'anomalies pouvant affecter soit la structure de l'hémoglobine et sa fonction (Hémoglobinoses), soit les mécanismes de sa synthèse (Thalassémies). Il existe cependant des anomalies mixtes et des associations. Actuellement, les hémoglobinopathies constituent un véritable problème de santé publique an Afrique et en Asie du sud, mais aussi en Europe avec les flux migratoires.

Les paramètres cliniques, biologiques, ethniques et hématologiques sont indispensables pour une interprétation correcte des résultats. Il est important de noter que l'utilisation de trois techniques minimums doit être la règle pour le diagnostic des hémoglobinopathies. L'électrophorèse de l'hémoglobine seule, est très insuffisante s'elle ne s'accompagne pas d'une ou de plusieurs techniques complémentaires.

La drépanocytose est endémique aux zones impaludées en Afrique subsaharienne et l'Asie du sud, ou qui avaient impaludées en Afrique du nord comme le Maroc. Mais avec le phénomène de migration, plusieurs pays européens déclarent des cas de drépanocytose, la France avec 12000 personnes déclarés avec un syndrome drépanocytaire majeur, et la drépanocytose fait partie des panoplies des tests néonatales(3). L'hémoglobine C est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée après l'hémoglobine S(4,5). La prévalence de l'hémoglobine C atteint 40–50% en Afrique de l'ouest. Elle est retrouvée aussi au Benin (20%) aux États-Unis (3%) et en Afrique du nord (1 à 10%) (6). Pour les anomalies quantitatives, la β -thalassémie est la plus fréquente dans la zone méditerranéenne dont le Maroc fait partie. Les prévalences les plus élevées de β -thalassémie ont été rapportées en Italie et en Grèce (8%) (7). Selon une étude marocaine sur les β -thalassémies, la prévalence globale était de 1,8%(4). En Tunisie, la prévalence globale du gène de la β -thalassémie était de 3,2 à 4,7 % (9).

L'objectif de ce travail est de reporter les données socio épidémiologiques, cliniques et biologiques des hémoglobinopathies au niveau de l'hôpital régional Hassan II d'Agadir au Maroc.



PATIENT ET METHODE



I. Patient :

1. Conception et contexte de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur l'ensemble des cas d'hémoglobinopathies (689 dossiers) du centre d'oncologie dans la région du sud du Maroc sur une période de 07 ans. Cette étude a été menée au sein du service d'hématologie et du centre de Consultation d'Hématologie au sein du centre Régional d'Oncologie sur une période de 07 ans allant de janvier 2015 au décembre 2021 ainsi qu'au niveau d'un cabinet médical libéral d'hématologie clinique.

2. Population d'étude :

L'étude consiste à étudier les dossiers des patients chez qui on a diagnostiqué une hémoglobinopathie Au centre d'oncologie du centre hospitalier régional d'Agadir. Les dossiers sont majoritairement enregistrés par leurs motifs de consultation initiale donc tous les dossiers ayant un motif de consultation évoquant une hémoglobinopathie ont été exploités.

3. Collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir des dossiers des patients en utilisant une fiche d'exploitation (annexe 1). la fiche est composée de plusieurs parties pour le recueil des données socio-démographiques, Age, sexe, origine géographique...), les antécédents clinique et familiaux, les renseignements cliniques, les résultats des analyses biologiques réalisées.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

4.1. Critère d'inclusion

Les malades ayant consultés au minimum une fois, tout âge confondu pour une suspicion d'hémoglobinopathie dans le service d'hématologie du centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir.

Les malades initialement suivis à l'hôpital, désirant après continuer leurs prises en charges au niveau d'un cabinet libéral de la ville.

4.2. Critères d'exclusion

Les patients ayant un dossier incomplet ou non exploitable ont été exclus de l'étude. En plus de Tous les malades dont le diagnostic a été évoqué mais non confirmer.

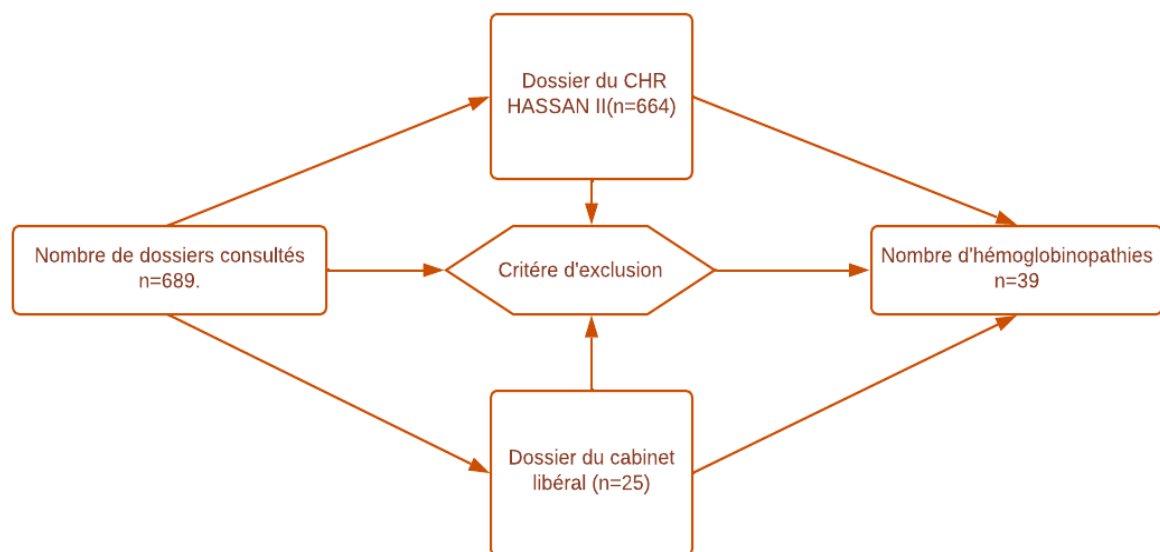


Figure1 : Schéma de sélection des cas étudiés.

II. Méthodes

1. Diagnostic biologique

1.1. Partie pré-analytique

Pour une étude de l'hémoglobine (Hb), nous devons prélever pour chaque patient un total de trois tubes. Deux tubes prélevés sur EDTA (Bouchon violet), l'un est envoyé au laboratoire d'hématologie pour la réalisation de l'hémogramme, et le test de falciformation. Le deuxième est acheminé au laboratoire de biochimie pour l'étude de l'Hb (électrophorèse aux pH alcalin et acide, et une analyse chromatographique). Un tube sec (Bouchon rouge) pour la réalisation des examens biochimiques complémentaires : bilan martial, bilan inflammatoire protéine réactive (CRP), bilan d'hémolyse (bilirubine, Haptoglobine, lactate déshydrogénase : LDH). Pour certains patients, un troisième tube EDTA peut s'ajouter pour une étude génotypique. Celle-ci nécessite le consentement éclairé du patient ou des parents.

L'acheminement du prélèvement au laboratoire doit se faire en moins de 12 heures. Le prélèvement doit être frais ou à défaut conservé au réfrigérateur à 4°C pendant sept jours au maximum. La congélation est cependant à proscrire afin d'éviter l'hémolyse . Une condition importante est que la recherche d'une anomalie de l'Hb doit être pratiquée à distance de toute transfusion sanguine (3 mois minimum), et après avoir éliminé une carence martiale de préférence (Ferritine normale).

1.2. Hématologie

a. Hémogramme

L'hémogramme permet de déterminer le taux et la qualité des trois lignées sanguines, les hématies, les leucocytes et les plaquettes. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles pour une suspicion d'une anomalie de l'Hb, il doit être effectué à distance de toute transfusion.

La numération formule sanguine (NFS) est réalisée à l'aide d'un compteur automatique d'hématologie et renseigne sur la numération des hématies, le taux d'Hb, l'hématocrite, les indices érythrocytaires (volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)). Il est également possible d'évaluer le taux de réticulocytes.

Le frottis sanguin (FS) est réalisé en étalant une goutte de sang de façon uniforme sur une lame de verre. Après coloration et fixation, l'examen de ce dernier permet de révéler les anomalies morphologiques (taille, coloration, forme, inclusions) des érythrocytes.

b. Test de falciformation ou d'Emmel :

Le test d'Emmel consiste à mettre en contact, entre lame et lamelle, une goutte de sang avec une goutte de métabisulfite de sodium à 2 % (agent réducteur qui accélère la désoxygénation). L'examen se fait après 30 min au microscope et montre un aspect en faucilles des hématies ou drépanocytes (10) . Le test n'est pas spécifique avec des réactions faussement positives ou négatives (10 à 15 % des cas). Aussi, Certains médicaments fréquemment utilisés en zone tropicale(Disulone–Métronidazole) peuvent empêcher cette falciformation provoquée.

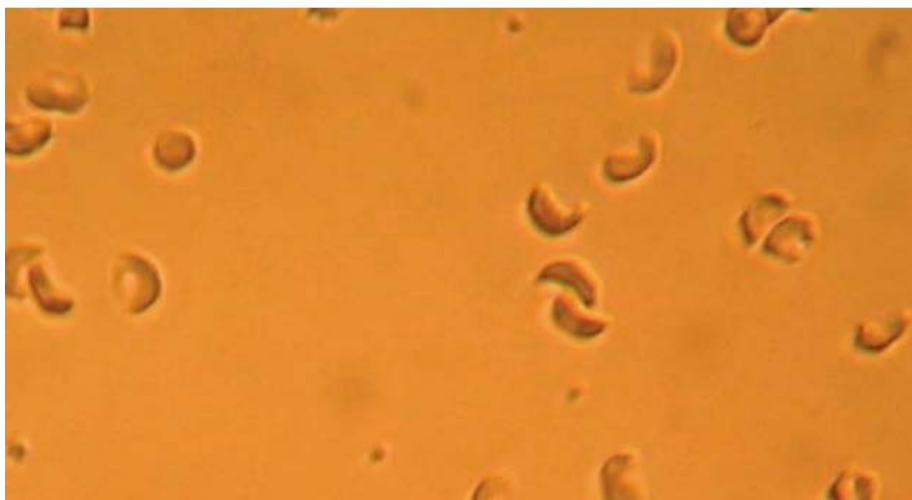


Figure 2 : Test d'Emmel. Aspect en faucille des hématies (microscope X40)(11).

c. TEST DE SOLUBILITE OU TEST D'ITANO

L'HbS, réduite par l'action de l'hydrosulfite de Sodium, précipite dans une solution tampon phosphate de 2,24 M. Après centrifugation, on observera donc un culot rose et un surnageant limpide en présence d'hémoglobine S. En l'absence d'hémoglobine S, le surnageant sera rouge. Ce test doit être réalisé parallèlement sur un témoin normal et idéalement sur un sang témoin contenant de l'hémoglobine S, ce qui n'est pas toujours réalisable en pratique.

Le test d'Itano ou test de solubilité



Figure 3 : Test d'Itano ou de solubilité .

1.3. Biochimie

a. L'électrophorèse

L'électrophorèse de l'Hb consiste en la migration dans un champ électrique d'un hémolysat de globules rouges lavés. Les Hb, chromoprotéines amphotères, se déplacent alors en fonction de leur charge, de leur taille, de leur composition en amino-acides, de la force ionique, du pH du tampon et de la nature du support. Les variants de l'Hb, dus à des mutations de certains acides aminés donnent des charges totales différentes, et elles vont présenter des mobilités différentes à l'origine de leur identification.

a.1. L'électrophorèse sur gel d'agarose de l'Hb à pH alcalin (pH=8,5)

Ce sont des gels d'agarose permettant la séparation des hémoglobines normales (A, A₂, F) et la détection des principales hémoglobines anormales par électrophorèse dans un système semi-automatique. Après la séparation les différentes fractions de l'hémoglobine sont colorées par une solution d'amidoschwarz. L'analyse qualitative des Hb normales et anormales peut alors être réalisée. La lecture à 570 nm par densitométrie donne une estimation relative de chaque zone individualisée. Le profil de migration des fractions normales et pathologiques de l'Hb à ce pH est comparé à un témoin.

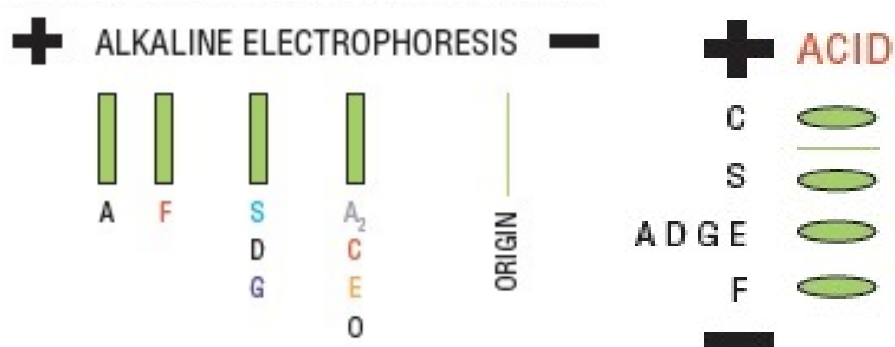


Figure 4 : Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin et acide .

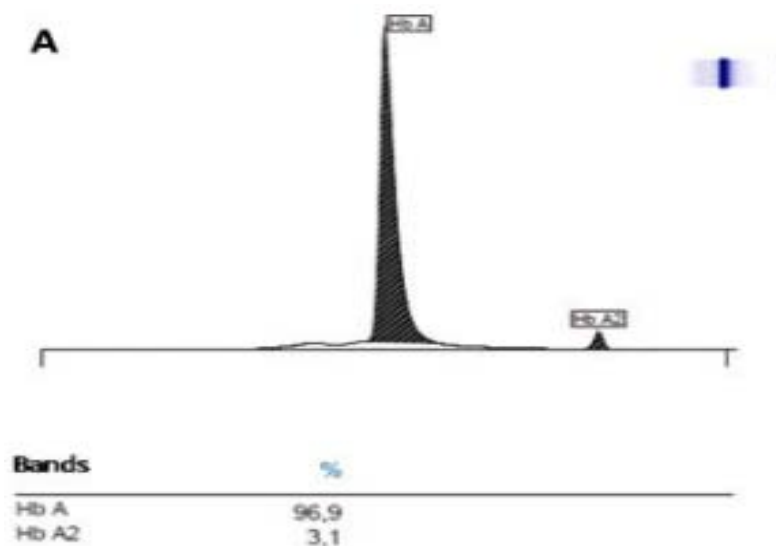


Figure 5 : Profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin.

a.2. L'électrophorèse sur gel d'Agarose de l'Hb à pH Acide (pH=6)

C'est le même principe que l'électrophorèse à pH alcalin, à l'exception du tampon de migration dont le pH est acide. Cette technique est complémentaire à la l'électrophorèse à pH alcalin car elle permet de séparer les variants de l'Hb ayant la même mobilité en électrophorèse à pH alcalin (S, D, C et E).

a.3. L'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin

Le flux électro-osmotique provient de l'écoulement de l'électrolyte lui-même. Il est responsable d'une circulation de la phase mobile vers le détecteur. Il peut être évalué en mesurant le déplacement d'une molécule neutre. Le capillaire utilisé est ouvert à ses deux extrémités. Ces derniers plongent dans deux réservoirs d'électrolytes. Une différence de potentiel est appliquée aux extrémités du capillaire. Un détecteur est placé avant la sortie du capillaire.

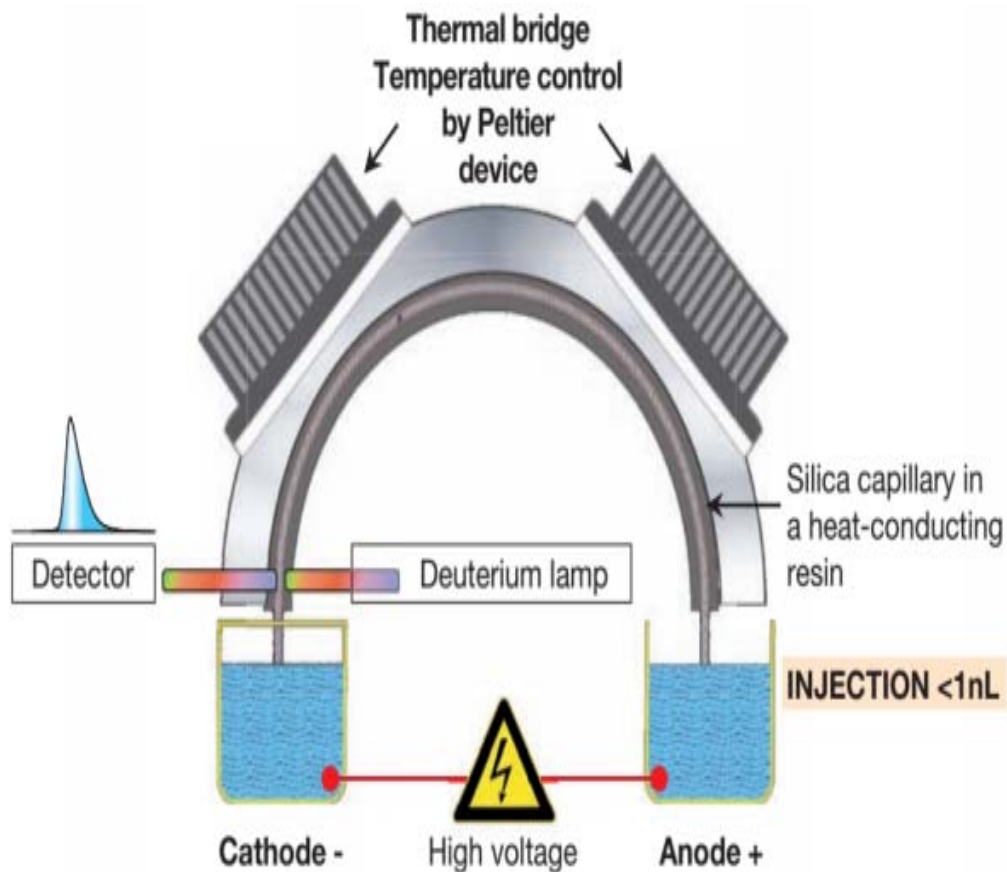


Figure 6 : L'électrophorèse capillaire.

La migration des molécules chargées au niveau de l'électrophorèse capillaire se base sur deux principes. Le principe de l'électromigration, et ce quand une molécule chargée, soumise à un champ électrique va se déplacer à une vitesse linéaire appelée vitesse électrophorétique V_e . Ainsi, $V_e = m_e \cdot E$ (avec m_e la mobilité électrophorétique de l'espèce dans le milieu considéré et E l'intensité du champs électrique).

Le deuxième principe est le courant d'électroendosmose qui est un phénomène qui résulte de l'interaction entre la solution et la paroi en silice du capillaire. Cette paroi est tapissée de groupements silanols chargés négativement. Ces derniers se déprotonent à pH supérieur à 2. Ceci conduit à un grand nombre de charges négatives au niveau de la paroi. Les cations de l'électrolyte viennent se placer à la surface de la silice et forment une double couche diffuse. Cette double couche de charges positives et négatives présente une différence de potentiel appelée potentiel électrocinétique ou potentiel zêta. Dès qu'on applique un champ électrique les cations de la double couche se mettent en mouvement vers la cathode et entraînent les molécules électrolytiques de l'échantillon au sens opposé de la migration électrophorétique.

La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 200 nm pour l'électrophorèse capillaire (= longueur d'onde d'absorption des liaisons peptidiques). Cette méthode ne requiert pas l'usage de colorants ou substrats spécifiques pour détecter les molécules d'intérêt.

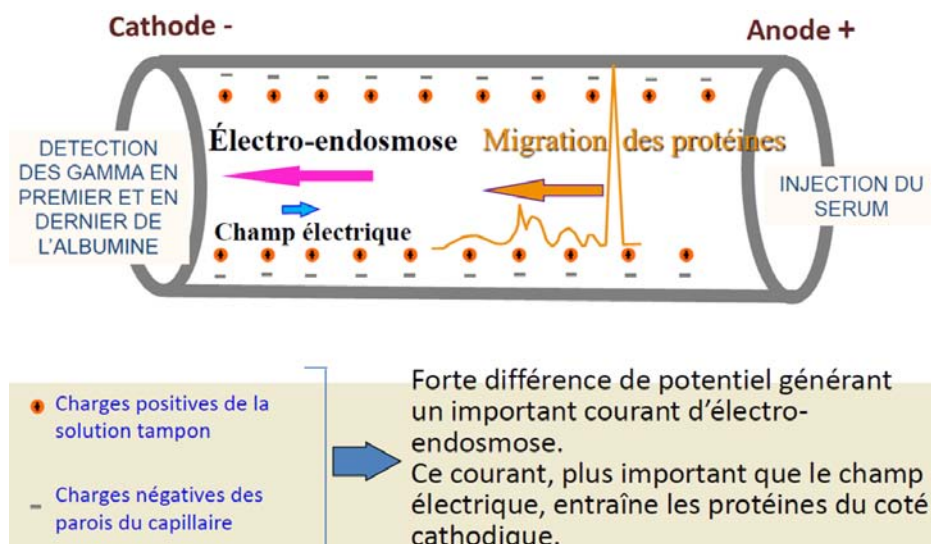


Figure 7: Principe d'un système d'électrophorèse capillaire (SEBIA®).

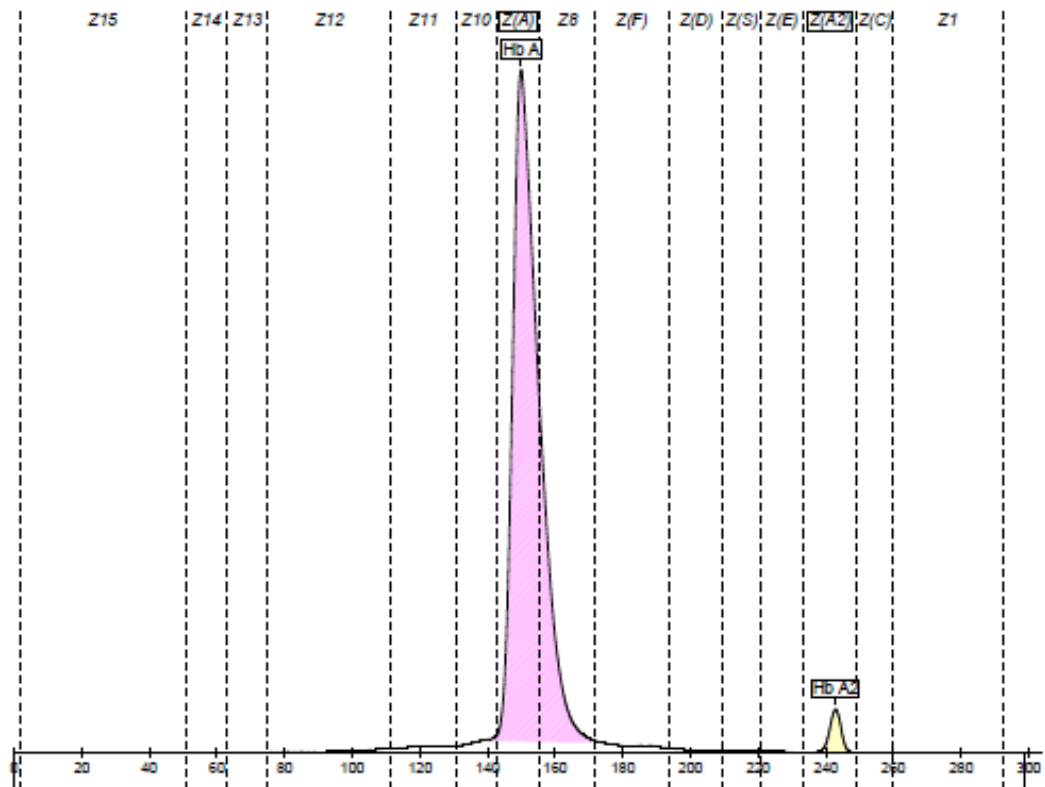
Globin chain(s) involved: -

Status: -

Migration in zone(s): Z(A) (=Z9) and Z(A2) (=Z3)

Migration in position(s): 150 and 243

Peak position may vary +/- 1



Capillary Electrophoresis

Fractions	Value %
Hb A	97,3
Hb A2	2,7

Comments on this profile: Classical normal separation profile. However, in case of persistent microcytic parameters with normal iron, this could hide an Alpha-thal. deletion or point mutations or a large Beta-thal. deletion. If unexplained hemolysis, erythrocytosis or cyanosis is present, a hemoglobin variant could be hidden under Hb A or not be expressed.

Figure 8: Profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb à pH alcalin (SEBIA®)

Tableau I: Les valeurs de références du dosage des différentes fractions de l'hémoglobine(12).

Hémoglobines	Nouveau-né	Adulte
HbA ($\alpha_2\beta_2$)	20-40 %	> 97 %
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)	< 0,5 %	2-3 %
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	60-80 %	< 1%

b. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

L'échange cationique en système de chromatographie liquide haute

Performance (CLHP), dans laquelle règne en fait une relative basse pression. Pour réaliser l'échange de cations, le système Varian© de chez Biorad propose une chromatographie d'échange d'ions sur colonne de polyaspartate, une résine chargée négativement à pH 5,8 (pH > pKa de l'acide aspartique), pH pour lequel toutes les HbS sont chargées positivement (pH < pI). Les HbS vont donc se lier à la résine par des interactions dites ioniques (ou électrostatiques régies par la loi de Coulomb). Après lavage en tampon pH 5,8, on élue les HbS fixées en réalisant l'échange d'ions dans un gradient de concentration de citrate trisodique : l'ion Na⁺ entre en compétition des HbS⁺ pour la liaison sur la résine acide(12).

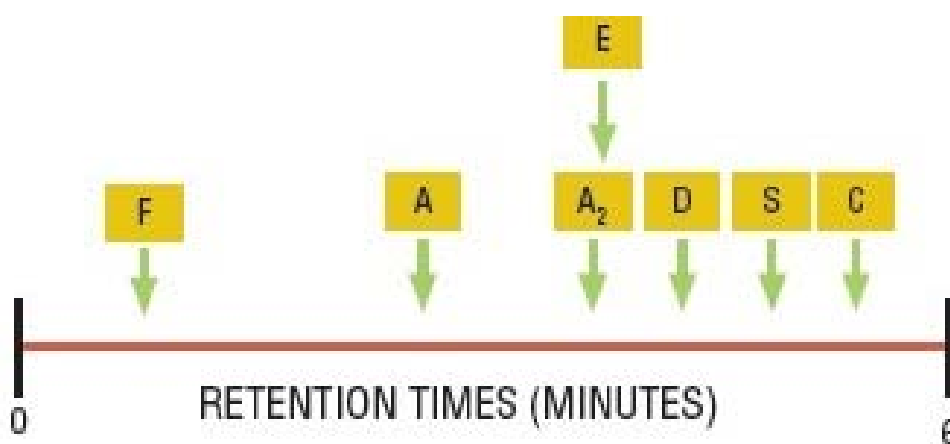


Figure 9: Elution des variants d'hémoglobine par chromatographie d'échange de cations, la figure représente la séquence d'élution pour les variants d'hémoglobine les plus courants .

CLHP réalisée sur Variant II Bio-Rad
(Dual Kit)

HbF = 0.8 %
HbA1c (NGSP) = 4.9 % HbA1c (IFCC) = 30 mmol/mol
HbA2 = 2.8 %

Analysis comments:

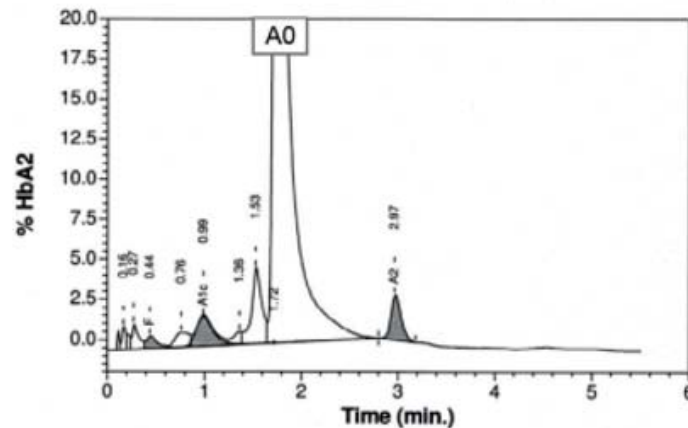



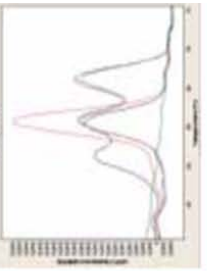
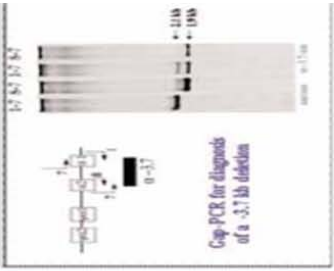
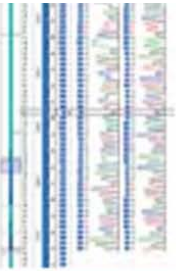
Figure 10: Chromatographie liquide haute performance(13).

La méthode de référence pour la quantification de l'hémoglobine, est le dosage par la CHLP associée à la spectrométrie de masse ou la l'électrophorèse capillaire.

c. Diagnostic génotypique

Ce sont des techniques complémentaires, dans des cas particuliers. Il s'agit du diagnostic prénatal de la drépanocytose, Les données phénotypiques sont insuffisantes pour établir un diagnostic (β thalassémie) et le diagnostic prénatal de l' α -thalassémie et de la β -thalassémie majeure, en connaissance de la délétion ou de la mutation chez les parents(12). Parmi les techniques utilisées, on peut citer le « reverse dot blot », la PCR « classique » ou Multiplex, la PCR digitale, le séquençage type Sanger ou le NGS (« new generation sequencing »). Toutes ces méthodes et leur utilisation dans le diagnostic des maladies de l'hémoglobine sont décrites dans l'article « Génétique des maladies de l'hémoglobine »(14)(Tableau I).

Tableau II : Technique de biologie moléculaire (15).

	Principe	Intérêt	Limites	Remarques	Illustration
Reverse dot-blot	Amplification par PCR et marquage d'un fragment cible d'ADN -> hybridation sur un support portant des sondes, spécifiques des principales mutations recherchées	Permet de rechercher plusieurs mutations en une seule étape d'hybridation			
Méthodes d'amorçage allele-spécifique	Reposent sur le principe qu'une sonde pour PCR est d'autant plus efficace qu'elle est plus spécifique de la séquence à amplifier et qu'une sonde présentant une erreur d'appariement l'est moins	Plusieurs mutations peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR (PCR multiplex)	<ul style="list-style-type: none"> - Disposer d'une batterie d'amorces spécifiques de chacune des mutations que l'on cherche à caractériser - Pour un diagnostic d'homozygotie -> s'assurer, par un test indépendant, de l'absence de la séquence normale à la position de la mutation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trousses commerciales destinées à l'identification des mutations β-thalassémiques les plus fréquentes dans les principales régions du monde -> diagnostic anténatal - Appliqué au diagnostic anténatal de drépanocytose 	
GAP-PCR	Les sondes sont construites de façon à être complémentaires des frontières de la délétion et d'amplifier ainsi un fragment spécifique à la délétion et qui la recouvre. Dans le cas de délétions étendues, la distance entre les deux sondes est trop importante pour permettre l'amplification de l'ADN normal.	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en évidence des délétions plus ou moins étendues des gènes α et β - Plusieurs délétions peuvent être recherchées simultanément dans une même PCR (PCR multiplex) 	<ul style="list-style-type: none"> - Disposer d'une batterie d'amorces spécifiques des délétions que l'on cherche à caractériser - Pour détecter la présence de la région normale chez un sujet hétérozygote, il est parfois nécessaire d'amplifier en parallèle une séquence comprise à l'intérieur des limites de la délétion - Le diagnostic des délétions dont on ne connaît pas précisément les limites doit être effectué par Southern blot 	<ul style="list-style-type: none"> - Trousses commerciales pour le diagnostic anténatal des α-thalassémies - Permet le diagnostic de certaines $\delta\beta$-thalassémies, des Hb Lepore, anti-Lepore et des PHHF délétionnelles 	
Séquençage des gènes	Amplification sélective des gènes β , $\alpha 1$ ou $\alpha 2$ puis séquençage	Identification des variants rares	<ul style="list-style-type: none"> - Pas adaptée à la détection des délétions importantes - Ne met pas en évidence les modifications post-traductionnelles (rares cas de mutations suivies d'oxydation, de désamidation de création de ponts disulfure) 	Les résultats doivent toujours être comparés à ceux du phénotype	

III. Analyse Statistique

Les logiciels suivants ont été utilisés pour le traitement statistique des données, Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA) et SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). L'analyse statistique décrit et présente les fréquences pour les variables qualitatives. Les résultats variables quantitatives sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) pour les variables continues et par le pourcentage et l'effectif pour les variables discontinues .



RESULTATS



I. Aspects épidémiologiques

Sur un total de 689 dossiers qui ont été consultés (664 du CHR Hassan II et 25 dossiers des anciens malades de l'hôpital pris en charge dans un cabinet libéral d'hématologie de la ville d'Agadir), mais, seulement 39 (5.66%) dossiers ont été confirmés comme ayant des hémoglobinopathies.

La figure 11, représente le nombre de dossiers qui ont été consultés par rapport au nombre des cas des hémoglobinopathies avec un diagnostic confirmé.

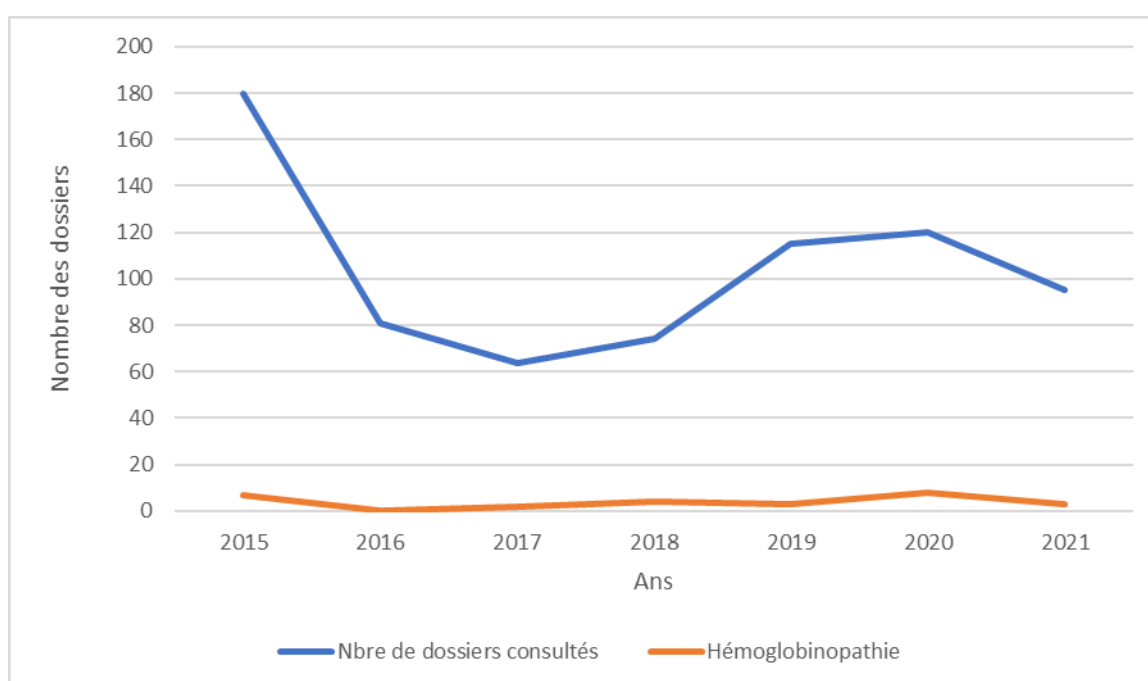


Figure 11 : la variation entre les dossiers exploités et les dossiers concernés.

1. Diagnostic étiologique

Le nombre total des cas des hémoglobinopathies qui ont été colligés est de 39 (Figure 12). Les anomalies qualitatives et quantitatives ont été de 21(53.9%) et 18 (46.1%) respectivement.

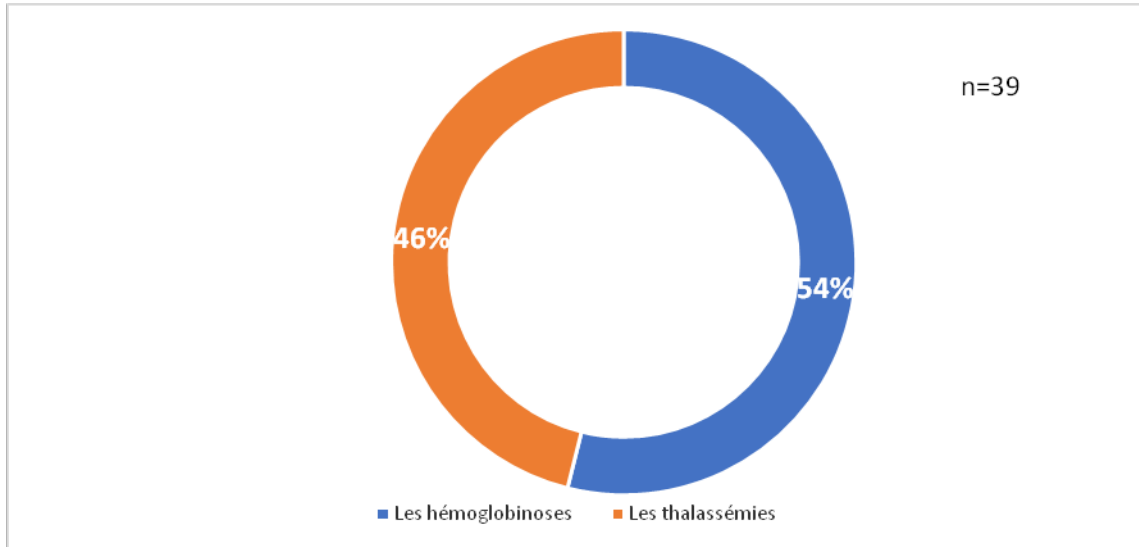


Figure12 : Répartition des hémoglobinopathies en fonction du diagnostic étiologique.

1.1. Les thalassémies

Les anomalies quantitatives ont représenté un pourcentage de 46.1 % du total des hémoglobinopathies de notre étude (Figure 13), dont 12.8% des cas ont été des β -thalassémies majeurs (β^0/β^0), 25.6% des β -thalassémies hétérozygotes (β/β^+) et 7.7% ont été des α -thalassémies mineures (α^0 -thal hétérozygote).

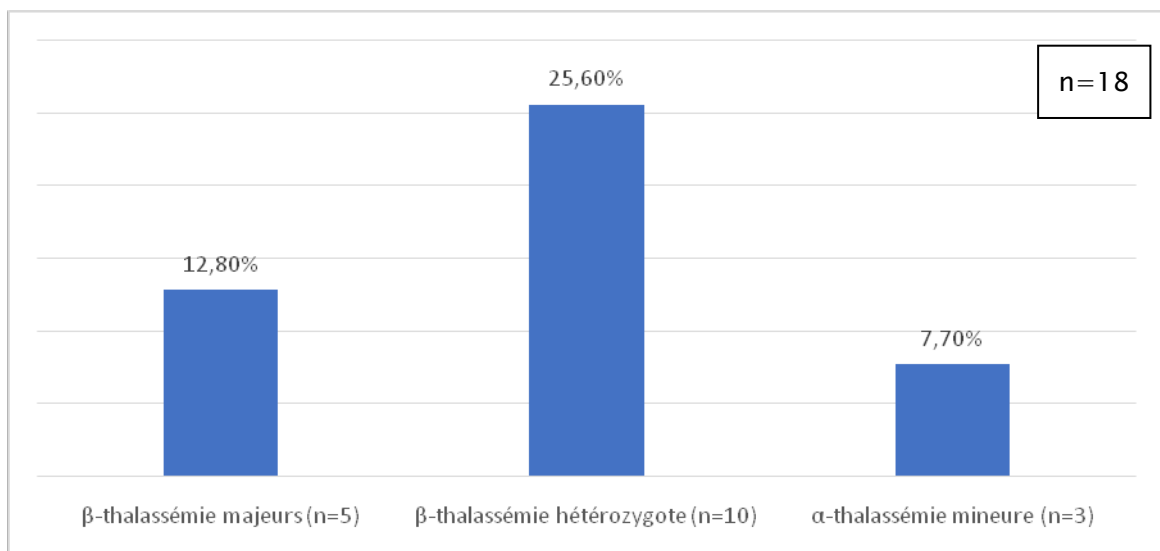
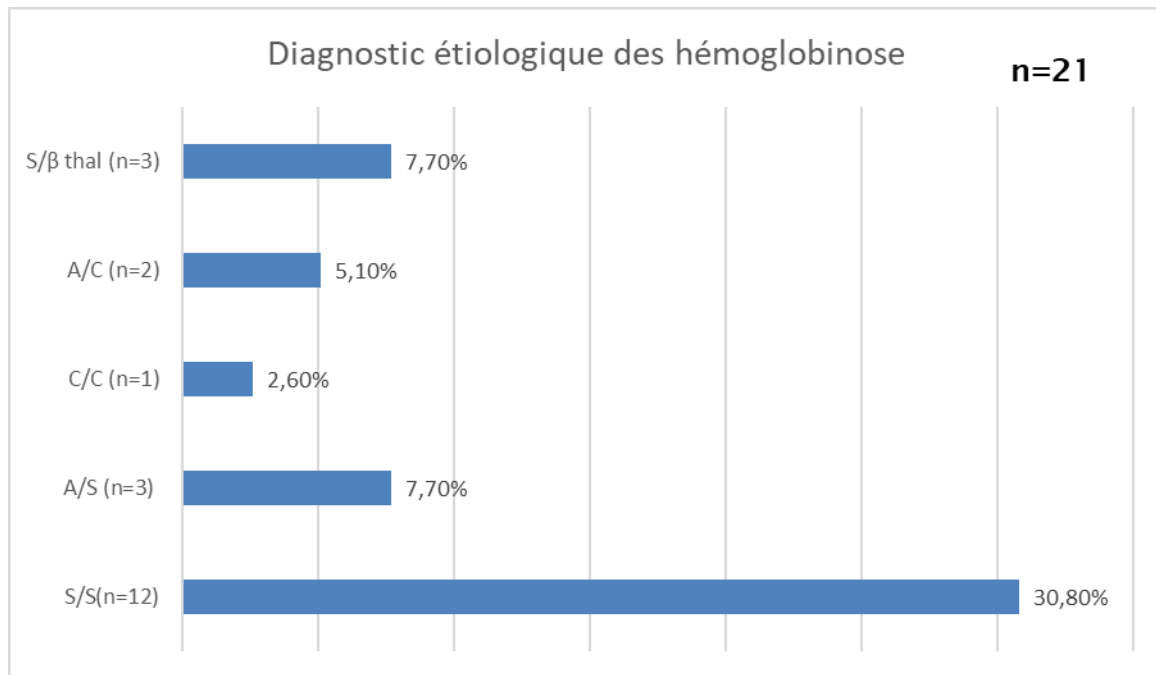


Figure13 : Répartition des thalassémies en fonction du diagnostic étiologique.

1.2. Les hémoglobinoses

Les anomalies qualitatives ont été au nombre de 21(53.9%), dont 12 (30.8%) cas de drépanocytose homozygote (S/S), 3 (7.7%) cas de drépanocytose hétérozygote(A/S),1(2.6%) cas d'hémoglobinoses C homozygote(C/C), 2 (5.1%) de cas d'hémoglobinoses C hétérozygote(A/C) et 3 (7.7%) cas composites de la S/β thalassémie(S/β thal).



S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/β thal : s/β thalassémie composite ,
C/C :hémoglobinoses C homozygote ,A/c :hémoglobinoses C hétérozygote ,n : nombre de cas .

Figure 14 : Répartition des hémoglobinoses en fonction du diagnostic étiologique.

2. Répartition géographique

Nous avons enregistré, une prédominance des cas originaires de la région de Sous-Massa soit près de 74.4 % des cas (Figure 15) .

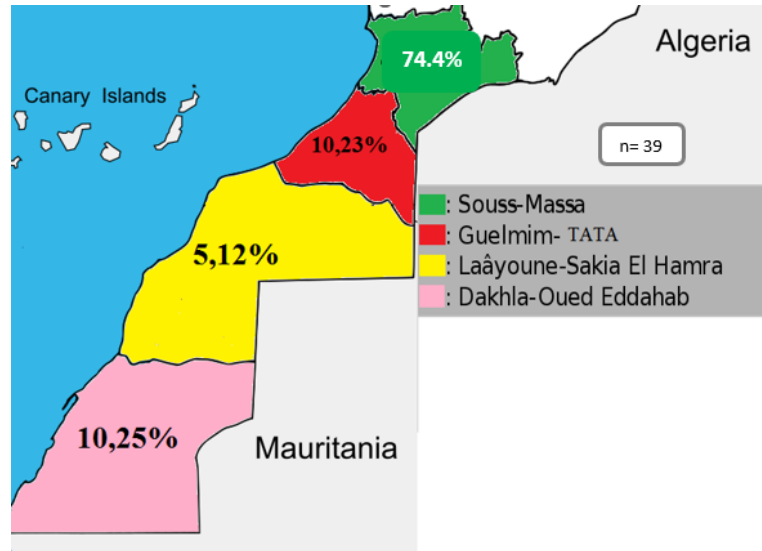


Figure 15 : Répartition géographique des hémoglobinopathies.

3. Répartition selon le sexe

Le sexe ratio H/F a été de 0.28 pour les thalassémies, alors qu'il a été de 1.5 pour les malades drépanocytaires.

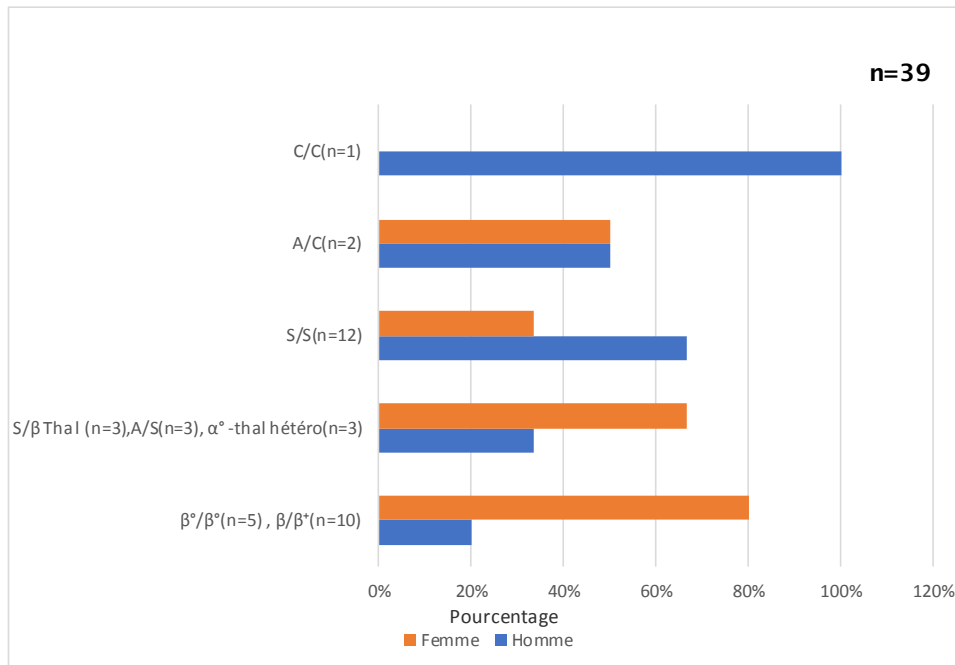


Figure 16: Répartition des hémoglobinopathies selon le sexe.

4. Répartition selon l'âge du diagnostic

L'âge des patients avec une drépanocytose homozygote et d'une β -thalassémie homozygote a été de quelques mois de vie à 10 ans. La moyenne d'âge des patients hétérozygotes est plus grande.

Tableau III: Variation d'âge des malades dans les différentes hémoglobinopathies

	Moyenne(ans)	Ecart- <i>type</i> (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)
β^0/β^0 (n=5)	4.2 ±3.02		1	7
β/β^+ (n=10)	35.0±17.8		2.5	55
α -thal (n=3)	25.33±19.3		14	52
S/S (n=12)	3.15±2.63		0.6	10
A/S (n=3)	18±15.09		2	32
S/ β thal (n=3)	7,33±5.5		2	13
C/C (n=1)	22	-	-	-
A/C(n=2)	10±2.82		8	12

β^0/β^0 : β -thlассémie homozygote ; β/β^+ : β -thlассémie hétérozygote ; α -thal : alpha-thlассémie mineure , S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thlассémie composite , C/C :hémoglobinoсе C homozygote ,A/c :hémoglobinoсе C hétérozygote ,n : nombre de cas .

II. Aspects cliniques

1. Antécédents et circonstance de découverte

1.1. Pâleur cutané-muqueuse

21 (53.8%) malades avaient un antécédent de pâleur cutané-muqueuse chronique, parfois négligée ou confondue avec leurs teints.

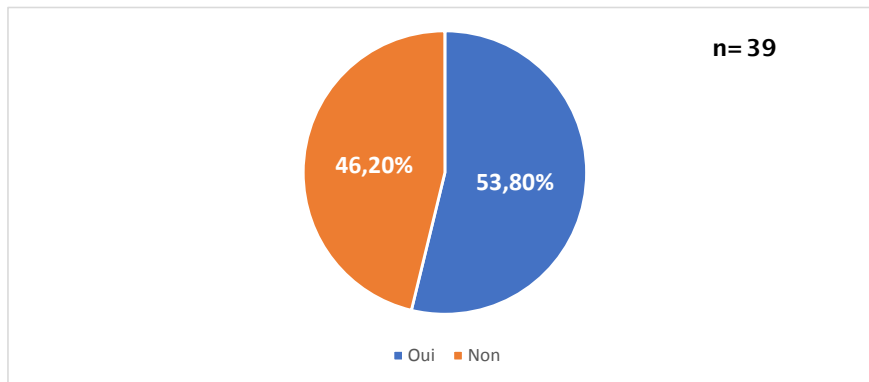


Figure 17 : Pâleur cutanéomuqueuse chez les patients avec une hémoglobinopathie.

1.2. Consanguinité

7 (17.9%) cas ont été colligés de consanguinité de premier degré et 12 (30.8%) cas de consanguinité du deuxième degré.

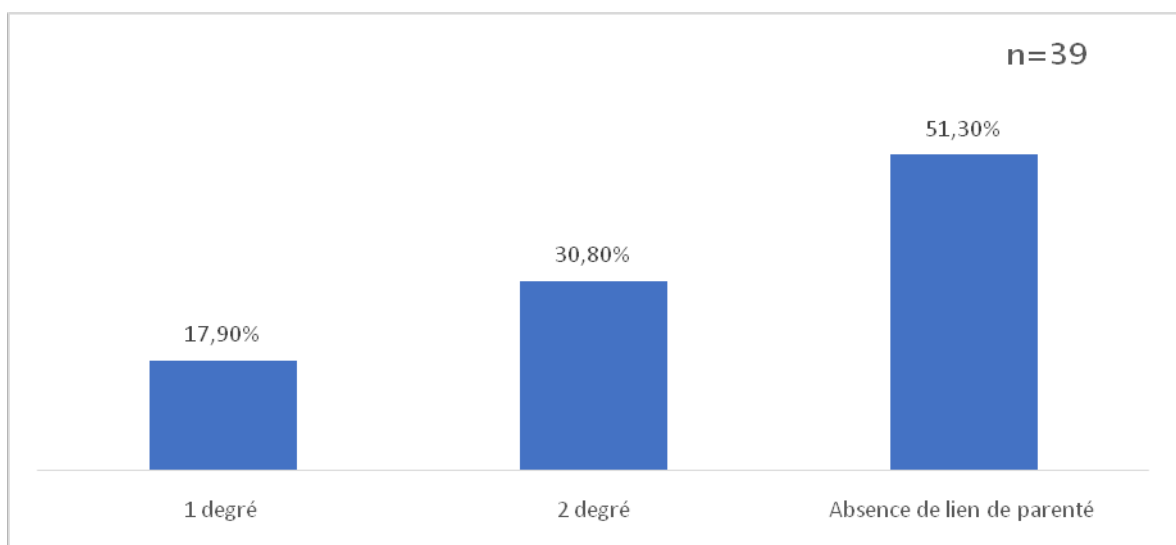


Figure 18 : Répartition de l'antécédent de consanguinité chez les malades.

1.3. Dépendance transfusionnelle

13% des patients avec une hémoglobinopathie dans notre série ont été transfusés au moins une fois (Figure 19).

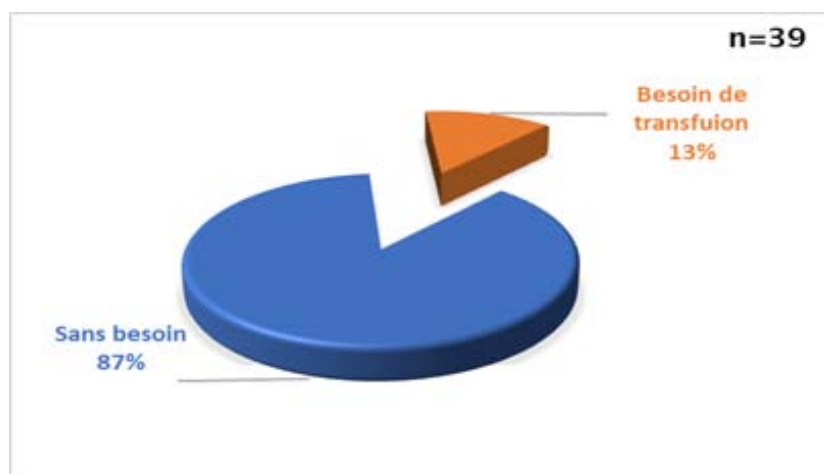


Figure 19 : Antécédent des besoins transfusionnels chez les patients.

1.4. Autres antécédents pathologiques

15.4% des patients avec une hémoglobinopathie dans notre cohorte ont rapporté avoir des antécédents pathologiques au moment de l'admission (Episodes d'anémies mal tolérées, ictères, de consultations multiples pour altération de l'état général (AEG)).

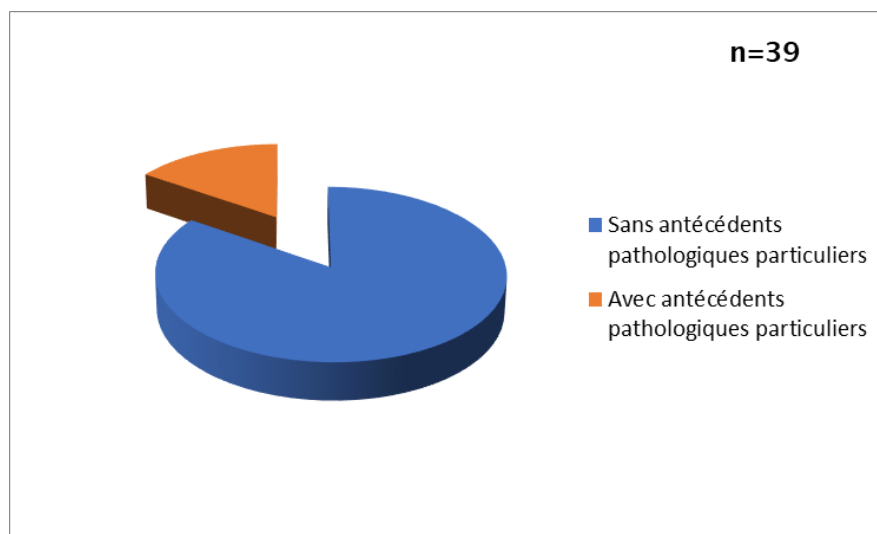


Figure 20 : Répartition des autres Antécédents pathologiques.

1.5. Motif de consultation

Le syndrome anémique a été le premier motif de consultation dans les cas de la drépanocytose homozygote et la β -thalassémie homozygote, la s/β thalassémie et l'hémoglobinosé C homozygote. Les douleurs osseuses ont été décrites chez 30% des malades drépanocytaires.

Tableau IV : Représentation des différents motifs de consultation pour chaque type d'hémoglobinopathie.

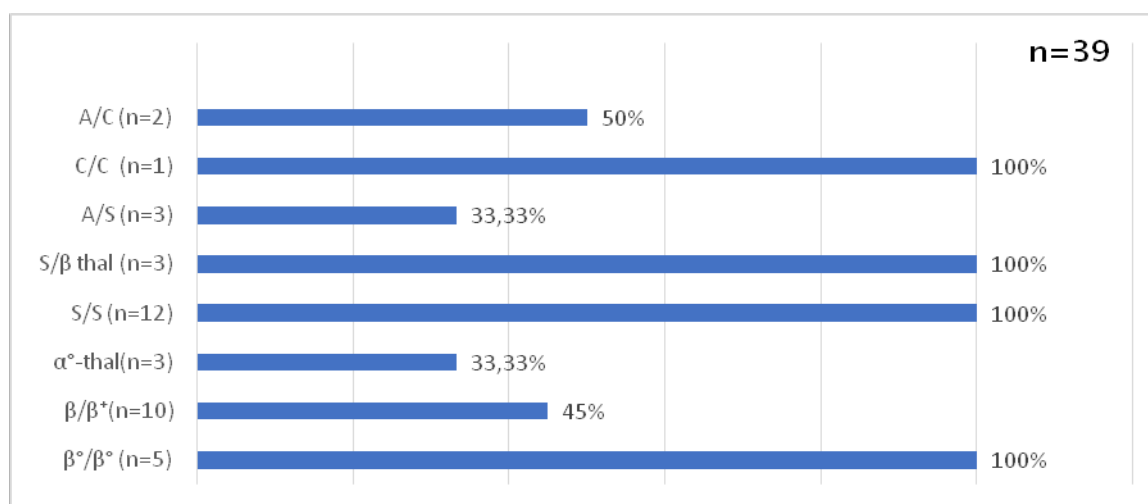
	SD anémique	AEG	Douleur osseuse	RSP	Abdomen aigu	Fortuite
β^0/β^0 (n=5)	80%	20%	-	-	-	-
β/β^+ (n=10)	45%	-	-	-	-	30%
α^0 -thal hétéro(n=3)	-	40%	-	-	-	-
S/S(n=12)	80%	10%	30%	5%	15%	-
A /S(n=3)	30%	-	-	-	-	-
S/ β thal(n=3)	65%	-	-	25%	-	-
C/C(n=1)	100%	-	-	-	-	-
A/C(n=2)	50%	-	-	-	-	50%

β^0/β^0 : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^0 -thal : alpha-thalassémie mineure , S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie , C/C :hémoglobinosse C homozygote ,A/c :hémoglobinosse C hétérozygote , n=nombre de cas, sd anémique : syndrome anémique ,AEG : altération de l'état général, RSP :retard staturo-pondéral.

2. Manifestations cliniques

2.1. Syndrome anémique

Le syndrome anémique a été présent dans tous les types d'hémoglobinopathies à des pourcentages différents (Figure 21).

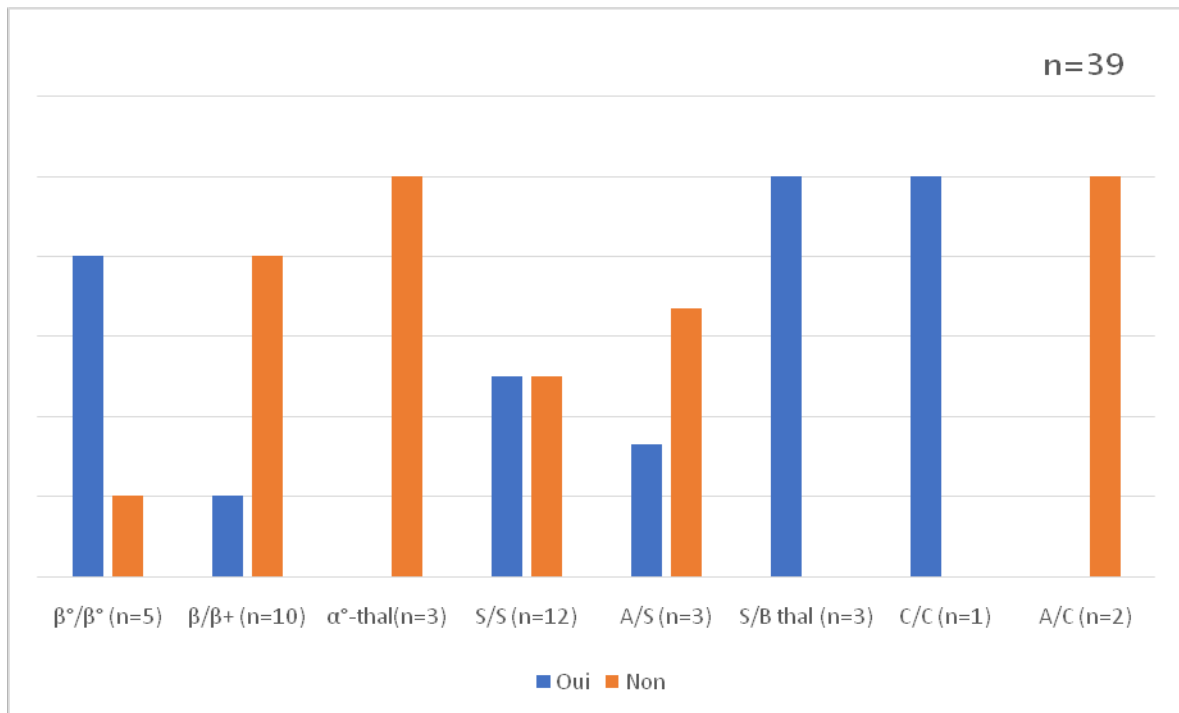


β^0/β^0 : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^0 -thal : alpha-thalassémie mineure , S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite, C/C :hémoglobinosse,C homozygote,A/c :hémoglobinosseC hétérozygote , n=nombre de cas .

Figure 21: Présentation de syndrome anémique chez les malades .

2.2. Ictère

Un ictère franc a été relevé chez les thalassémiques, le pourcentage a été de 80% pour la β -thalassémie homozygote et de 20% pour la β -thalassémie hétérozygote. Pour les hémoglobinoses, l'ictère a été fréquent chez les malades avec une drépanocytose homozygote et une hémoglobinose C homozygote.



$\beta^{\circ}/\beta^{\circ}$: β -thalassémie homozygote ; β/β^{+} : β -thalassémie hétérozygote ; α° -thal : alpha-thalassémie mineure ,
S/S : drépanocytose homozygote ; A/S : drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
C/C : hémoglobinose C homozygote , A/c : hémoglobinose C hétérozygote , n=nombre de cas .

Figure 22 : Présentation de l'ictère chez les malades.

2.3. Dymorphisme

La dysmorphie faciale a été décrite chez les malades avec une β -thalassémie homozygote, avec un pourcentage de 60%.

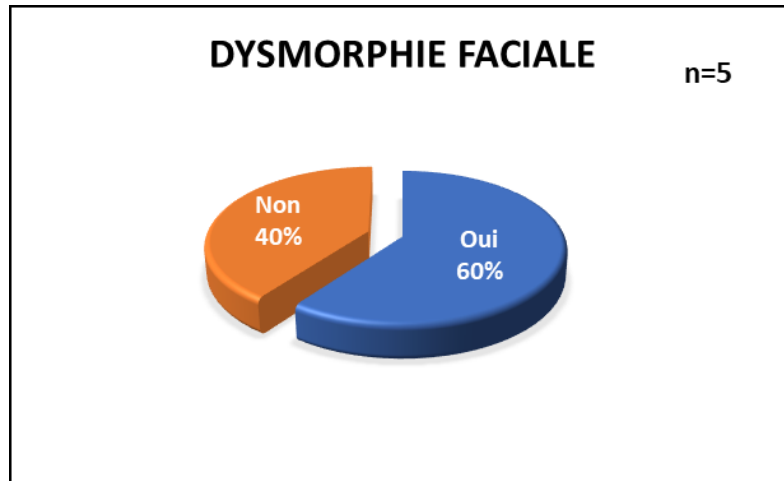
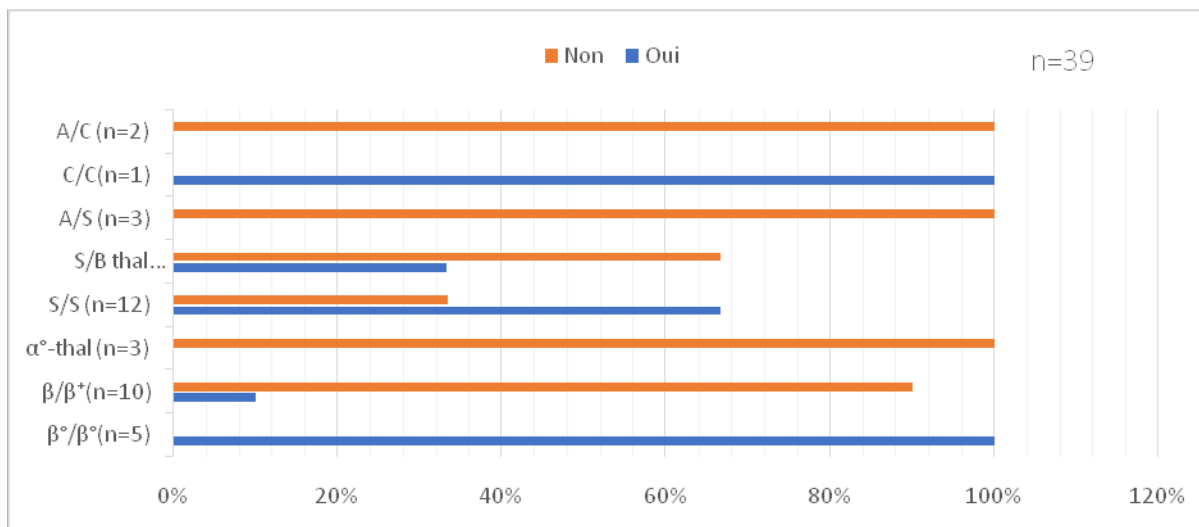


Figure 23 : Présentation de la dysmorphie faciale chez les thalassémiques homozygotes.

2.4. Splénomégalie

La splénomégalie a été décrite essentiellement chez les malades avec un syndrome drépanocytaire majeur (33,3% dans la drépanocytose homozygote et dans la S/ β thalassémie).

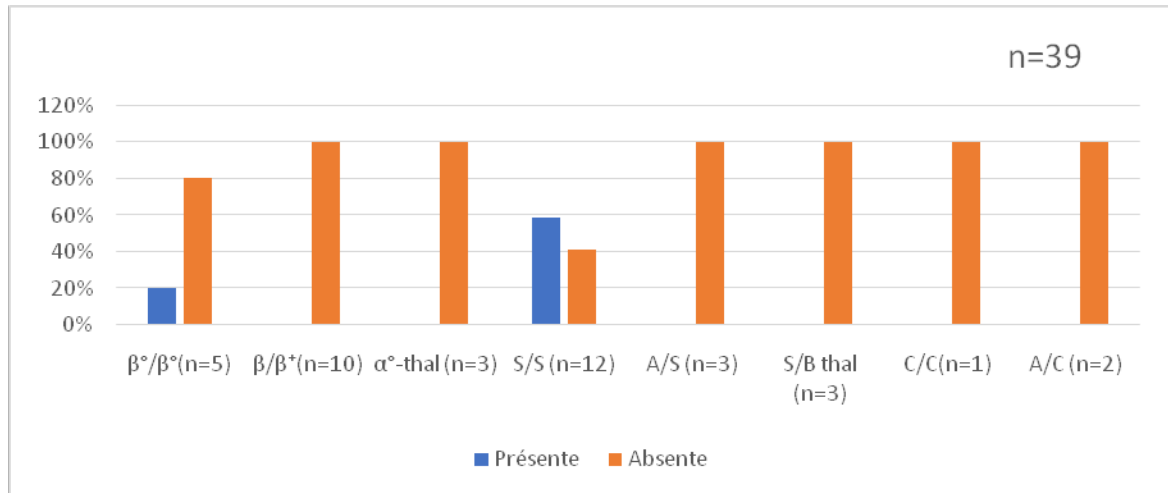


$\beta^{\circ}/\beta^{\circ}$: β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α° -thal : alpha-thalassémie mineure ,
 S/S : drépanocytose homozygote ; A/S : drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
 C/C : hémoglobinosse C homozygote , A/c : hémoglobinosse C hétérozygote, n=nombre de cas .

Figure 24 : Présentation de la splénomégalie dans les différentes hémoglobinopathies.

2.5. Hépatomégalie

L'hépatomégalie a été colligée chez les malades avec une drépanocytose homozygote 58,3% ou une β -thalassémie homozygote (20%) .

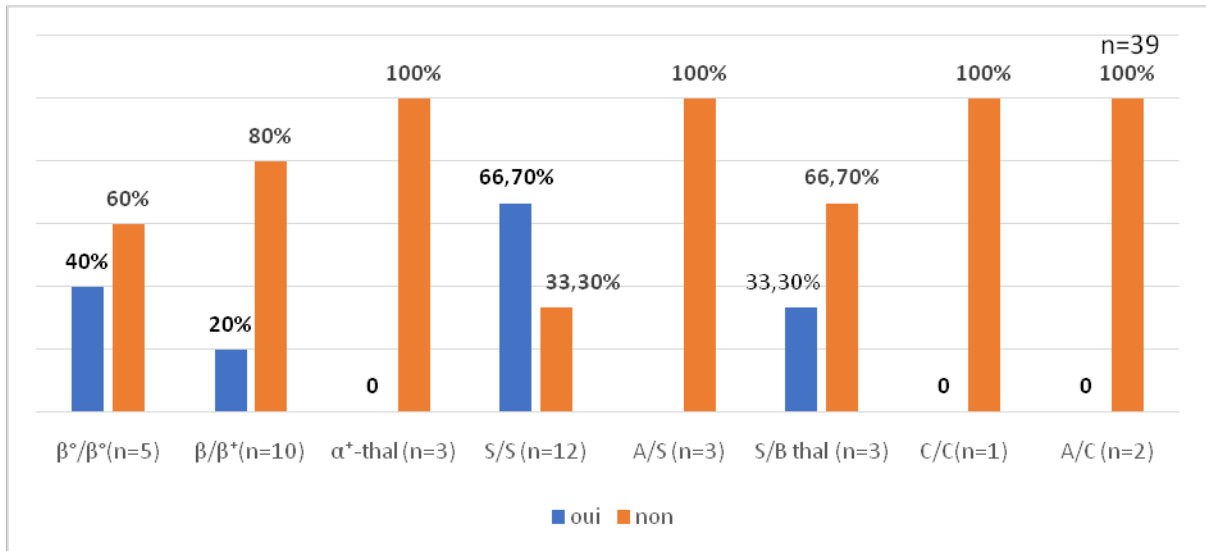


β^0/β^0 : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^0 -thal : alpha-thalassémie mineure ,
S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
C/C :hémoglobinose C homozygote ,A/c :hémoglobinose C hétérozygote ,n=nombre de cas.

Figure 25 : Présentation de l'hépatomégalie dans les différentes hémoglobinopathies .

2.6. La douleur osseuse

La douleur osseuse a été une manifestation clinique présente chez la majorité des patients de l'étude avec une hémoglobinopathie (Figure 28).

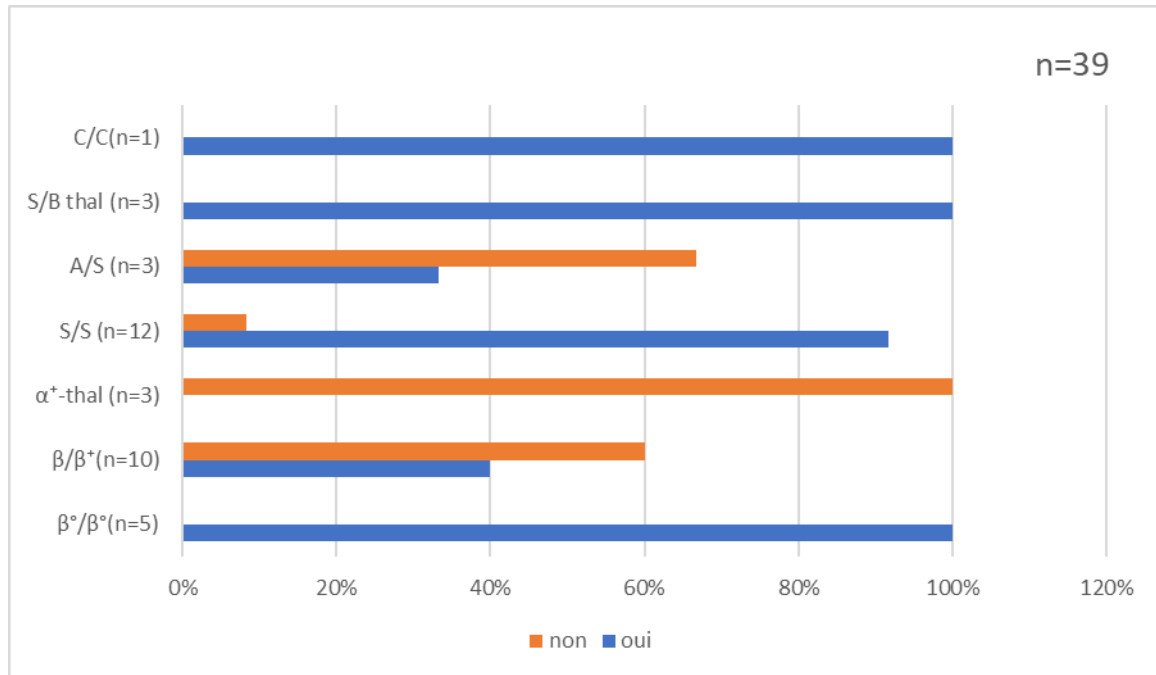


β^0/β^0 : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^+ -thal : alpha-thalassémie mineure ,
 S/S : drépanocytose homozygote ; A/S : drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
 C/C : hémoglobinoase C homozygote ,A/c : hémoglobinoase C hétérozygote ,n=nombre de cas .

Figure 26 : Présentation de la douleur osseuse dans les différentes hémoglobinopathies.

2.7. Retard staturo-pondéral

Le retard de croissance est la manifestation clinique qui a été la plus décrite chez les patients avec des hémoglobinopathies, surtout les thalassémies et les patients avec une drépanocytose homozygote.

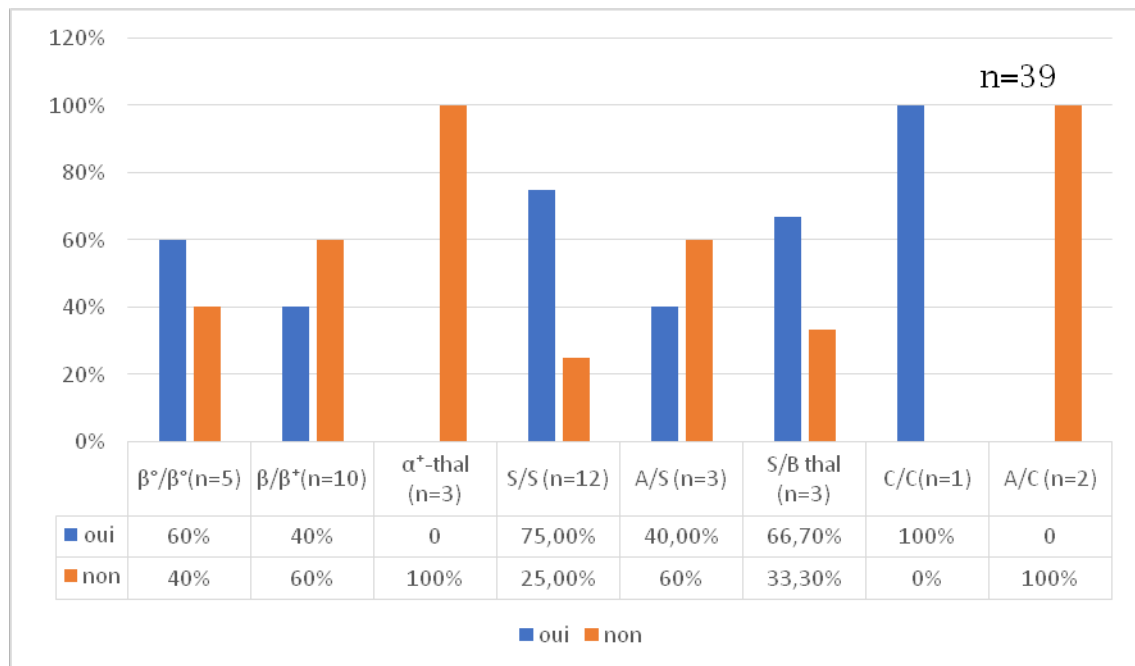


β°/β° : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^+ -thal : alpha-thalassémie mineure ,
S/S : drépanocytose homozygote ; A/S : drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
C/C : hémoglobinoase C homozygote , A/c : hémoglobinoase C hétérozygote , n= nombre de cas .

Figure 27 : Présentation du retard staturo-pondéral dans les différentes hémoglobinopathies.

2.8. Retard pubertaire

Le retard pubertaire est une manifestation clinique qui a été présente chez tous nos malades sauf dans le cas de l'hémoglobinoase C, et α^+ -thalassémie hétérozygote (Figure 28).



β^0/β^0 : β -thalassémie homozygote ; β/β^+ : β -thalassémie hétérozygote ; α^+ -thal : alpha-thalassémie mineure ,
 S/S :drépanocytose homozygote ; A/S :drépanocytose hétérozygote ; S/ β thal : s/ β thalassémie composite ,
 C/C :hémoglobinose C homozygote ,A/c :hémoglobinose C hétérozygote ,n :nombre de cas .

Figure 28 : Présentation du retard pubertaire dans les différentes hémoglobinopathies .

2.9. Douleur viscérale

La douleur abdominale aigue a été décrite chez deux patients avec une drépanocytose homozygote soit un pourcentage de 16 ,66%.

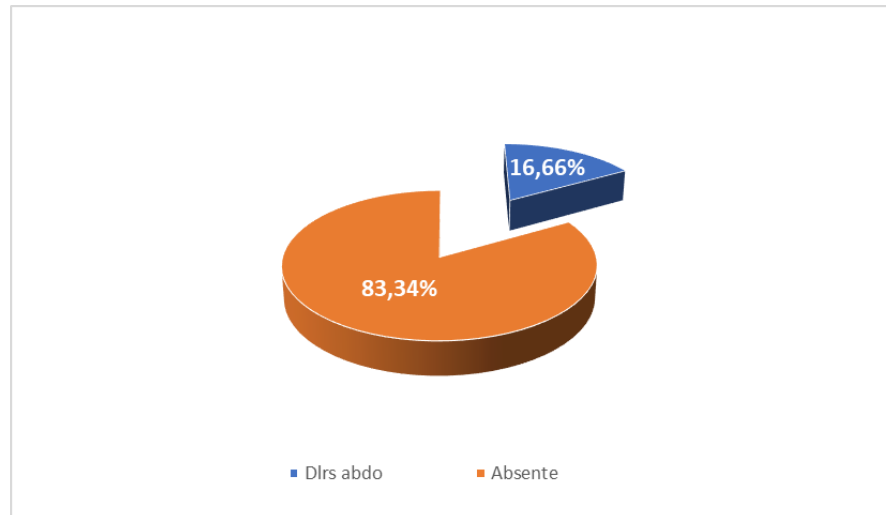


Figure 29 :la douleur abdominale chez les malades drépanocytaires majeurs.

III. Aspects Biologiques

1. Hématologie

1.1. Hématologie de la β -thalassémie

La forme hétérozygote de la β -thalassémie a été associée à une anémie microcytaire hypochrome plus ou moins profonde. L'étude du frottis sanguin révèle aussi des anomalies morphologiques des GR (Tableau V).

Tableau V : Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une β -thalassémie.

Paramètres hématologiques	β -thalassémie hétérozygote (n=10)	β -thalassémie homozygote (n=5)	Valeurs de références
Hb (g/dl)	8.92 \pm 1.21	7.7 \pm 2.47	12-16
VGM (fl)	59.3 \pm 4.45	77.5 \pm 5.7	82-98
TCMH (pg)	28.84 \pm 3.04	27,4 \pm 2,86	27-33
CCMH (g/dl)	29.04 \pm 3.57	32.24 \pm 1.51	32-36
Hte (%)	26.1 \pm 4.03	20.87 \pm 6.53	37-52
GB (10 ⁶ / μ l)	10 \pm 5	9 \pm 1.8	4-10
PLQ (G /L)	177 \pm 112	209 \pm 66	150-450
Frottis sanguin	Microcytose et hypochromie Quelques hématies en cibles	Une poikilocytose, hypochromie, microcytose, polychromatophilie	

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine ,
CCMH : concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine ,Hte :hématocrite, GB :globules blancs
,PLQ :plaquettes ,n :nombre de cas.

1.2. Hématologie de l' α^0 -thalassémie hétérozygote

03 malades avec une alpha thalassémie mineure ont présenté une anémie microcytaire hypochrome.

Tableau VI : Résultats des paramètres hématologiques chez les patients présentant une α^0 -thalassémie hétérozygote.

Paramètres hématologiques	Alpha thalassémie mineure (N=3)	Valeurs de références
Hb (g/dl)	9,13±0,3	12-16
VGM (fl)	55,6±5,7	82-98
CCMH g/dL	28,3±0,6	32 - 36
Hte (%)	24.7±3 ,25	37-52
GB (10 ⁶ /μl)	5 ±0,5	4 - 10
PLQ(G /L)	342±106	150-450
RET (G/L)	181	120
Frottis sanguin	hématies en cible ,poikilocytose , elliptocytose et anisocytose	

Hb : hémoglobine, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, Hte : hématocrite, GB : globules blancs, PLQ : plaquettes, n: nombre de cas.

1.3. Hématologie de la drépanocytose

Une anémie normocytaire normochrome a été décrite chez les patients de notre cohorte, associés à des hématies en faucille sur le frottis sanguin (Tableau VII).

Tableau VII : Résultats de l'hémogramme chez les patients avec une drépanocytose.

Paramètres hématologiques	Drépanocytose homozygote (n=12)	Drépanocytose hétérozygote (n=3)	S / β -thalassémie (n=3)	Valeurs de références
Hb (g/dl)	6,8±1,94	12,3±1,8	8,3±1,1	12-16
VGM (fl)	86,9±11,6	89,5±4,87	85,2±5,5	82-98
TCMH (pg)	29,3± 5	29,9± 1,76	27,6±1,5	27-33
CCMH g/dL	33,3±2,21	33,8±1,5	34,1±0,7	32 - 36
Hte (%)	16,5±10 ,09	37,1±4,1	23,5±3,5	37-52
GB (10 ⁶ /μl)	21±12	8±1	15±4	4 - 10
PLQ(G /L)	418±150	384±22	512 ±194	150-450
Frottis sanguin	hématies en faucille			

Hb : hémoglobine, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, Hte : hématocrite, GB : globules blancs ,PLQ : plaquettes ,n :nombre de cas.

1.4. Hématologie de l'hémoglobinosose C

Les numérations formules sanguines des patients avec une hémoglobinosose ont été caractérisées par la présence d'une anémie microcytaire hypochrome chez le sujet homozygote (Tableau VIII) .

Tableau VIII : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas de l'hémoglobinosose C.

Paramètres hématologiques	Hémoglobinosose C homozygote (n=1)	Hémoglobinosose C hétérozygote (n=2)	Valeurs de références
Hb (g/dl)	10	12,8± 0,2	12-16
VGM (fl)	71	72,5±3 ,53	82-98
TCMH (pg)	28	27 ,6± 1,52	27-33
CCMH g/dL	26	34 ,1±0,7	32 - 36
Hte (%)	36	31,5±3 ,5	37-52
GB (10 ⁶ /μl)	8,4	9,5±0,5	4 - 10
PLQ(G /L)	120	165±28	150-450
RET (G/L)	187	-	120
Frottis sanguin	-		

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine , CCMH : concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine ,Hte :hématocrite, GB :globules blancs ,PLQ :plaquettes ,n :nombre de cas.

2. Biochimie

2.1. Biochimie de la β-thalassémie

Dans la forme hétérozygote, le taux de l'Hb A a varié entre 39.3% et 94.4% , les taux de l'Hb A2 (4.9±1.6%) et de l'Hb F (18.2± 21%) ont été élevés.

Dans la forme homozygote le taux d'Hb A (1.3 ±2.3) est effondré, mais le taux de l'Hb F (96,5±3 ,66%) a été élevé (Tableau IX).

Tableau IX : Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une β -thalassémie.

Paramètres biochimiques	β -thalassémie hétérozygote (n=10)	β -thalassémie homozygote (n=5)	Valeurs de références
Hb A(%)	76,8 \pm 20	1,3 \pm 2 ,3	96,8-97,8
Hb A ₂ (%)	4,9 \pm 1 ,6	2,6 \pm 1,95	2,2-3,2
Hb F(%)	18,2 \pm 21	96,5 \pm 3 ,66	\leq 0,5
Ferritine (ng/ml)	729 \pm 512	3724 \pm 4602	8-252
CRP (mg/l)	6,9 \pm 7	1,6	\leq 5.0
Bilirubinémie totale (mg/l)	31,4 \pm 12	20	20
LDH (U/L)	412	295,4	140-245
Haptoglobine (g/l)	<0,1	-----	0,30- 2,00

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂ ,HbF : hémoglobine F,CRP :protéine c-réactive ,LDH :lactate déshydrogénase, n=nombre de cas .

2.2. Biochimie de l' α^0 -thalassémie hétérozygote

Les différentes fractions de l'hémoglobine ont été dans les valeurs de référence mais en association à une hypochromie sans diminution du taux de l'Hb A₂.

Tableau X : Résultats des paramètres biochimiques chez les patients présentant une α^0 -thalassémie hétérozygote.

Paramètres biochimiques	Alpha thalassémie mineure (n=3)	Valeurs de références
Hb A(%)	97,33 \pm 0,15	96,8-97,8
Hb A ₂ (%)	2,7 \pm 0,2	2,2-3,2
Hb F(%)	0,4 \pm 0,26	\leq 0,5
Ferritine (ng/ml)	619	8-252
CRP (mg/l)	<1,2	\leq 5.0
Bilirubinémie totale (mg/l)	-	20
LDH (U/L)	-	140-245
Haptoglobine (g/l)	-	0,30- 2,00

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂ ,HbF : hémoglobine F,CRP :protéineC réactive ,LDH :lactate déshydrogénase, n=nombre de cas .

2.3. Biochimie de la drépanocytose

Dans la forme homozygote S/S, la moyenne de l'hémoglobine S a été de 87.62%±7.33 associée à une ferritinémie très élevée.

Dans la S/β thalassémie, le taux de l'hémoglobine A en moyenne a été de 25.7% avec une hémoglobine S à 58.1%±8.5, et une hémoglobine F élevé à 13.35%.

Dans la drépanocytose hétérozygote A/S, les valeurs des différentes fractions d'hémoglobines a été de 57.6%±2.5 pour la fraction A, la fraction a été de 40.36%±2.5 (Tableau XI) .

Tableau XI: Résultats des paramètres biochimiques chez les cas de drépanocytose .

Paramètres biochimiques	Drépanocytose homozygote (n=12)	Drépanocytose hétérozygote (n=3)	S /β- thalassémie (n=3)	Valeurs de références
Hb A(%)	0,4±5,6	57,6±2,5	25,7±2,2	96,8-97,8
Hb A ₂ (%)	2,4±0,6	2,03±0,15	3,8±0,5	2,2-3,2
Hb F(%)	13,7± 6,68	<2	13,35±9	≤ 0,5
Hb S(%)	87,62±7,33	40,36±2,5	58,1±8,5	
Ferritine (ng/ml)	1303±894	200±14	2724±1107	8-252
CRP (mg/l)	39,6±49,6	0,8±1	2,8±1,5	≤ 5.0
Bilirubinémie totale (mg/l)	32,96	-	-	20
LDH (U/L)	595,6	-	412	140-245
Haptoglobine (g/l)	<0,1	-	-	0,30- 2,00

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂ ,HbF : hémoglobine F,Hb S : hémoglobine S,CRP :protéineC réactive ,LDH :lactate déshydrogénase, n=nombre de cas .

2.4. Biochimie de l'hémoglobine C

Sur la plan biochimique la série a été caractérisée par l'absence de l'HbA chez les patients avec une hémoglobine C homozygote (Tableau XII).

Tableau XII: Résultats des paramètres biochimiques chez les cas de l'hémoglobine C .

Paramètres biochimiques	Hémoglobine C homozygote (n=1)	Hémoglobine C hétérozygote (n=2)	Valeurs de références
Hb A(%)	0	53,1±1,34	96,8-97,8
Hb A ₂ (%)	3,7%	3,2	2,2-3,2
Hb F(%)	1,6%	<0,8	≤ 0,5
Hb C (%)	92,6%	43±3	
Ferritine (ng/ml)	89	102,5±38	8-252
CRP (mg/l)	-	<0,1	≤ 5.0
Bilirubinémie totale (mg/l)	30	-	20
LDH (U/L)	273	-	140-245
Haptoglobine (g/l)	-	-	0,30- 2,00

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂ ,HbF : hémoglobine F,Hb C: hémoglobine C,CRP :protéineC réactive ,LDH :lactate déshydrogénase, n=nombre de cas



DISCUSSION



I. Rappels bibliographiques

1. Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine contenue dans les globules rouges est un hétérotétramère constitué de deux types de sous-unités, formées chacune par le repliement de huit hélices autour d'une molécule d'hème(16).

1.1. La globine

La globine est une protéine globulaire de structure quaternaire. Elle forme la partie protéique de l'hémoglobine(hétéroprotéines) .Il existe plusieurs types de chaînes de globines, désignées par des lettres grecques (alpha, bêta, gamma, etc.) chacune est formée de multiples acides aminés qui varient au sein de l'espèce humaine avec le développement de l'organisme, de sorte qu'ils changent selon qu'ils sont de vie embryonnaire, fœtale ou adulte(17).

La famille des alpha-globines est située sur le chromosome 16 et forme un groupe composé de deux copies de l'alpha-globine, de deux pseudogènes et de la zêta-globine(ζ) . La famille bêta située sur le chromosome 11 se compose de : bêta(β), suivi du delta(δ) (se forme avec l'alpha-globine Hb A2), de deux gamma(γ) (variant d'un acide aminé) et d'epsilon(ϵ) (18).

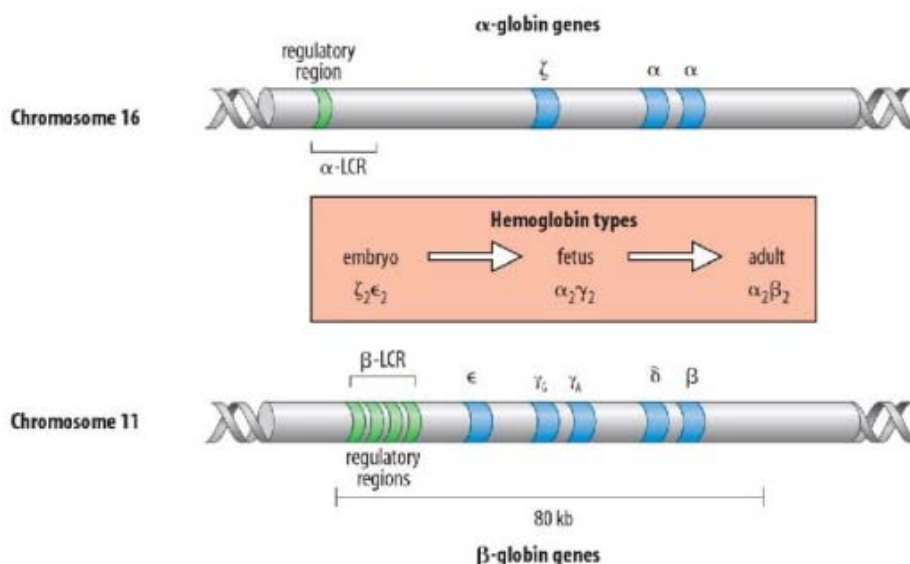


Figure 30 : Organisation chromosomique des clusters des globines α et β (19).

La production de globine est principalement contrôlée au niveau de la transcription par une interaction complexe de séquences d'ADN

(promoteurs agissant en cis, activateurs et silencieux) et de facteurs de transcription solubles qui se lient à l'ADN ou entre eux pour favoriser ou supprimer la transcription.

Les protéines de globine sont hautement conservées chez les mammifères, toutes dérivées d'un seul gène ancestral de globine apparu il y a plus de 500 millions d'années.

L'hémoglobine humaine, est composée de deux chaînes de globine de type alpha, de deux chaînes de globine de type bêta et de quatre fragments hémiques.

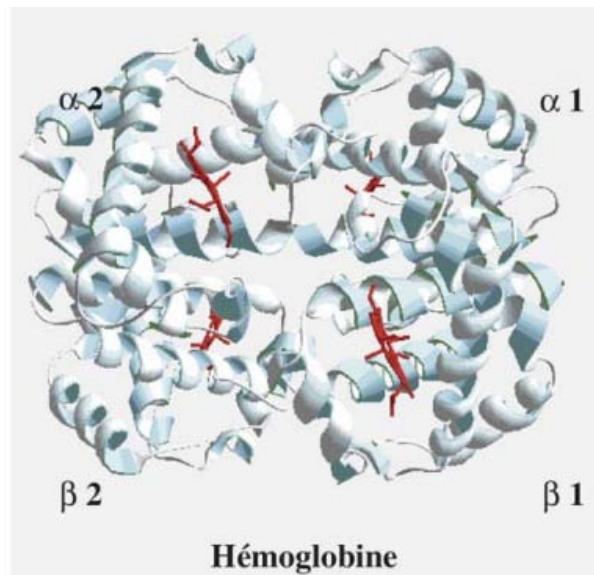


Figure 31 : Représentation tridimensionnelle d'une hémoglobine humaine(20).

L'expression de la chaîne de globine suit une progression par étapes de l'extrémité 5' à l'extrémité 3' des groupes de gènes alpha et bêta-globine.

En effet le profil électrophorétique des hémoglobines varie au cours de la vie de la phase embryonnaire avec trois hémoglobines coexistent : [Hb Gower 1 ($\zeta 2\epsilon 2$), Hb Gower 2 ($\alpha 2\epsilon 2$), Hb Portland ($\zeta 2\gamma 2$)]. Chez le fœtus apparaît l'hémoglobine fœtale ($\alpha 2\gamma 2$). Les chaînes γ sont produites par deux gènes dupliqués : $G\gamma$ et $A\gamma$; le rapport $G\gamma / A\gamma = 3/1$. Après la naissance, l'hémoglobine F diminue rapidement ; le rapport $G\gamma / A\gamma = 2/3$. Le statut hémoglobinique adulte

est atteint, en principe, entre l'âge de 1 et 2 ans, et comporte : [Hb A \approx 97 % ; Hb A2 \leq 3,1 % ; Hb F \leq 1 %](21).

Les basculements temporels de la synthèse de la globine s'accompagnent de modifications du siège principal de l'érythropoïèse. Ainsi les, trois globines embryonnaires sont fabriquées dans le sac vitellin de la troisième à la huitième semaine de gestation, mais vers la cinquième semaine, l'hématopoïèse commence à se déplacer du sac vitellin vers le foie fœtal l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$), à la naissance et chez les adultes, va avoir lieu au niveau de la moelle osseuse(22).

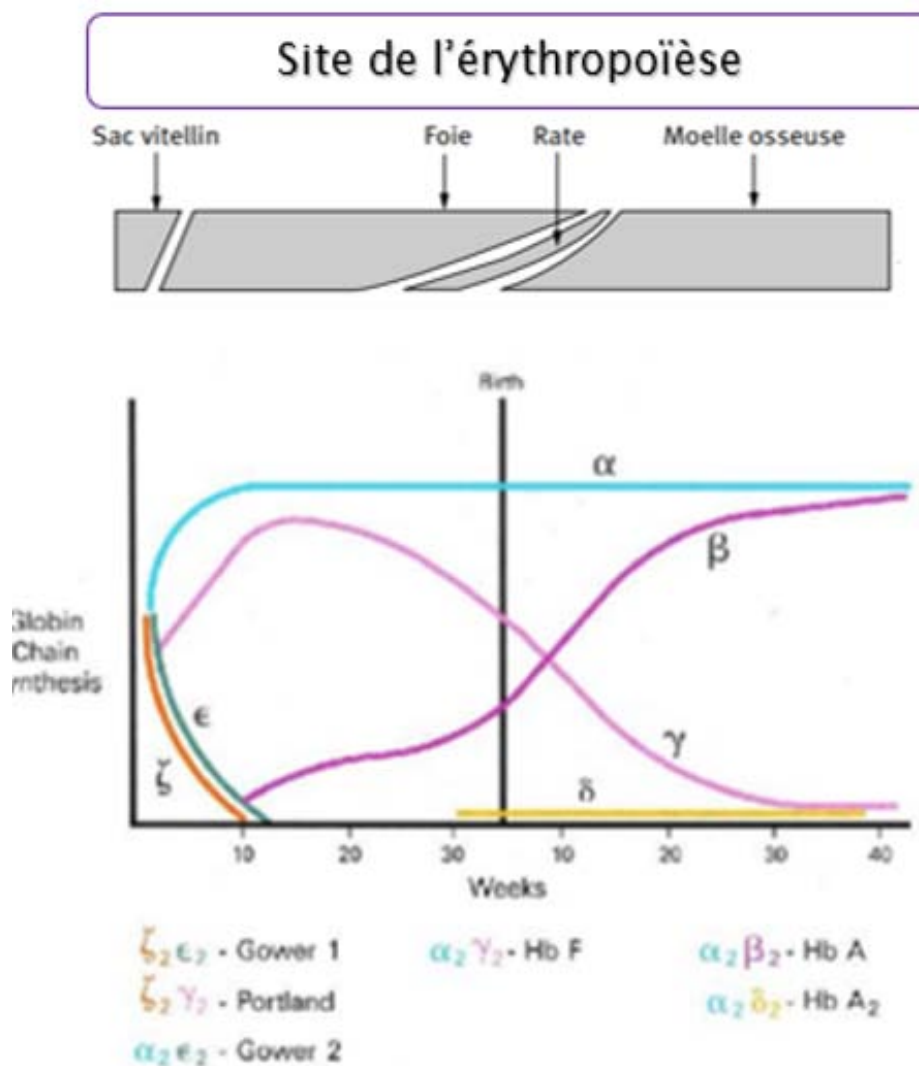


Figure 32: Expression de l'hémoglobines au cours du développement (19).

La commutation de l'hémoglobine foetale à adulte est en grande partie un phénomène postnatal, les preuves actuelles suggérant que la liaison des protéines répresseurs à la région promotrice de la globine γ est probablement essentielle dans le mécanisme de commutation. Ce mécanisme reste un domaine de recherche actif compte tenu de son importance dans le développement de thérapies qui induisent l'HbF et atténuent potentiellement les symptômes associés aux β - hémoglobinopathies(22).

1.2. L'hème

L'hème (ou ferroprotoporphyrine IX) est composé d'une molécule de protoporphyrine IX (PPIX) associée à un atome de fer sous forme ferreuse Fe^{2+} . Le fer ferreux lie les quatre atomes d'azote du noyau tétrapyrrole par quatre liaisons de coordination. L'hème s'associe à de nombreuses apoprotéines pour former les hémoprotéines. Ces hémoprotéines ont pour fonction principales le transport et le stockage de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine), le transport d'électrons (cytochromes de la chaîne respiratoire) et les réactions d'oxydo-réduction (cytochromes P450, catalase, peroxydase, cyclooxygénase,...) (23)

Cinq classes d'hème existent : a, b, c, d et d1.L'hème b constitutif de l'hémoglobine est lié de façon non-covalente à l'apoprotéine. Les autres types d'hème dérivent de l'hème b par modification des chaînes latérales permettant la formation d'une liaison covalente avec l'apoprotéine (exemple le cytochrome c de la chaîne respiratoire mitochondriale).

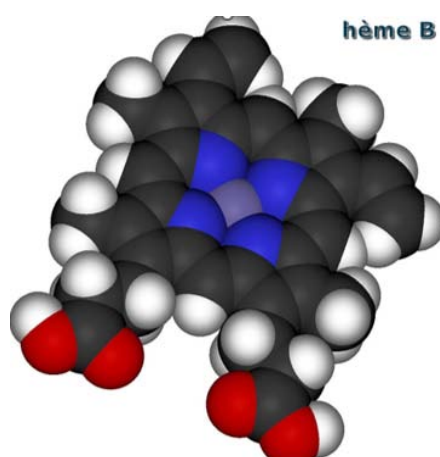


Figure 33: Structure tridimensionnelle de la molécule de l'hème .

1.3. La structure normale de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une molécule hétéro tétramérique. Chez l'adulte sain, l'hémoglobine prédominante est appelée A (HbA) : faite de deux sous-unités de type α -globine comportant 141 acides aminés et de deux sous-unités de type β -globine de 146 acides aminés ($\alpha_2\beta_2$). Chacune de ces globines possède une poche superficielle hydrophobe dans laquelle se situe l'hème . L'hémoglobine est également une molécule à la cinétique complexe. Cette dernière est décrite comme allostérique, c'est-à-dire que la fixation du dioxygène sur un site influence positivement l'affinité des autres molécules de dioxygène (O₂) pour les autres sites disponibles. Il y a aussi des effecteurs allostériques qui peuvent moduler cette fixation, comme le dioxyde de carbone (CO₂), les ions hydronium (H⁺) ou encore le 2,3-Bis Phospho Glycérate (2,3-BPG) qui vont diminuer l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ et ainsi favoriser sa libération(18).

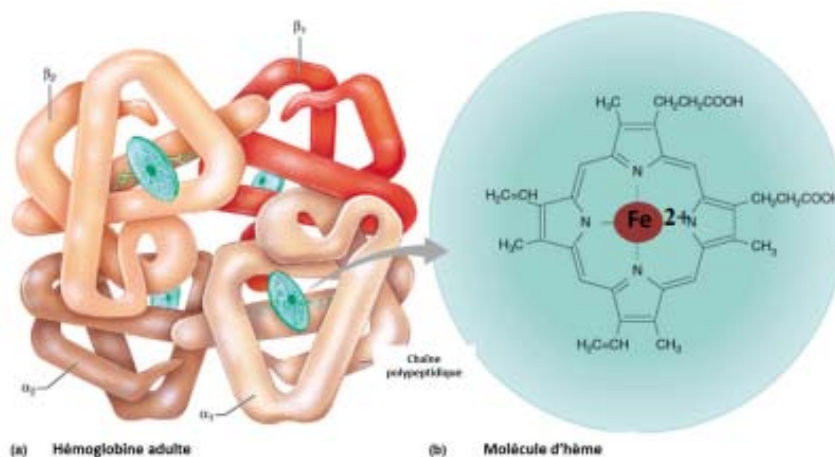


Figure 34 : Structure de l'hémoglobine et de l'hème (d'après Benjamin Cummings).

2. Les anomalies de l'hémoglobine humaine

2.1. Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine

Les anomalies qualitatives ou hémoglobinoses se caractérisent par une Hb anormale qui est le plus souvent dues à une mutation ponctuelle (substitution d'une base par une autre d'où changement du codon et remplacement d'un acide aminé par un autre), comme c'est le cas pour l'Hb S ($\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$).

Les affections les plus fréquentes touchent les chaînes polypeptidiques β , plus rarement les chaînes α , exceptionnellement les chaînes γ ou δ (10,24)

Parfois, la mutation ponctuelle est à l'origine du raccourcissement ou de l'allongement de la chaîne polypeptidique, ceci explique la formation de mutants à chaîne allongée comme l'Hb Constant-Spring (141 + 31aa).

Il existe également des mécanismes de délétion ou d'insertion entraînant un décalage du cadre de lecture et donc la formation d'une protéine de structure totalement différente de celle de l'hémoglobine.

Des phénomènes de crossing-over non homologues peuvent être également à l'origine de gènes de fusion, comme c'est le cas pour l'Hb Lepore pour laquelle l'extrémité N-terminale est de type δ et l'extrémité C-terminale de type β .

Il est intéressant de constater que l'emplacement de la mutation sur la structure tridimensionnelle de la molécule de l'hémoglobine est étroitement lié à la dysfonction engendrée (Figure 35), ce qui illustre le concept de « maladie moléculaire ». En effet, une mutation de surface est en général sans conséquence pathologique, sauf une exception: l'Hb S, qui avait été repérée par les logiciels de prédiction de la pathogénicité comme variant ayant des conséquences graves, et dont les signes cliniques sont dus au fait qu'elle polymérise à l'état désoxygéné. En revanche, une mutation située davantage en profondeur de la molécule (dans la poche de l'hème , des zones de contact ou dans la cavité centrale) , va entraîner des troubles de la stabilité ou de la fonction oxyphorique de la molécule(25).

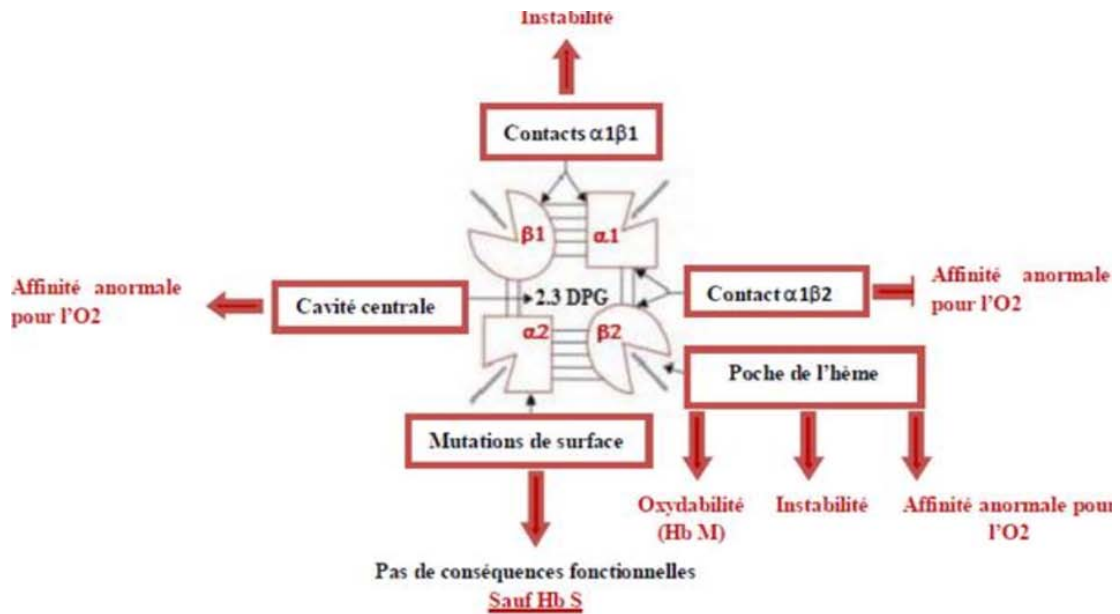


Figure 35: Schéma montrant la topographie des mutations sur le tétramère de globine(22).

a. L'hémoglobinose S

L'hémoglobine S à l'état homozygote est responsable de la drépanocytose, qui est la plus fréquente des hémoglobinopathies dues à une anomalie structurale de l'hémoglobine. C'est une maladie autosomique récessive, appartenant aux anémies hémolytiques constitutionnelles chroniques. La formation de l'hémoglobine S (de « sickle » = faucille), suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β (CAG devient GTG) entraîne le remplacement de l'acide glutamique présent dans l'hémoglobine A par une valine ($\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$).

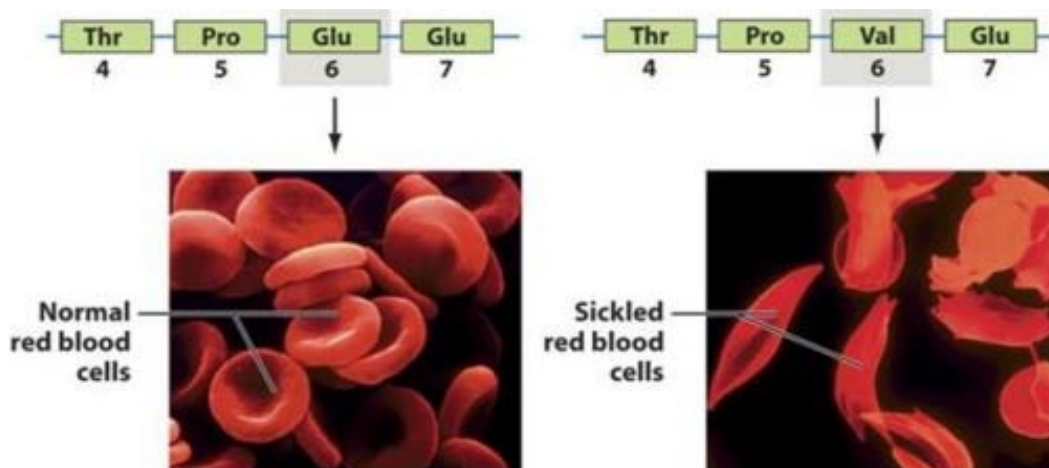


Figure 36: Séquence d'acides aminés codant pour l'Hb normale (à gauche) et l'HbS (à droite)(26).

L'hémoglobine S a pour particularité, lorsqu'elle est en concentration suffisamment élevée (donc chez l'homozygote) de se polymériser à l'état désoxygéné, ceci entraînant la rigidification et la déformation des érythrocytes en faucille ou feuille de houx et donc une diminution drastique de leur déformabilité et une augmentation de la viscosité sanguine (Figure 13). Tout facteur favorisant la désoxygénation, soit la baisse de la pO₂, la baisse du pH, l'augmentation de la CCMH, de la température ou du 2,3-BPG, aggrave ce phénomène de falciformation(10).

Malgré la réversibilité de ce phénomène lorsque le globule rouge est réoxygéné, après plusieurs cycles de désoxygénation-réoxygénation la membrane globulaire reste altérée et l'Hb S ne peut revenir à l'état soluble.

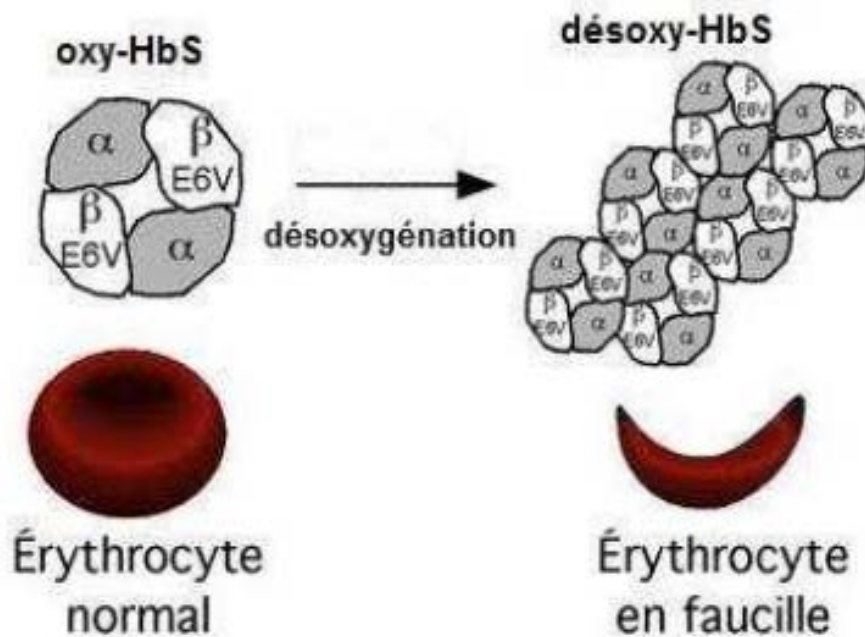


Figure 37: Polymérisation de la désoxyhémoglobine S aboutissant à la falciformation du globule rouge(26).

Le Syndrome drépanocytaire majeur concerne la drépanocytose homozygote (S/S) et les hétérozygotes composites dues au brassage des populations .C'est ainsi que l'on retrouve des profils S/C, S/β -thalassémique (S/β⁺ ou S/β⁰) ou encore S/E par exemple, associés à une clinique variable(Tableau XIII).

Tableau XIII: Principaux signes cliniques de la drépanocytose(10) .

Signes cliniques	SS	SC	Sβ thal
Anémie	Sévère	Modérée	Sévère si Sβ°thal, Modérée si Sβ+thal
Douleurs musculo-squelettiques	Depuis l'enfance	Fin de l'enfance	Depuis l'enfance
Ostéonécrose de la hanche	Rare	Fréquente	Fréquente
Croissance	Retard de croissance, taille normale	Presque normal	Retard de croissance, Hypotrophie
Ictère	Permanent	Modéré et inconstant	Permanent
Splénomégalie	Rare	Fréquente	Fréquente
Hépatomégalie	Fréquente	Rare	Fréquente
Ulcères de jambe	Habituels	Très rares	Occasionnels
Signes oculaires	Fréquents	Fréquents et graves (rétinopathie)	Fréquents
Grossesses viables	Jusqu'à 3	Plusieurs	Souvent non viable

b. L'hémoglobine C

L'hémoglobine C est, tout comme l'hémoglobine S, un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β , mais avec cette fois remplacement de l'acide glutamique par une lysine ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$). On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou « trait » A/C), à l'état homozygote (C/C ou hémoglobine C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites : génotype C/thalassémique (β^+ ou β^0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose(22).

Les érythrocytes contenant de l'hémoglobine C sont partiellement déshydratés, de petite taille mais avec une charge en hémoglobine normale. Par conséquent, il s'en suit une augmentation de la concentration en hémoglobine à l'origine de la formation de cristaux intra-érythrocytaires et d'une perturbation des échanges ioniques transmembranaires(27).

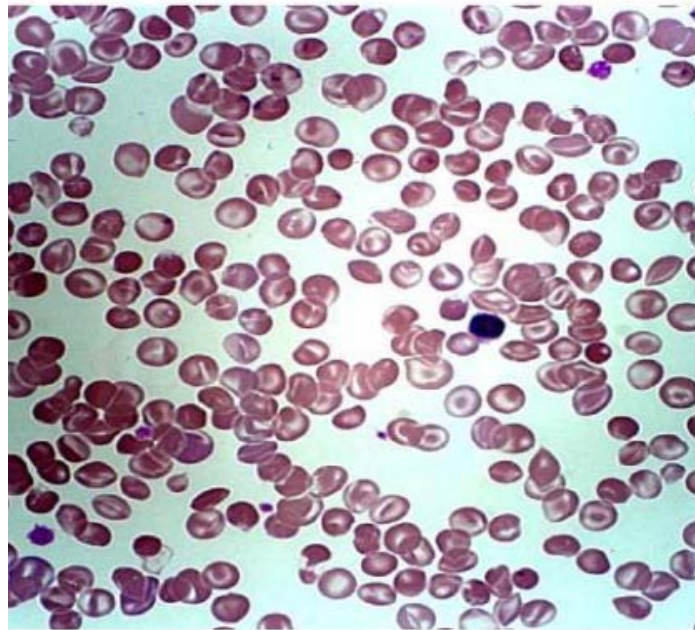


Figure 38 : Frottis sanguin d'un cas d'HbC homozygote(28) .

L'expression clinique de l'hémoglobinose C varie entre ses différentes formes : d'une anémie hémolytique modérée dans la forme homozygote C/C aux formes asymptomatique dans l'hémoglobinose C hétérozygote A/C(15) .

c. Hémoglobine O-Arab

L'HbO-Arab (121 Glu→Lys), peu fréquente, est retrouvée en Europe orientale, en Afrique et dans le Moyen-Orient. L'HbOArab présente une charge différente de l'HbA en raison du remplacement d'un acide glutamique de surface par un acide aminé basique, la lysine. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une fraction migrant juste avant l'HbC en CLHP, en zone C en ECAP, isoélectrofocalisation ou électrophorèse alcaline(figure41).En électrophorèse acide l'HbO-Arab comigre avec l'HbS. L'HbO-Arab est responsable en association avec l'HbS d'un syndrome drépanocytaire majeur et il est important de la détecter. Son identification sera confiée à un laboratoire de référence (13).

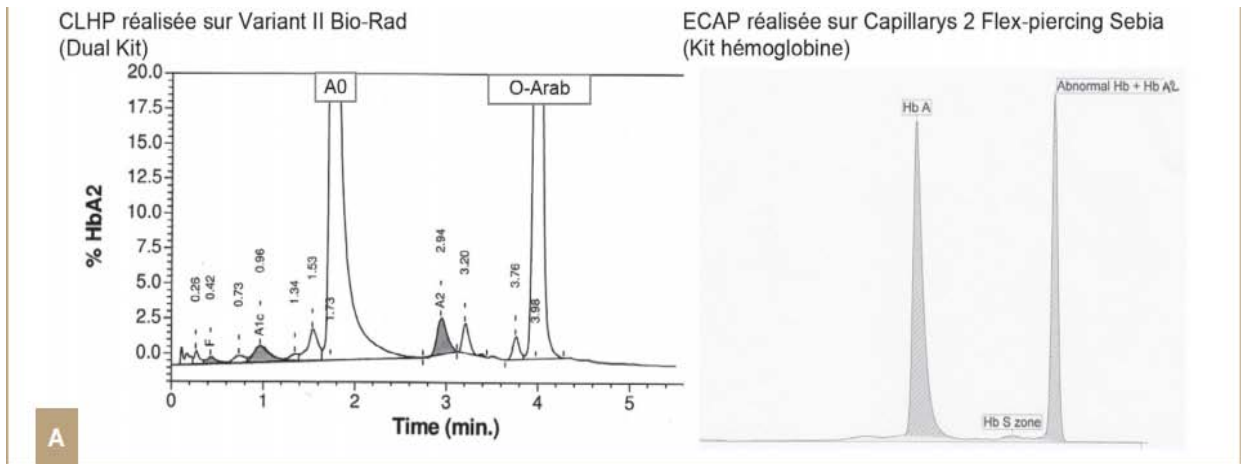


Figure 39 :Profil électrophorétique de l'hémoglobine O-Arab(13) .

2.2. Les anomalies quantitatives de l'hémoglobine

Elles correspondent à un groupe hétérogène d'anomalies moléculaires ayant en commun un défaut de synthèse d'une des chaînes de globine. Selon la chaîne qui a été insuffisamment synthétisée, on distingue les α -, β -, δ -, $\delta\beta$ -, $\gamma\delta\beta$ thalassémies(24,29) .

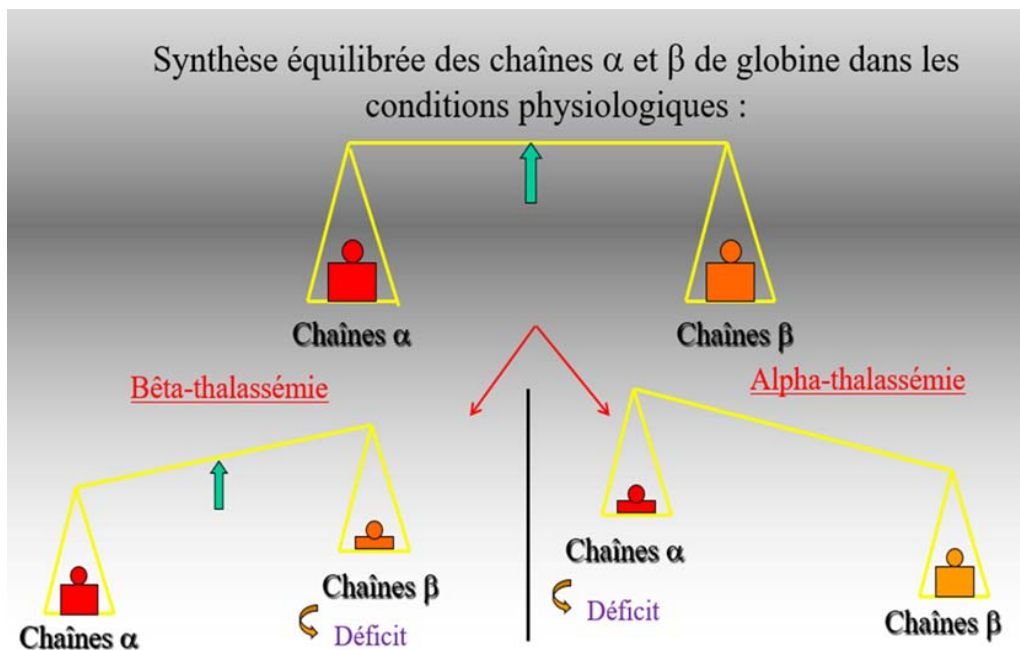


Figure 40 : Les alpha et les bêta thalassémies.

Le défaut de synthèse peut être total ou partiel, on distingue les formes dites « + » où la protéine est synthétisée en quantité limitée, et les formes « 0 » où le gène atteint ne permet aucune synthèse(15). Ces anomalies sont à l'origine d'un déséquilibre de synthèse avec accumulation de chaînes non appariées responsable de dysérythropoïèse(figure42). Un mécanisme permet la compensation de la synthèse insuffisante par production accrue des autres chaînes polypeptidiques(30).

Lorsque la perturbation affecte les chaînes alpha, le mécanisme compensateur ne peut se faire que par l'apparition de tétramères à un seul type de chaînes : l'hémoglobine H de structure bêta 4 et l'hémoglobine Bart's de structure gamma 4 qui sont des hémoglobines n'existant pas chez le sujet normal, car elles sont immédiatement létales.

Lorsque la diminution de la synthèse affecte les chaînes bêta, le mécanisme compensateur repose sur la fabrication accrue des chaînes gamma et delta, d'où l'augmentation de la proportion des hémoglobines F et A2. Les α - et β -thalassémies, et même les $\delta\beta$ -thalassémies sont des anomalies fréquentes qui posent dans certains pays des problèmes de santé publique sévères(31).

La présentation clinique des thalassémies est très hétérogène, allant de l'absence de manifestation clinique à l'anémie profonde et létale dans les premières années de vie. Elles peuvent être classées en trois formes différentes (Tableau XIV). Le dépistage des porteurs hétérozygotes est primordial en vue d'informer du risque d'avoir un enfant homozygote et pour prodiguer le conseil génétique (15).

Tableau XIV : Classification clinique et génétique des thalassémies.

	Tableau clinique	Anomalies moléculaires
Thalassémies mineures (trait thalassémique)	Asymptomatique	- β -thalassémies hétérozygotes - $\delta\beta$ -thalassémies hétérozygotes - α -thalassémies (1 ou 2 gènes α non fonctionnels)
Thalassémies majeures	Associé à des degrés variables hémolyse sévère, érythropoïèse inefficace et surcharge en fer => transfusions sanguines régulières nécessaires	Les deux gènes β sont atteints par une lésion thalassémique grave
Thalassémies intermédiaires	Expression clinique et hématologique plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure => transfusions sanguines exceptionnelles mais le sujet est exposé à de nombreuses complications liées à la dysérythropoïèse	- homozygoties ou hétérozygoties composites pour des mutations avec synthèse réduite des deux chaînes β - hémoglobinoïde H (3 gènes α non fonctionnels)

Le dépistage doit être proposé devant un hémogramme évocateur, dans une ethnie à risque, lors d'enquêtes familiales ou à l'occasion des visites prénuptiales(27).

3. Épidémiologie des hémoglobinopathies dans le monde

3.1. Répartition globale des hémoglobinopathies

A l'échelle mondiale, 7% de la population étant porteurs des HbP. Elles représentent les maladies monogéniques les plus fréquentes(21). Elles sont principalement originaires de la région méditerranéenne, de grandes parties de l'Afrique et de l'Asie. La migration internationale est responsable de leur dissémination partout dans le monde(32).

Plus de 0% des troubles de l'Hb à l'échelle mondiale sont localisés en Afrique. L'incidence des HbP est estimée à 10,78 pour mille naissances(33). L'Afrique du Nord est bien concernée par ces affections, la fréquence de celles-ci est d'environ 3,50% en Algérie, 4,48% en Tunisie, 14,13% en Lybie, 16,60% en Mauritanie et 2,61% au Maroc(33) .

En Sud-Est asiatique, la prévalence des porteurs de gènes mutants d'Hb varie de 5 à 40% et peut atteindre jusqu'à 70% de la population dans certaines régions(32).

En Europe, la prévalence des HbP varie selon les régions, elle est de 6 à 7% en Grèce, 7 à 9% en Italie et de 7 à 10% en Turquie. Cependant, la fréquence est plus basse en France, Espagne, Allemagne et en Portugal. Elle atteint 0.5 à 1% pour la population indigène, et 5% pour les immigrants(33).

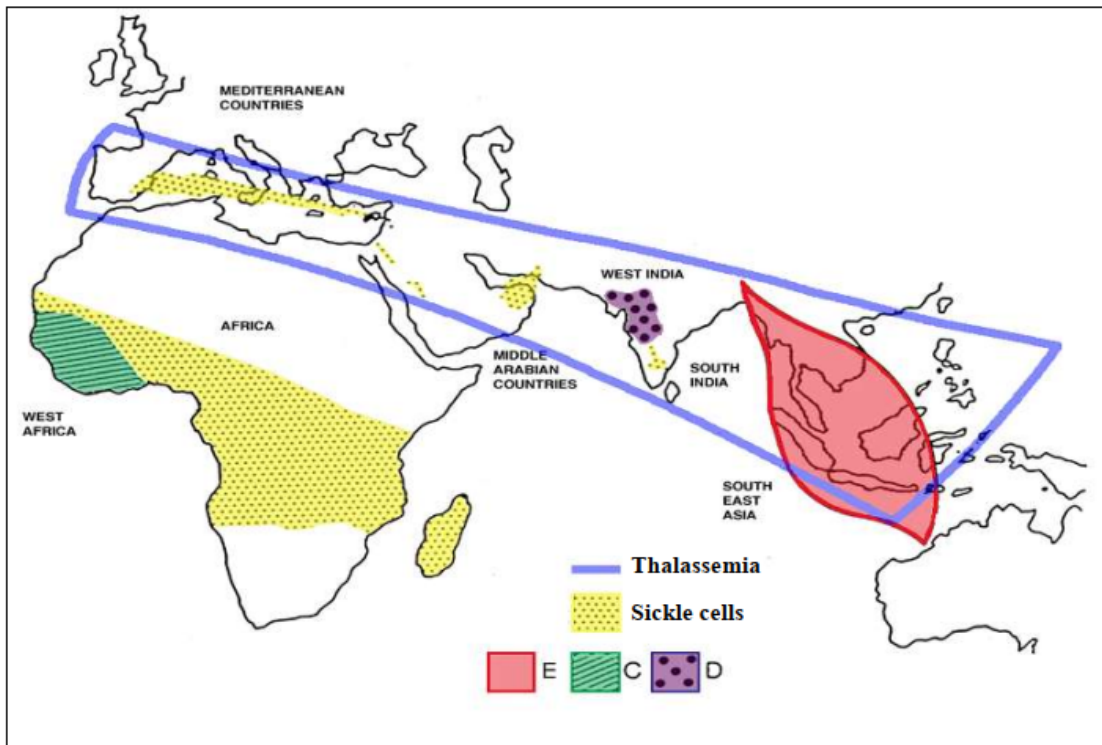


Figure 41 : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies (Sébia®).

3.2. Répartition mondiale de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie connue en Afrique noire, en Amérique (États-Unis, Brésil), aux Antilles, à Madagascar, dans les pays du Maghreb, dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite, dans le sous continent indien, dans le Bassin méditerranéen. Elle constitue un problème majeur de santé publique en Afrique noire où la prévalence du trait drépanocytaire est très élevée : 15 à 25 % en Afrique centrale et de l'Ouest(10) .La prévalence du trait drépanocytaire est de 10 à 12 % dans les DOM d'Amérique et de 1 à 15 % dans les régions méditerranéennes(10).

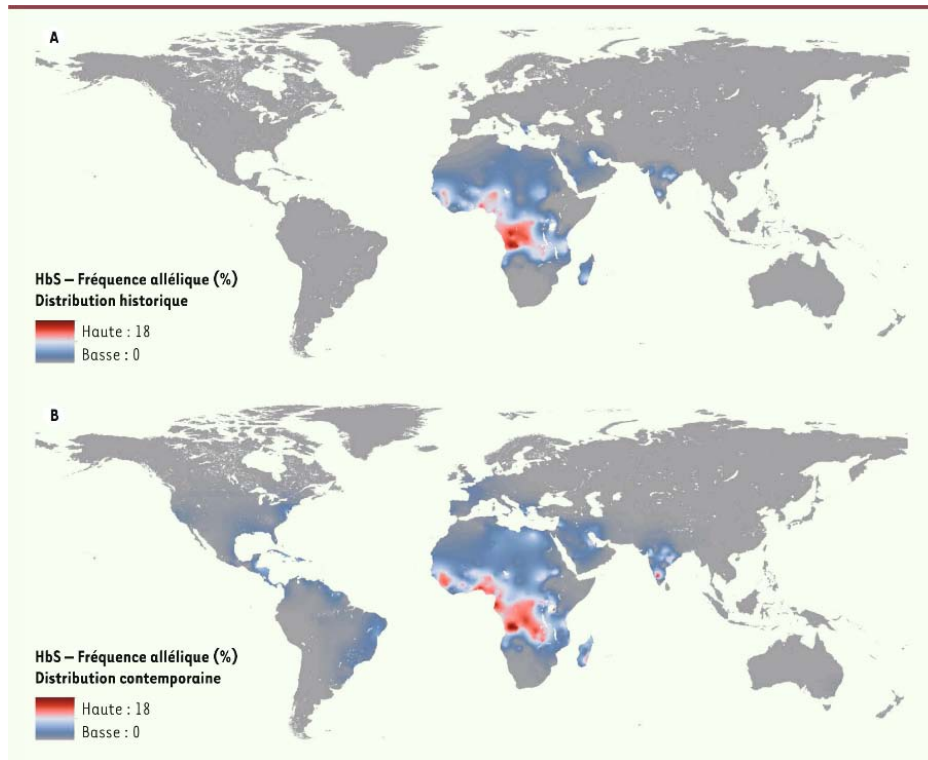


Figure 42 : Distribution historique et contemporaine de la drépanocytose(34) .

3.3. Répartition mondiale de l'hémoglobine C

L'hémoglobine C est principalement retrouvée en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, Ghana, Togo, Nigéria et Bénin), mais aussi chez les populations d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes(35).

L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) et le sud de l'Europe (Italie et Turquie) sont également touchés par l'hémoglobine C(36). Elle est occasionnellement rencontrée dans la péninsule arabe, au Proche-Orient, dans les Balkans, en Sicile . Les fréquences les plus élevées de cette affection génétique sont observées en zones impaludées de l'Afrique de l'Ouest(27) .

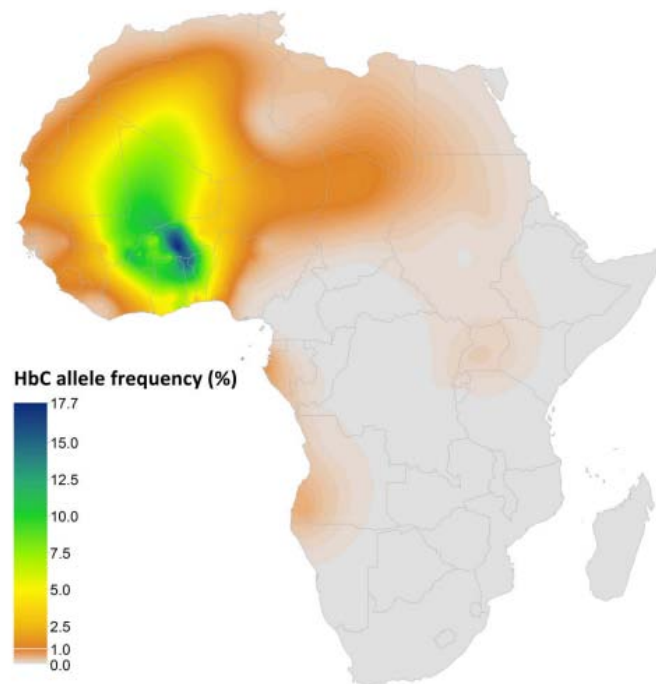


Figure 43 : Répartition de l'hémoglobine C dans l'Afrique(35) .

3.4. Répartition mondiale de la thalassémie

Les plus fortes densités de β -thalassémies sont décrites sur le pourtour méditerranéen Italie, Grèce (la fréquence du trait est de l'ordre de 8 % de la population), Afrique du Nord, Proche et Moyen-Orient sauf le Japon. En Afrique intertropicale, la fréquence varie de 1 à 5% selon les régions(30).

En France, 36,5 % des sujets originaires de pays à haut risque pour les β -thalassémies résident dans la région parisienne et 63,5 % en province(30) .

Les α -thalassémies ont une fréquence encore plus importante que les β -thalassémies en Afrique, en Asie et autour de la Méditerranée. En général, elles n'ont de conséquence clinique que dans les formes où trois ou quatre gènes α sont anormaux ou absents. La délétion des quatre gènes α concerne particulièrement les populations du Sud-Est asiatique(37) .

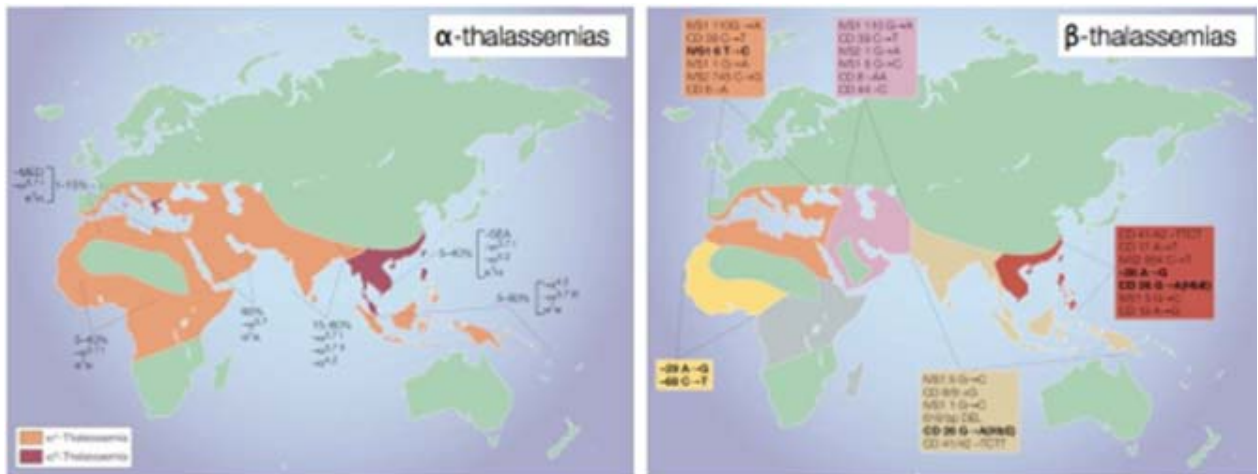


Figure 44 : La répartition mondiale des α -thalassémies et des β -thalassémies(37) .

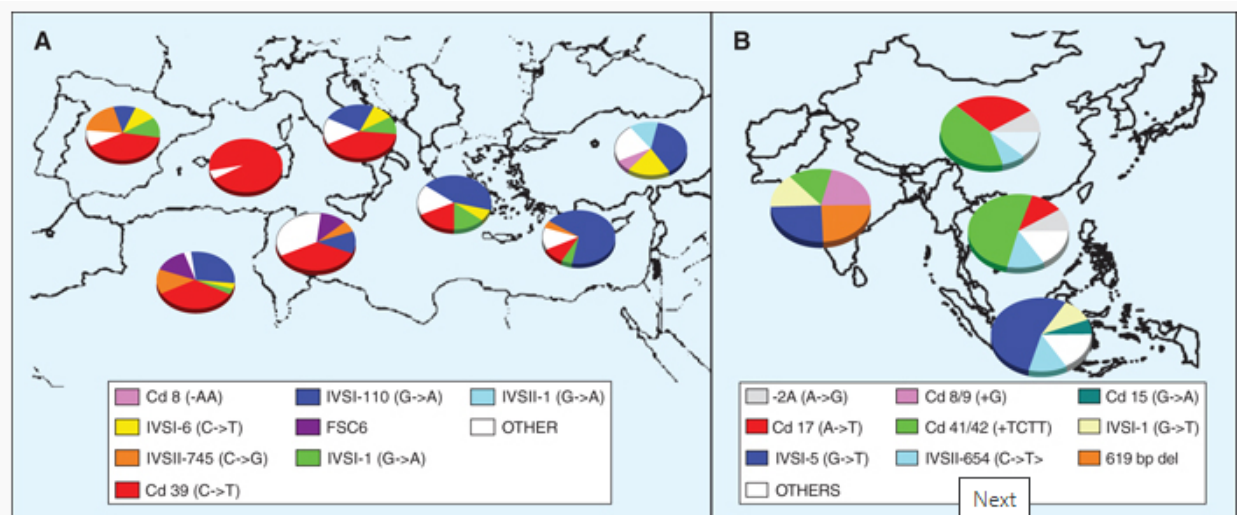


Figure 45 : Principales mutations β -thalassémiques dans le bassin méditerranéen(A) et en Asie Sud -Est(B)(38) .

4. Conduite à tenir devant une hémoglobinopathie

4.1. Clinique

a. Circonstance de découverte

Les situations faisant suspecter et entraînant la recherche d'une hémoglobinopathie sont variées(39,40). Le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques, comme des signes d'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, souffle cardiaque), de cyanose, de polyglobulie,

ou encore des signes d'hémolyse comme une splénomégalie ou un syndrome douloureux osseux ou abdominal. Les consultations prénatales chez la femme enceinte d'ethnie « à risque » (Afrique, bassin méditerranéen, Asie, Antilles) avec étude de l'hémoglobine également chez le conjoint si nécessaire.

Le dépistage systématique chez un nouveau-né d'ethnie dite « à risque », en France est obligatoire pour la recherche de la drépanocytose.

b. Approche clinique

b.1. Données anamnestiques

Devant toute suspicion d'hémoglobinopathies, toujours chercher l'origine ethnographique, le contexte familial (consanguinité, cas similaire), les données médicales (gestité, mort fœtale) et les données pathologiques (traitement cystostatique par l'hydroxyurée (hydréa®)). Il faut aussi préciser l'âge du malade au début de la symptomatologie.

b.2. Examen clinique

L'examen clinique doit être complet à la recherche de signes généraux, principalement le syndrome anémique associant une asthénie intense, une pâleur cutanéo-muqueuse généralisée, des palpitations, une dyspnée d'effort. Des signes de retentissement de l'anémie comme les troubles de phanères, les signes cardio-vasculaires et neuro-musculaires. Un syndrome hémolytique fait d'ictère, des urines foncées avec des selles décolorées, une organomégalie faite de splénomégalie et /ou hépatomégalie. Une évaluation du développement staturo-pondéral et du développement pubertaire est nécessaire un retard pondéral et/ou pubertaire peut masquer une hémoglobinopathie. L'examen ostéo-articulaire est fondamental à la recherche de douleur et de déformation osseuse. Toujours chercher des signes spécifiques du syndrome thalassémique à type d'aspect mongoloïde de la face (β^0 -thal), ulcère de jambe, douleur de l'hypochondre droit faisant évoquer des lithiases vésiculaires. Tandis que pour les syndromes drépanocytaires il faut chercher un syndrome thoracique douloureux, ulcère de jambe et les

signes de crises vaso-occlusives, responsable de complications graves d'ordre ophtalmologique (Une rétinopathie proliférative entraîne une cécité irréversible), neurologiques à type d'accidents vasculaires cérébraux , génito-urinaire dont l'urgence extrême est le priapisme(3,41) .



Figure 46: Hyperplasie des os plats de la face chez un enfant thalassémique(29) .



Figure 47 : Ulcère de jambe chez un drépanocytaire SS (42) .

4.2. Diagnostic biologique

Toujours commencer par un bilan diagnostique avec des données biologiques de base : un hémogramme à la recherche d'une anémie hypochrome microcytaire , avec étude de taux de réticulocytes pour déterminer le caractère régénératif de l'anémie .

Le dosage de ferritine pour l'élimination d'une carence martiale comme un diagnostic différentiel important. Les paramètres d'hémolyse comme les bilirubines libre et conjuguée, haptoglobine permettent d'appuyer le diagnostic des hémoglobinopathies .

Après et pour confirmation diagnostic, des techniques spécifiques d'exploration des hémoglobinopathies s'imposeront comme les techniques électrophorétiques et chromatographiques . Selon la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), la recherche d'une anomalie de l'Hb (acte 1120, B120) doit être faite par au moins une technique d'électrophorèse et de deux autres tests adaptés selon les besoins pour un résultat diagnostique d'orientation. La NABM précise qu'un commentaire et une conclusion accompagnent le compte-rendu(13). Parmi les 3 techniques utilisées, l'une doit être quantitative afin de pouvoir doser précisément les HbA2 et HbF. Seules la chromatographie liquide haute performance d'échange cationique (CLHP) et l'électrophorèse capillaire (ECAP) sont acceptables pour une quantification, permettent la séparation de nombreux mutants et sont entièrement automatisées . La CLHP d'échange cationique associée à une technique d'électrophorèse est une stratégie largement répandue.

4.3. Conduite à tenir pratique

a. Etude de l'hémoglobine

Un bilan comportant 3 techniques phénotypiques au moins, est considéré comme normal si aucun variant n'est mis en évidence et si des taux physiologiques d'HbA2 (2,0 à 3,4 %) et d'HbF (< 1 %) sont observés, de plus, la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) doit être supérieure ou égale à 27 pg. En effet, dans les anomalies qualitatives simples y a l'expression d'un variant X avec présence majoritaire de l'HbA aux états hétérozygotes, si l'expression du variant X est très basse chercher une carence martiale associée ou une α -thalassémie (figure 48) .

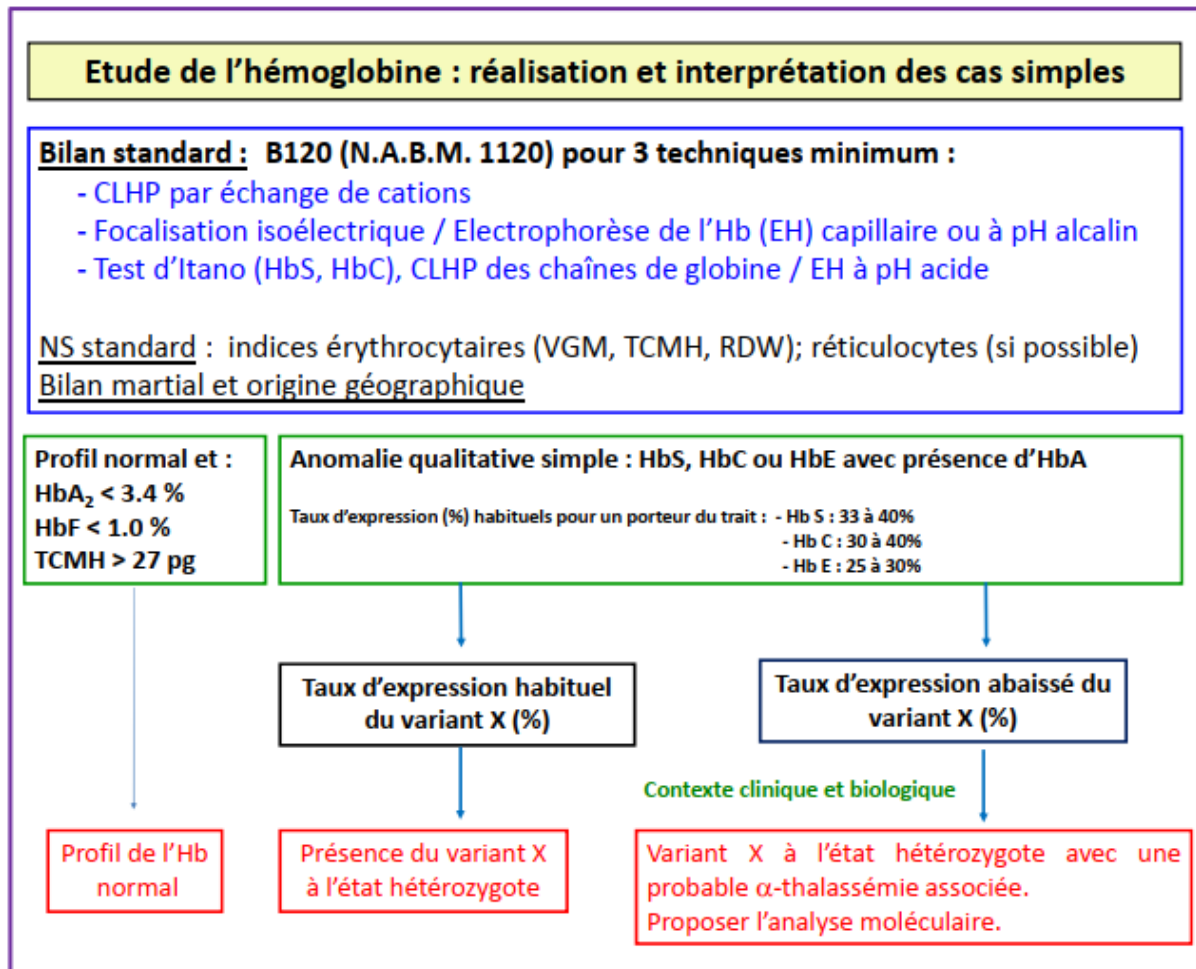


Figure 48: schéma décisionnel pour étude de l'hémoglobine(cas simples) (43) .

b. Anomalies quantitatives de l'HbA₂ (sans carence martiale).

Une hypochromie (TCMH < 27 pg), un taux d'HbA₂ inférieur à 3,4 % orientent vers un trait α -thalassémique, une $\delta\beta$ -thalassémie hétérozygote ou plus rarement vers des associations complexes de mutations thalassémiques ($\alpha + \beta$ ou $\alpha + \delta$). Seul le génotypage peut permettre le diagnostic différentiel entre ces trois types d'hémoglobinopathies. Tandis qu'une augmentation du taux d'HbA₂ (> 3,4 %) est généralement pathognomonique d'une β -thalassémie. On distingue alors deux cas en fonction du degré de l'anémie (figure 49) .

Si absence d'hypochromie (TCMH > 27 pg) dans ces conditions, et en dehors des causes acquises d'augmentation (trithérapie VIH, hyperthyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates), un taux d'HbA₂ supérieur à 3,4 % oriente vers une mutation β -thalassémique dite silencieuse

l'étude moléculaire et le conseil génétique sont important pour déterminer le type de mutation . Un taux d'HbA₂ inférieur à 2 % oriente vers un variant de la chaîne l'Hb ou vers une δ - thalassémie (figure 49).

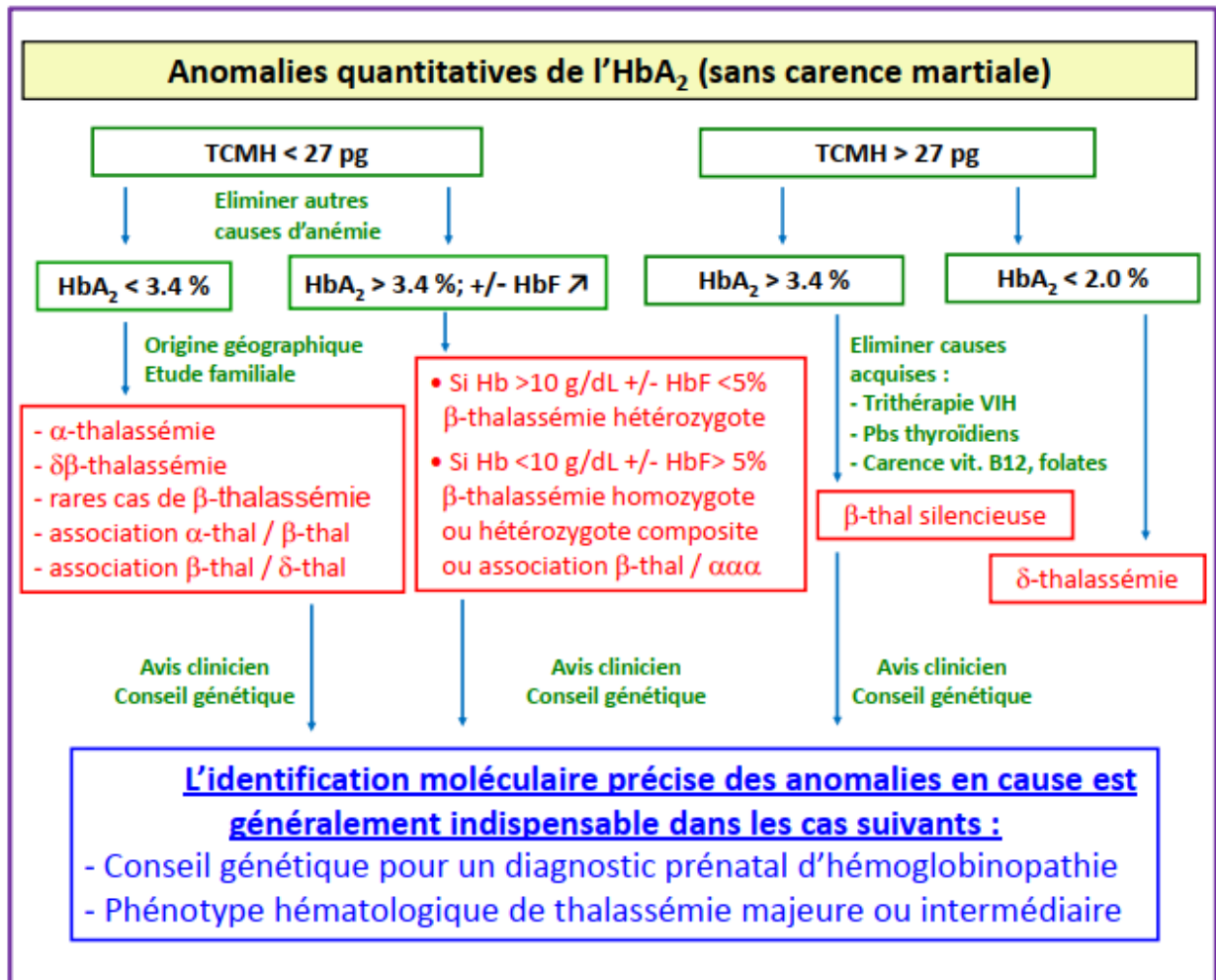


Figure 49: Conduite à tenir devant les anomalies quantitative de l'HbA₂ (43).

c. Anomalie quantitatives de l'HbF(âge supérieur à 2ans)

À partir de l'âge de 2 ans, le taux résiduel d'HbF est généralement inférieur à 1 %. des augmentations modérées (de 1 à 5 %) d'origine génétique peuvent cependant être observées physiologiquement chez certains individus. A l'heure actuelle, le génotypage des loci impliqués n'est pas accessible en pratique quotidienne, mais uniquement dans des protocoles de recherche clinique impliquant des patients drépanocytairesou β -thalassémiques.Des augmentations plus

significatives du taux d'HbF sont généralement pathognomoniques d'une $\delta\beta$ -thalassémie (HbF : 5–15 %) ou d'une PHHF délétionnelle (HbF : 15–35 %). Génotypiquement, ces deux affections sont extrêmement proches, puisqu'elles consistent toutes deux en une large délétion du cluster β -globine qui emporte en totalité les gènes δ et β de globine plus, éventuellement, le gène $A\gamma$ -globine. Cependant, leurs conséquences phénotypiques sont très différentes. Une $\delta\beta$ -thalassémie se comporte comme une mutation β^{+} -thalassémique ou β° -thalassémique (et induit donc une hypochromie), tandis qu'une PHHF délétionnelle, même à l'état homozygote, ne provoque ni hypochromie, ni anémie, en raison d'une synthèse très accrue d'HbF (figure 50).

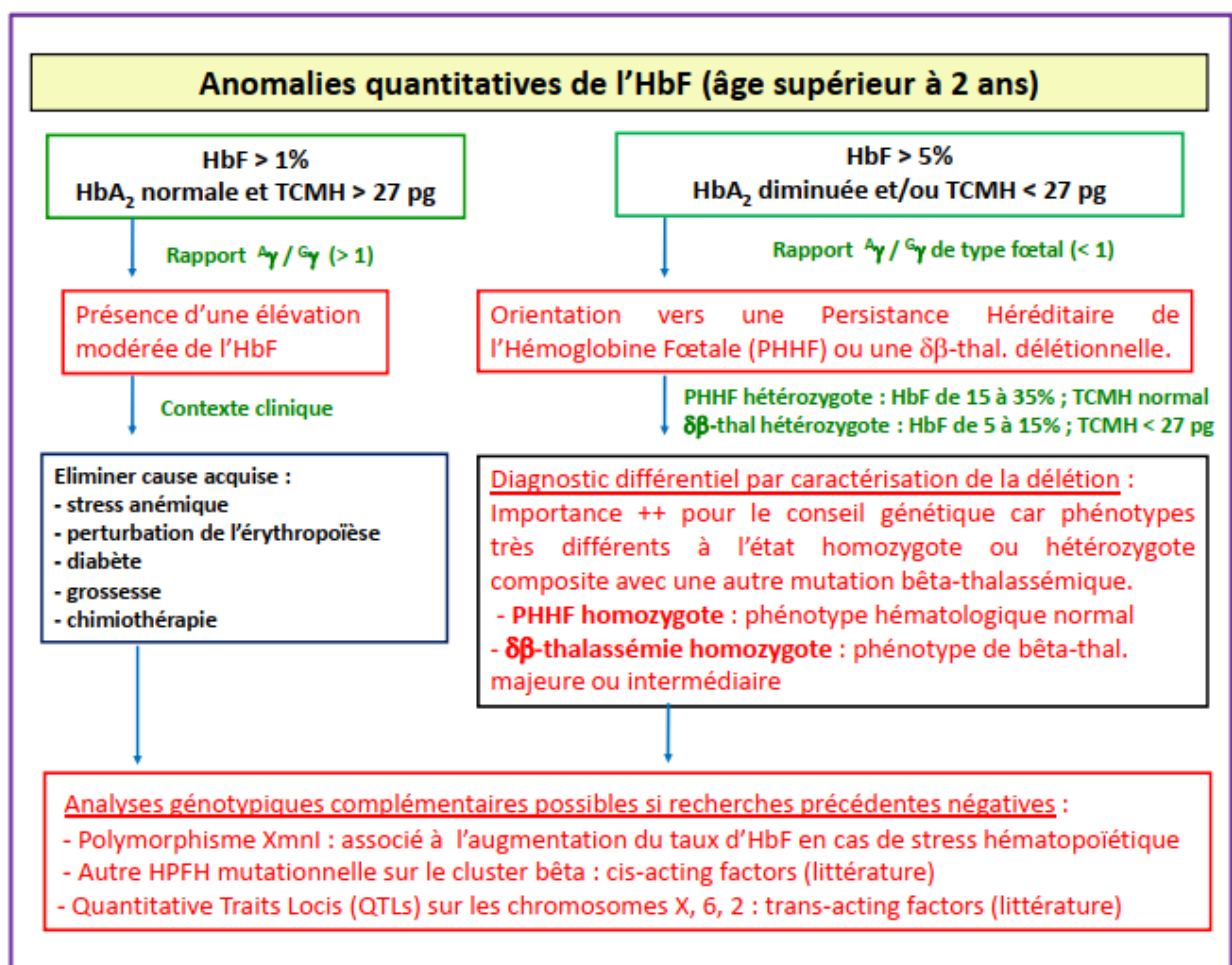


Figure 50 : Conduite à tenir devant une anomalie quantitative de l'hémoglobine F (43).

d. Anomalie qualitative complexe de l'hémoglobine

Les anomalies qualitatives complexes de l'hémoglobine concernent les variants de l'Hb combinés . À l'exception de quelques-uns (Hb Hope par exemple) qui peuvent être identifiés phénotypiquement, la plupart de ces variants β ou α -globine donnent un profil atypique. L'envoi à un laboratoire de référence est alors nécessaire afin de caractériser le variant par séquençage mais surtout pour permettre

l'interprétation clinique du résultat (variant ayant ou non des conséquences fonctionnelles). Celle-ci utilise la base de données HbVar et des tests spécialisés comme, par exemple, le test à l'isopropanol qui évalue la stabilité d'un variant de l'Hb(figure 51) .

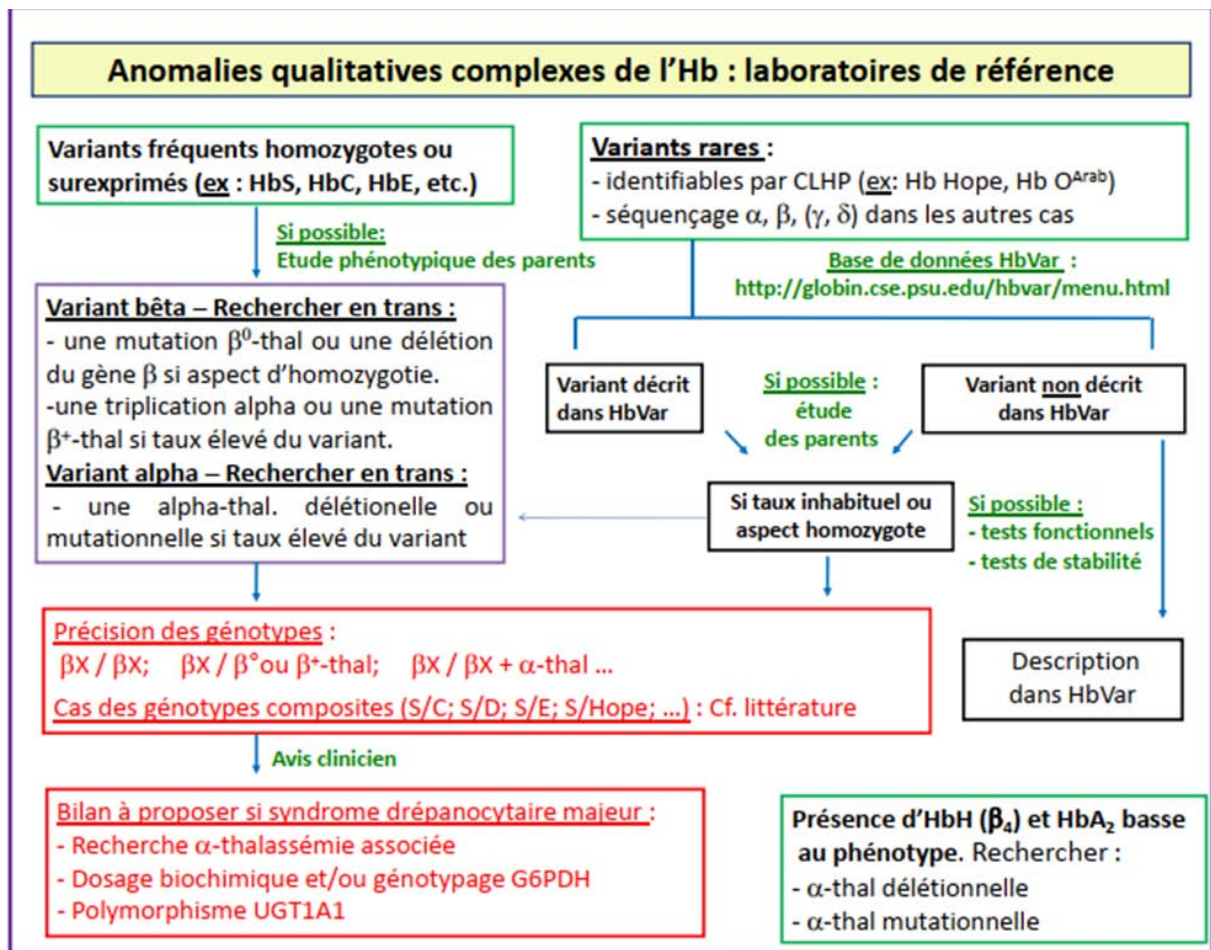


Figure 51:Conduite à tenir devant les anomalies qualitatives de l'hémoglobine (43) .

II. Discussion des résultats

1. Aspect épidémiologique

1.1. Nombre de cas

L'étude a concerné une population générale de 39 patients et une population purement hospitalière de 22 malades, présentant un tableau clinique nécessitant une prise en charge médicale en urgence, La plupart des patients ont été diagnostiqués avec une hémoglobinopathie homozygote ou hétérozygote composite (95.45%). Les autres patients qui ont été recrutés au niveau d'un cabinet médicale (17 malades) et qui ont été diagnostiqués au niveau de l'hôpital Hassan II avaient une hémoglobinopathie de type hétérozygote pour la plupart des cas (68%).

1.2. Diagnostic étiologique

La répartition des patients en fonction du diagnostic étiologique a montré dans notre étude une prédominance des anomalies qualitatives de l'Hb (53.9%) par rapport aux cas relevant des anomalies quantitatives (46.1%). Ce résultat s'accorde avec ceux retrouvés dans les études de Belhadi (44) , Ariyurek et al (45), Bellouch(46) et Dahmani et al(47) . En revanche , d'autres études ont montré une prédominance des anomalies quantitatives de l'Hb comme ceux de Bush et al(48), Shabbir et al (49), Laanait (50) .

Tableau XV: Répartition des cas d'hémoglobinopathies en fonction du diagnostic étiologique dans les séries de la littérature .

Auteurs	Pays	Anomalie qualitatives (%)	Anomalie quantitative (%)
Belhadi (44)2011 (n=50)	Algérie (Batna)	56	44
S. Y. Ariyurek et al (45) 2016 (n=1382)	Turquie	59.7	40
Bush et al(48) 2016 (n=175)	Inde	12.7	87.2
Shabbir et al (49) 2016 (n =935)	Pakistan	23.5	75.9
Dahmani et al(47) 2017(n=275)	Maroc (Kénitra)	95.2	4.72
Laanait (50) 2018 (n=84)	Maroc(Marrakech)	25	75
Bellouch(46) 2021 (n=640)	Maroc (Rabat)	78.6	21.4
Notre étude 2022 (n=39)	Maroc (Agadir)	53.9	46.1

1.3. Origine géographique

Notre série est hospitalière a inclus que la population du sud du Maroc, le nombre de cas est nettement bas par rapport aux régions du nord ce qui a été rapporté dans les études de Benkirane et al(41), Bellouch(46), Laanait (50), et Ou-kheda(51) .

1.4. Répartition selon le sexe

a. Thalassémie

La présente étude a montré une nette prédominance féminine, 80 % dans le groupe des thalassémies contre 20 % du sexe masculin soit un sexe-ratio H/F de 0.28. Ces résultat concordent avec les résultats de plusieurs études internationales dont une étude Italienne(52), et nationales (53,54). En revanche, une prédominance masculine a été retrouvée dans une étude tunisienne (55) et algérienne(56).

La transmission autosomique récessive de la thalassémie prédit une répartition égale entre les deux sexes, nous soulignons la contribution du mode de recrutement des malades et de l'effectif pour expliquer cette discordance entre les séries.

Tableau XVI:Résultats de la distribution des patients thalassémique selon le sexe dans la littérature.

Auteurs /Pays	Sexe -ratio
Bedjou et al (56), Alger 2017(n=31)	2.1
Maaloul et al(55),Tunisie 2017 (n=26)	1.9
Yaacouba (53) , Rabat 2015(n=73)	0.9
Conte et al(57) , Italie 2016 (n=182)	0.9
SOUIDI(54), Marrakech 2020 (n=61)	0.9
Notre étude 2022 , Agadir (n=17)	0.25

n= Nombre de cas inclus dans l'étude .

b. La drépanocytose

La présente étude a montré une prédominance féminine, avec un sex-ratio H/F de 1.5. Ce résultat concorde avec les résultats des études internationales brésilienne, kényane et sénégalaise(57-60-63)et nationaux d' EL Oumami(62) et Bellouch(46)(TaleauXVII).

Malgré que la drépanocytose est une affection héréditaire transmise selon le mode mendélien autosomique récessif et se fait indépendamment du sexe. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes(63). Cette discordance de résultats pourrait se justifier par le type de l'étude, le mode de recrutement et l'effectif qui sont différents d'une série à l'autre.

Tableau XVII : Résultats de la distribution des patients drépanocytaires selon le sexe dans la littérature.

Auteurs /pays	Sex-ratio
EL Oumami (62)/kénitra 2021(n=100)	1.5
SOAkodu et al (58)/Nigeria 2013(n=192)	1.04
S.Uyago et al (61)/kenya 2019 (n=128)	1.95
Doupa et al(64).Sénégal / 2017 (n=100)	1.17
Loureiro et Rozenfeld (59) /Brésil 2005 (n=9349)	1.01
Bellouch(46)/Rabat 2021(n=121)	1.17
Notre étude/Agadir 2022 (n=18)	1.5

n= Nombre de cas inclus dans l'étude .

c. L'hémoglobinoase C

Notre série a comporté un seul cas d'hémoglobinoase C homozygote C/C de sexe masculin et deux cas d'hémoglobinoase A/C, avec un sexe-ratio de 0.5. Notre nombre de cas est très insuffisant pour étudier la répartition de la maladie entre les deux sexe. Le mode de transmission de l'hémoglobinoase C prédit une répartition égale entre les deux sexes sauf qu'une série marocaine de Ouzzif et al(36) a montré une prédominance masculine contre une étude de l'Afrique noire faite à Abidjan(65) qui a montré une prédominance féminine avec un sexe-ratio à 0.75 .

1.5. Répartition selon l'âge

a. Thalassémie

La moyenne d'âge au moment du diagnostic des cas de thalassémie dans notre série a été de 10.4 ans. Elle a été plus basse dans la série tunisienne de Maaloul et al (55) et proche de la série Algérienne de Bedjou et al (56) et Marocaine de Souidi(54). Par contre la moyenne d'âge des patients au diagnostic a été beaucoup plus importante dans les études de Yaacouba au Maroc (53) et celle de Conte et al en Italie (57).

Tableau XVIII : Répartition des patients thalassémique selon l'âge au moment du diagnostic.

Auteurs	Pays	Age moyen
.Bedjou et al (56)2017(n=31)	Alger	9.2 ans
Maaloul et al (55) 2017 (n=26)	Tunisie	11 mois
Yaacouba (53) 2015(n=73)	Rabat	33.4 ans
Conte et al(57) 2016 (n=182)	Italie	30.21 ans
Souidi(54) 2020 (n=61)	Marrakech	10 ans
Notre étude 2022 (n=17)	Agadir	10.4 ans

n= Nombre de cas inclus dans l'étude .

b. la drépanocytose

18 cas de drépanocytose avec une moyenne d'âge de 6.75 ans, moyenne d'âge supérieure aux résultats des études de Akodu et al (58), Brown et al(66). Cependant, elle reste inférieure à celle retrouvée dans les séries de El Oumami (62), Loureiro et Rozenfeld (59). La

seule différence a concerné l'étude de Bellouch, qui a été réalisée au laboratoire et qui regroupe les patients homozygotes et hétérozygotes.

Tableau XIX: Répartition des patients drépanocytaire selon l'âge au moment du diagnostic.

Auteurs	Pays	Age moyen(ans)
El Oumami (62) 2021(n=100)	Kénitra	7.5
SO Akodu(58) 2013(n=192)	Lagos :Nigeria	2 .25
Brown et al(66) 2010 (n=475)	Ibdan	2
S.Bellouch(46)(n=121) 2021	Maroc :Rabat	40.2
Loureiro et rozenfeld (59) 2005 (n=9349)	Brésil	11
Notre étude 2022 (N=18)	Agadir	6.75

n= Nombre de cas inclus dans l'étude .

c. L'hémoglobinoase C

Dans notre série, un seul cas homozygote C/C/ avait l'âge de 22ans, alors que pour les deux cas hétérozygotes l'âge de découverte était précoce entre 06 et 12 ans(les cas concernés étaient découverts dans le cadre d'une enquête familiale), Par contre l'âge de découverte était beaucoup plus tardive dans la série de Ouzzif(36) et al avec une moyenne d'âge de 39.93 ± 19.48 ans. Une série sur population pédiatrique de l'Afrique noire de R Ayémou(65) a montré une moyenne d'âge de 10.74 ans la découverte de cette hémoglobinopathie est, en effet est souvent tardive (28).

2. Aspects cliniques

2.1. Antécédents

Dans notre série les antécédents ont été précisés pour 39 patients, chez qui la pâleur cutanéomuqueuse a représenté l'antécédent le plus fréquent (53.84 %). Par contre les antécédents de transfusion ont été retrouvés chez 13% des cas, et les antécédents d'hémolyse dans 5.12%. Ces résultats s'approchent de celles de la série de Fès où la pâleur a été présente au premier plan chez 75% des cas (67)et chez 59% dans l'étude de Laanait(50).La consanguinité

quant à elle a été confirmée chez 48.7% des patients de notre série, dont 17.9 % avec un mariage consanguin premier degré et 30.8% des cas issu d'un mariage consanguin 2 degré ce qui concordent avec les résultats de l'étude de Dahmani et al (47) à Kénitra et celle de Lahlou(67) à Fès, qui ont révélé respectivement des taux à 83.1% et 52.5% des cas .Nous notons également que seulement les familles de 28% des patients, soit 11 des cas, ont bénéficié d' une enquête familiale dont deux personnes diagnostiqués au cours de ce dépistage .

2.2. Manifestations cliniques

Le mode de présentation clinique général varie en fonction de la précocité du diagnostic, le type de l'hémoglobinopathie (hétérozygote ou homozygote) . Néanmoins, la pâleur semble occuper la première place dans la plupart des études citées dans la littérature.

a. La thalassémie

a.1. Thalassémie homozygote

Le tableau clinique de tous nos patients a montré une prédominance des cas présentant un syndrome anémique (100%) par rapport aux cas asymptomatiques. La splénomégalie était aussi fortement présente (90%), l'ictère dans 40% des cas, l'hépatomégalie et la douleur osseuse moins fréquente dans notre série. Ces résultats s'approchent de ceux de l'étude indienne de Balgir et al(68) , de Laghmami(69). Un retard staturo-pondéral était beaucoup plus présent dans la bêta-thalassémie dans sa forme homozygote, le retard pubertaire était moins fréquent chez ces malades. On note aussi le dysmorphisme faciale qui était présent dans 60% des cas de thalassémie homozygote , ces résultat concorde bien avec les résultats de la littérature de l'étude indienne de Balgir et al(68) , marocaine de R.Laghmami(69),et de Benkirane(41) ainsi que l'étude tunisienne de Romdhane et al (70) et pakistanaise d'Ansari et al (71) .

La β -thalassémie majeure , anciennement appelée maladie de Cooley, est la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, elle conduit au décès dans 90% des cas(46).En l'absence de transfusion, l'espérance de vie est inférieure à 20 ans (72).

a.2. Thalassémie hétérozygote

Les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants(73), étant donné que, le gène β non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes β pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale (74). Pourtant, le tableau clinique montre, exceptionnellement un syndrome anémique (45%), un ictère et une splénomégalie discrète dans moins de 20% des cas de notre série, ceci concorde avec les résultats de Benkirane et al (41)et laanait(50), chez qui 53% et 76% des malades respectivement avaient un syndrome anémique, contrairement aux résultats de l'étude indienne de Balgir et al, où peu de malades hétérozygotes étaient symptomatique .

a.3. α^0 -thalassémie hétérozygote

Notre série a comporté trois cas de α^0 -thalassémie hétérozygote dans le tableau clinique n'a pas révélé d'anomalie significative en dehors d'une anémie chez un seul malade ce qui concorde avec la particularité de α^0 -thalassémie qui reste une hémoglobinopathie silencieuse asymptomatique (15) .

b. La drépanocytose

a.1. Drépanocytose hétérozygote A/S

Dans notre série, les résultats ne s'éloignent pas des données de la littérature, parmi les 3 patients porteurs d'un trait drépanocytaire, seulement un (soit 33.33 %) a présenté un syndrome anémique léger associé à une splénomégalie tandis que les autres patients (66.66% des cas) ont été asymptomatiques sur le plan clinique. Selon la littérature, la grande majorité des patients hétérozygotes A/S est asymptomatique, comme dans notre étude. Le trait drépanocytaire ne s'associe que rarement à des manifestations cliniques. Cette population possède, en effet, suffisamment d'HbA pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné (3). Les complications de l'anémie drépanocytaire décrites chez les sujets porteurs du trait n'ont été rapportées que chez les sujets atteints d'autres pathologies sous-jacentes pouvant les expliquer.

a.2. Drépanocytose homozygote S/S

Dans notre série, le phénotype homozygote a été diagnostiqué chez douze malades, qui ont tous présenté un syndrome anémique marqué (100% des cas), nécessitant la transfusion au moins une fois. L'ictère cutané, résultat de l'hémolyse chronique, a été noté chez 8.5% des patients. L'hépatomégalie présente dans 58.3%, splénomégalie dans 33.33%. Plus de 80% des malades avaient un retard staturo-pondéral associé à un retard pubertaire.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature notamment l'étude de El Oumami(62) et Laanait(50), ainsi qu'avec une étude de Mabilia (75) portant sur les manifestations inaugurales de la drépanocytose au CHU de Brazzaville (Congo) qui a révélé une prédominance d'un syndrome anémique sévère ainsi qu'une autre étude indienne(76).

La drépanocytose homozygote se caractérise par une grande variabilité d'expression clinique, entre les différents individus, mais également pour un même individu, selon les périodes de sa vie (63). Cette pathologie reste asymptomatique jusqu'au 5^{ème} et 6^{ème} mois. Ceci est dû au taux élevé de l'HbF contenu dans les hématies. L'apparition des premières complications cliniques aiguës, notamment les crises vaso-occlusives, le Sd thoracique aigu et les complications infectieuses, s'observe vers l'âge de 6 ans, lorsque le taux d'HbF tend à rejoindre celui de l'adulte (77). Par ailleurs, la vie des patients drépanocytaires est marquée par une alternance de phases de stabilité et de phases de complications aiguës. Pendant les phases de stabilité, la symptomatologie est essentiellement en rapport avec l'anémie provoquée par l'hémolyse chronique(63).

a.3. Hétérozygote composite S/ β thalassémie

La drépanocytose composite S/ β thalassémie constitue une entité autonome qui se manifeste par un syndrome drépanocytaire majeur, avec un syndrome anémique et hémolytique quasi-permanent(10). Dans notre série, trois cas d'hétérozygote composite S/ β ont été diagnostiqués rejoignant le tableau clinique de la drépanocytose homozygote avec une prédominance d'un syndrome anémique(100%) associé à un ictère(100%) et une splénomégalie(33.33%). Ces résultats rejoignent les résultats de l'étude de Benkirane et al(41), et

celle de Oukheda(51)ainsi que l'étude de Jain et al sur 36 malades ayant une S/ β thalassémie, la majorité avait un syndrome drépanocytaire clinique sévère (78) .

c. Hémoglobinoses C (A/C et C/C)

Notre cohorte n'a comporté qu'un seul cas d'hémoglobinoses C/C dans le tableau clinique a associé la triade anémie, ictère et splénomégalie. Les individus homozygotes pour cette mutation (profil C/C) présentent généralement une anémie, légère à modérée en général bien compensée, associée à une fréquente splénomégalie. On observe parfois des vagues de douleurs abdominales et articulaires, et des atteintes rénales (10). Les homozygotes de la série de Chabi et al. (79) ne présentaient aucun symptôme douloureux à leur admission. L'anémie et la splénomégalie ont toutefois été notées, respectivement, chez 100% et 75% des homozygotes. Par contre l'étude d'Oukheda (51) a révélé moins de manifestations anémiques.

Tandis que sa forme hétérozygote A/C (2cas) n'avaient pas de particularité clinique. Ces résultats concordent avec les données de la littérature des études de Ilougabade(79)et Ouzzif et al(36).

3. Aspects biologiques

3.1. Hématologie

a. β -thalassémie homozygote

En général l'hémoграмme révèle une anémie profonde, inférieure à 7 g/dl, microcytaire [VGM] entre 60 et 65 fl.), hypochrome (teneur moyenne en hémoglobine inférieure à 26 pg). L'examen du frottis sanguin montre aussi une anisocytose, une poïkilocytose, des ponctuations basophiles fréquentes, une érythroblastose majeure(29).

Dans notre étude, les données biologiques des patients atteints de bêta-thalassémie homozygote concordent avec les données de la littérature et ont révélés une anémie à 7.7 dl'Hb, hypochrome (VGM à 77.5 fl.) et microcytaire (TCMH à 27.4 pg). L'étude du FS a révélé des

anomalies morphologiques des GR de types poikilocytoses hypochromies, microcytoses, polychromatophilie. Ceci a également été remarqué chez les sujets atteints d'une β -thalassémie homozygote et dans d'autres travaux notamment de Shabbir et al et Alaoui et al (49,79).

b. β -thalassémie hétérozygote

La β -thalassémie hétérozygote est caractérisée fréquemment par une pseudo polyglobulie (augmentation du nombre des GR sans augmentation de la masse globulaire), une microcytose, une hypochromie, le taux d'Hb est normal ou discrètement diminué (entre 10 et 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou un peu élevée. Le FS montre une anisocytose, une hypochromie et une poikilocytose (73). Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans la série de Shabbir et al(49), contrairement aux études de Bellouch(46)Alaoui et al(79),Laanait(80) (Tableau XVIII).

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

Auteur	Hb(g/dl)	VGM(fl)	TCMH(pg)	FS
Alaoui et al (80)2020	11.6±1.56	63.9±6.64	20.4±3.36	-
Shabbir et al (49) 2018	9.8±2.28	68.5±9.4	20.1±6.9	-
Laanait (81) 2018	11.5±1.2	67.9±6.91	22.6±3.7	Anisopoikilocytose, hématie en cible
Bellouch(46)	10.9±1.77	62.45±6.91	20.45±4.91	Microcytose, hypochromie
Notre étude	8.92±1.22	59.3±4.45	28.84±3.04	Microcytose, hypochromie, quelque hématie en cibles

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine ;n :nombre de cas.

c. α^0 -thalassémie hétérozygote

La thalassémie mineure avec absence de deux gènes : ($--/\alpha\alpha$) cliniquement silencieuse, se traduisant par un tableau hématologique de pseudo-polyglobulie modérée avec hypochromie et microcytose(81).

Chez nos malades une légère anémie Hb à 09 ± 0.3 , associée à une hypochromie (CCMH= 28.3 ± 0.6) et une microcytose VGM à 65.6 ± 5.7 . cela ne rejoint pas les résultats de Laghmich et al(82), et chez qui la valeur de l'Hb a été de 12.1 g/dl , VGM à 88.5 fl et TCMH à 29.5 pg . Cette différence peut être expliquée par une carence martiale associée méconnue.

d. Drépanocytose homozygote

12 malades ont été diagnostiqués avec une drépanocytose S/S, l'anémie a été profonde avec un taux moyen d'Hb à $6.8 \pm 1.94 \text{ g/dl}$. La drépanocytose homozygote a été caractérisée par une anémie hémolytique régénérative. Cette anémie est souvent normochrome normocytaire(83). Les homozygotes SS ont continuellement une hémolyse des GR même en dehors des crises. Ceci a été également révélé chez tous les patients drépanocytaires homozygotes colligés dans notre série et dans d'autres études notamment Doupa et al(64), Shabbir et al (49), et même les études nationales de Bellouch(46) et Laanait(50).

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

Auteur	Hb (g /dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Doupa et al(64) sénégal 2017	8.2 ± 1.4	83.2 ± 3.5	31.1 ± 4.1	-
Laanait (50) Marrakech/2018	9.3 ± 0.9	77.3 ± 8.1	27.6 ± 1.1	Cellules cibles Drépanocytes
Bellouch(46) Rabat/2021	8.56 ± 2.91	85.45 ± 23	30.14 ± 3.89	Drépanocytes Hématies cible
Notre étude Agadir/2022	6.8 ± 1.94	86.9 ± 11.6	29.3 ± 5	Hématies en Faucille

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine ;n :nombre de cas.

e. Drépanocytose hétérozygote

Dans sa forme hétérozygote, la drépanocytose A/S, montre généralement des caractéristiques hématologiques identiques à celles du sujet normal, tant en ce qui concerne le taux de l'Hb, le VGM et la TCMH. Ceci explique l'absence de symptomatologie chez ce groupe

étiologique et justifie ainsi l'appellation de porteurs sains(84). L'étude de frottis sanguin est le plus souvent sans anomalies, les drépanocytes n'apparaissent pas souvent de façon systématique. Parfois on peut noter la présence d'une aniso-poïkilocytose, d'une microcytose qui doit faire penser à une carence martiale ou à une α -thalassémie associée, une macrocytose, au contraire, doit suggérer une carence vitaminique notamment en acide folique ou en vitamine B12(63).

Dans notre étude l'hémogramme ne révélait pas d'anomalie significative ,Les résultats de notre étude s'accordent aux résultats d'une étude espagnole(85) et en arabie saoudite(86) ,et aux études locaux de Laanait(50) et Bellouch(46) (Tableau XXII).

Tableau XXII : Résultats des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygote dans la littérature.

Auteur	Hb (g /dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Velasco-Rodríguez et al(85)Espagne/2016	13,47±1,5	82,92±7,5	27,56±2,89	-
Dahmani et al(83)Kenitra/2017	12,1 ± 2,4	87,9±6,9	26,8 ± 3,2	Sans anomalie
Laanait (50)Marrakech/2018	12± 2,2	77,3 ±8,1	27,6± 1,1	Aniso-poïkilocytose
Mir et al (86)Arabie saoudite2020	13,99±1,8	78,65±9,4	24,59±2,65	-
Bellouch(46)Rabat/2021	13,03±1,9	82,16±6,8	27,76±2,54	Rares hématies en faucilles
Notre étude Agadir/2022	12,3±1,8	89,5±4,87	29,9± 1,76	-

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine.

f. S/ β thalassémie

Les anomalies hématologiques de la S/ β thalassémie sont les mêmes qu'une drépanocytose homozygote avec une anémie plus au moins profonde normochrome normocytaire. Au frottis sanguin on trouve une anisocytose, poïkilocytose, cellules cibles, drépanocytes, corps de Jolly(22). Ceci concorde avec nos résultats qui sont comme suit (Hb à 8.3±1.1, VGM=85 .2±5.5, TCMH=27.6±1.5, CCMH=34.1±0.7).ainsi qu'avec les résultats de Oukheda(51) ,El Oumami(62) et Balgir et al(68) .

g. Hémoglobinose C hétérozygote

Selon la littérature, chez les patients hétérozygotes A/C, l'hémoogramme ne révèle le plus souvent pas d'anomalie particulière de la numération formule sanguine, parfois il peut révéler une microcytose modérée (75 à 85fl) en rapport avec le phénomène de déshydratation (15). L'examen du frottis sanguins révèle une proportion importante d'hématies cibles.

Dans notre étude les paramètres hématologiques des deux malades qui présentaient une HbA/C a révélé une légère hypochromie et microcytose (VGM=72.5±3.53,TCMH=27.6±1.52) avec un taux d' Hb normale à 12.8±0.2). Ces résultats concordent avec plusieurs études (TableauXXIII), malgré que l'étude de Dahmani et al(83)et Sif et al(87) ont rapporté un profil d'anémie hypochrome microcytaire plus marquée.

Tableau XXIII: Comparaison des paramètres hématologiques chez les patients phénotypes A/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Frottis sanguin
Oukheda et al (51)Maroc 2013	13.5± 1,1	83.9 ± 1.4	28.3 ± 1.1	Hématies en cibles
Sif et al (87)Maroc 2013	9.5	65.4	21.08	Hématies en cibles
Dahmani et al (83)Maroc 2017	9.2 ± 3.1	63.4 ± 9.2	21.5 ± 3.4	Sans anomalie
Ouzzif et al (36) Rabat/2017	12.95±1.8	80.58±6.5	26.78±2.73	
Laanait(50) Marrakech 2018	11.3 ± 2.5	77.3 ± 6.1	26 ± 4.1	Hématies en cibles Schizocytes Microcytose
Notre étude Agadir 2022	12.8±0.2	72.5±3.53	27.6±1.52	-

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine .

h. Hémoglobinose C homozygote

Selon la littérature, chez les formes homozygotes, l'hémoogramme montre une discrète anémie hémolytique et une discrète microcytose. Le frottis peut montrer des globules rouges déformés par la présence de cristaux d'Hb C, des cellules cibles et des microsphérocytes(15) .

Dans notre série, un seul patient diagnostiqué C/C a présenté une anémie hémolytique modérée (Hb=10 g/dl), une microcytose avec (VGM=71fl) avec hypochromie (TCMH =26pg). Nos résultat s'accorde avec celle de Oukheda et al (51), et de Laanait(50) qui ont retrouvé une anémie modérée hypochrome microcytaire contrairement à la série de Ouzzif et al(36) où le taux d'Hb a été dans les normes la comparaison des résultats est présentée par le tableau XXIV .

Tableau XXIV: Comparaison des paramètres hématologiques chez les homozygotes C/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM(fl)	TCMH(pg)	Frottis sanguin
Oukheda et al(51) 2013 Rabat	10.2±1.15	79.2±1.60	29.3±2.18	Cellules cibles Aniso-poïkilocytes
Ouzzif et al (36) 2017 Rabat	12.36±1.49	78.3±7.5	26.28±4.3	
R.Laanait(50) 2018 Marrakech	10,4± 1.3	63.3± 6.3	21.6± 2.6	Cellules cibles Cristaux d'Hb C Microcytose
Notre étude Agadir 2022	10	71	26	-

Hb :hémoglobine ,VGM :volume globulaire moyen,TCMH :teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine ;n :nombre de cas.

3.2. Biochimie

a. Biochimie de la β -thalassémie homozygote

L'électrophorèse de l'Hb dans la β -thalassémie homozygote montre un pourcentage d'HbF variable (50 % à 98 %), Une Hb A absente en cas de β^0 - thalassémie. Un pourcentage d'Hb A₂ normal ou parfois élevé(24,29). Dans notre série l'HbA était faible 1.3 ±2.3%, l'HbA₂ à 2.6 ±1.95% et l'HbF qui était à 96.5±3.66. Ces résultats concordent avec celle de Benkirane et al(41) chez qui l'HbA est totalement absente dans la forme homozygote, pareil pour l'étude de hadj Khelil(88) . La moyenne de la ferritinémie est très élevée à 3724 ng/ml, en rapport avec des transfusions répétées. Le taux de LDH peu augmenté à 295.4 UI/L.

b. Biochimie de la β -thalassémie hétérozygote

L'électrophorèse de l'Hb chez les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote montre une augmentation du taux de l'HbA₂ (entre 3,8 et 5,5 % le plus souvent) et un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %) (72) . Dans notre série y a une élévation du taux de l'HbF avec une moyenne de 18.2%, ce qui fait suspecter une hétérozygotie $\delta\beta$ -thalassémie ou hétérozygotie PHHF, un complément d'étude sera nécessaire chez ces malades. Nos résultats étaient proche de la série de Shabbir et al(49) avec une moyenne de HbF à 15.5. contrairement aux résultats de Hadj khelil(88), Oukheda(51) et laanait(50), qui présentaient des résultats de l'HbF < 4% (Tableau XXV).

L'augmentation de l'HbA₂ peut être masquée en cas d'une carence en fer sévère. Ainsi, l'électrophorèse de l'Hb ne peut être interprétée que si les stocks martiaux sont normaux(29) . le taux de ferritinémie était normal chez nos malade. Le taux de LDH était à 412 U/L Cette constatation concorde globalement avec les données de la série de Hadj Khelil et al(89) qui ont rapporté une moyenne de 325 UI/L. Par contre la bilirubinémie totale était dans notre étude à 31 mg/L alors que la série tunisienne de Hadj Khelil et al(89), ont rapporté une moyenne de BL de 6 mg/l, chez les porteurs du trait bêta thalassémique de leur série.

Tableau XXV: Les profils électrophorétique des β -thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteurs	Pays	Hb A (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)
Hadj Khelil(82) 2001	Tunisie	94.4 ± 0.6	4.2 ± 0.7	1.4 ± 0,1
Shabbir et al (45) 2016	Pakistan	95 ± 2.8	4.6 ± 1.1	15.5 ± 13.1
Oukheda et al(63) 2013	Rabat	90.6 ± 1.2	6.3 ± 1.2	3.1 ± 0.5
R.Laanait (46) 2018	Marrakech	94 ± 1.2	5.2 ± 0.7	0.9 ± 0.3
Notre étude Agadir 2022	Agadir	76.8 ± 20	4.9 ± 1.6	18.2 ± 21

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂,HbF : hémoglobine F

c. α^0 -thalassémie hétérozygote

Notre série n'a comporté que trois malades avec α^0 -thalassémie hétérozygote et chez qui les fractions d'hémoglobine était tous dans les normes , ainsi que es autres paramètres biochimique , l'étude de Laghmich et al (90) montre une existence de l'Hb bart's avec un

pourcentage de 5.2% .L' α^0 -thalassémie hétérozygote est très peu décrite en littérature étant silencieuse cliniquement, des anomalies telle que la microcytose (VGM à 70 ± 5 fl),

l'hypochromie peuvent se présenter à l'hémogramme à l'âge adulte, avec un taux normal ou un peu bas d'hémoglobine A2 et un taux normal d'hémoglobine F .Le diagnostic peut être confirmé par l'étude de la synthèse des chaînes in vitro, ou par l'étude du génome en biologie moléculaire(29).

d. Drépanocytose homozygote

Le taux de ferritinémie dans notre série était de 1303 ng/ml en moyenne, cela peut être justifié par la dépendance transfusionnelle comme ça a été rapporté dans une étude au cameroun(91) portant sur l'évaluation de la ferritinémie chez les patients drépanocytaires polytransfusés (>2 TS depuis le diagnostic), a révélé une hyperferritinémie avec des valeurs de 242à 1240 ng/ml chez 46,3% des cas. Contrairement à la série d'Oukheda et al(51) ou la moyenne de ferritinémie chez 12 patients homozygotes pour l'hémoglobine S, a révélé une moyenne de 116.3 ± 11.5 ng/ml .

Pour le bilan d'hémolyse , la moyenne des lactates déshydrogénases (LDH) dosées chez les patients drépanocytaires homozygotes de notre série a été de 595.6UI, avoisine le chiffre de 633UI/L retrouvées dans l'étude de Laanait(50), augmentée par rapport aux chiffres habituels, elle témoigne du processus d'hémolyse chez ces patients et permet d'évaluer sa gravité.

L'électrophorèse de l'Hb révèle selon la littérature, une Hb S à un taux allant de 80 à 95% remplaçant l'HbA absente. L'HbF est toujours augmentée et son taux dépend des facteurs génétiques présents sur le cluster β (2-10 %). Ce dernier est important à mesurer chez les drépanocytaires homozygotes, dès qu'il dépasse 10 %, il inhibe partiellement la polymérisation et retarde la falciformation(13) .

Dans cette série le taux moyen d'hémoglobine S était de $87.62\% \pm 7,33$ concordant ainsi avec les données de la littérature, sauf que dans notre étude y a toujours présence de l'HbA à faible pourcentage contrairement aux reste des études(51,60,92). Cela peut être du au non

respect du délai de 3 mois après la transfusion pour effectuer une étude de l'hémoglobine. Une comparaison des fractions électrophorétique est élucidée dans le tableau suivant (Tableau XXVI) .

Tableau XXVI : Les profils électrophorétiques des drépanocytaires homozygotes dans les différentes séries.

Auteurs	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb S (%)
Doupa et al (60)2017	Sénégal	-	2.7 ±1.04	9.5 ±8.3	87.79 ±8.2
Oukheda et al (51)2013	Rabat	-	2.9 ±0.7	14.2 ±0.5	82.8 ±6.4
Dahmani et al(47) 2017	Kenitra	-	2 ±0.7	9.1 ±2.3	88.9 ±4.9
R .Laanait(50) 2017	Marrakech	-	2.3 ± 0,7	26.4 ± 14.6	70.9 ± 9.5
Notre étude 2022	Agadir	0.4±5.6	2.4±0.6	13.7±6.68	87.62±7.33

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂,HbF : hémoglobine F ,HbS :HémoglobineS

e. Drépanocytose hétérozygote

Dans notre étude, la ferritinémie a été normale chez des drépanocytaires hétérozygotes qui ont bénéficié de ce dosage, avec une moyenne de 200 ± 14 ng/ml .

Nos résultats rejoignent ceux de l'étude d'Oukheda et al(51)portée sur une population de 60 patients drépanocytaires hétérozygotes, qui a rapporté également des valeurs de ferritinémie normales, autour d'une moyenne de 112.6 ±9.30 ng/ml.

Le bilan d'hémolyse n'a été effectué chez aucun des trois malades drépanocytaires hétérozygotes dans notre série.

Le profil électrophorétique du sujet drépanocytaire hétérozygote, selon la littérature, objective une HbS à un taux d'expression d'environ 35-40 % en présence de l'HbA à un taux de 55- 60%, et l'HbA₂ qui avoisine les 2- 3%. Cette interprétation de l'hétérozygotie βA/ βS n'est valable qu'en absence de transfusion récente (< 3 mois)(13,40).

Nos résultats rejoignent les seuils déterminés dans la littérature, contrairement à l'étude de Laanait(50)et Shabbir et al (49)qui ont présenté un taux d'expression de l'HbS diminué (< 35%),cette diminution du taux de l'HbS pourrait s'expliquer par une carence martiale ou une alpha thalassémie associée(Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Les profils électrophorétiques des drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb S (%)
Shabbir et al(49) 2016	Pakistan	62.6 ± 10.1	1.8 ± 0.7	28,6	33,7 ± 8,9
Oukheda et al (51)2013	Rabat	55.6 ±0.4	3.1 ±0.4	0,4 ±0,1	40,9 ±0,7
Dahmani et al (47) 2017	Kenitra	61.7 ±5.2	2.5 ±0.6	-	35.8 ±1.3
R.Laanait (50) 2018	Marrakech	63.2 ± 2.3	2 .9 ± 4.9	-	33,8 ± 1,9
Notre étude 2022	Agadir	57.6 ±2.5	2.03±0.15	<2	40.36±2.5

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂,HbF : hémoglobine F ,HbS :HémoglobineS .

f. S/β thalassémie

Dans notre série, on a l'Hb A à 25.7 ± 2.2 , l'HbA : 3.8 ± 0.5 , HbF : 13.35 ± 9 , HbS : 58.1 ± 8.5 . Nos résultats concordent avec la série Benkirane et al (41) et diffèrent avec celle de hadj khelil(88) chez qui l'hbA était totalement absente .

Dans la β thalasso–drépanocytose, l'étude de l'hémoglobine décèle un fort pourcentage de fraction S associé à un certain pourcentage d'hémoglobine F et à une augmentation de l'hémoglobine A₂ et l'absence(β⁺thal) ou la présence (S /β⁺thal) d'hémoglobine A (10). Profil électrophorèse de la S /β⁺thal : Hb S (55–90 %) + Hb F (5–15 %) + Hb A₂ (4–6%), + Hb A (1–25 %) diffère de celui de la S /β⁺thal : Hb S (80–90 %) + Hb F (5–15 %) + Hb A₂ (4–6%)(10) .

La ferritinémie dans notre série en moyenne était à 2724ng/ml , ce taux élevé pourrait être justifié par la poly transfusion.

Le bilan d'hémolyse n'a comporté que le taux de LDH chez un seul malade qui était à 412 U/L élevé par rapport à la normale.

g. Hémoglobinose C hétérozygote

Dans notre série, les patients hétérozygote A/C ont présenté des concentrations plasmatiques en ferritine normales avec une moyenne de 102.5 ± 38 ng/ml . Des résultats proches ont été rapportés par Oukheda et al(51) à Rabat, avec une moyenne de 112.6 ± 9.3 ng/ml

Le bilan d'hémolyse d'hémolyse n'a été effectué chez aucun de nos malades .

Le profil électrophorétique, le taux d'expression de l'HbC à l'état hétérozygote est de l'ordre de 35 à 45 %. Cette interprétation n'est valable qu'en absence de transfusion récente (< 3 mois)., le taux d'expression de l'HbC est diminué en cas de carence martiale et/ou d'alpha-thalassémie mineure (13,73) .

Le taux moyen de l'Hb C chez les patients de notre série était de $43\% \pm 3$, u peu plus que l'étude de Oukheda et al(51) ainsi que Dahmani et al(47) qui ont trouvé,les taux d'Hb C respectivement à $37,4\% \pm 2,4$ et à $36,6\% \pm 2,3$ (TableauXXVIII).

Tableau XXVIII : Les profils électrophorétiques des hétérozygotes A/C dans les différentes séries.

Auteur	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb C (%)
Oukheda et al (51)Rabat / 2013	60.5 ± 0.2	1.04 ± 0.5	0.9 ± 0.7	37.4 ± 2.4
Dahmani et al (92)Kenitra / 2017	60 ± 2.5	3 ± 2.3	0.4 ± 0.8	36.6 ± 2.3
Ouzzif et al(36)Rabat /2017	61.57 ± 2.28	2.55 ± 1.19	0.629 ± 0.65	37.48 ± 2.40
R.Laanait(50)Marrakech/2018	62.4 ± 3.5	1.5 ± 2.3	0.9 ± 1.7	35.4 ± 4.3
Notre étude Agadir /2022	53.1 ± 1.34	3.2	<0.8	43 ± 3

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂,HbF : hémoglobine F ,HbC :HémoglobineC .

h. Hémoglobinose C homozygote

Chez notre patient homozygote C/C, le dosage de la ferritinémie n'a révélé aucune anomalie. Oukheda et al(51)ont trouvé des valeurs légèrement augmentées par rapport à nos résultats (116.3 ± 11.5 ng/ml).

Au bilan d'hémolyse dans notre série, la valeur de la LDH était à 273 UI/l. ce qui concorde avec les résultats de l'étude faite par Nagara et al(28), qui a trouvé que le patient homozygote avait une valeur normale de la LDH avec 273 UI/l, ce qui peut s'expliquer par l'état clinique de notre patient au moment de l'examen biologique .

Le dosage de la bilirubine libre, chez notre malade était augmentée à 30 mg/l, ce qui s'éloigne de résultat de l'étude réalisée par Nagara et al (28), en France, qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote était à 12.82 mg/l.

Le profil électrophorétique ,selon la littérature, chez les patients homozygotes, l'HbC représente plus de 90%, l'HbA est absente, tandis que les taux d'Hb A2 et F sont inférieurs à 3% (13).

Dans notre série, le taux de l'Hb C a été de 92.6 % celui de l'Hb F de 1.6%, tandis que l'HbA2 3.7% , l'HbA est absente . L'étude de Ouzzif et al (36) ainsi que Oukheda et al(51)à Rabat, ont trouvé des taux d'Hb C similaires à notre étude, par contre l'Hb A2 était présente avec une Hb F moins exprimée (0.7et 1,9 % respectivement) contrairement à l'étude de R.Laanait (50)ou les deux fractions d'Hb A et A₂ étaient absentes(Tableau XXIX) .

Tableau XXIX : Les profils électrophorétique des homozygotes C/C dans les différentes séries.

Auteurs	Pays	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Hb C (%)
Oukheda et al (51)2013	Rabat	-	2.5 ±0.50	1.9 ±0.10	95.6 ±4.60
Ouzzif et al (36) 2017	Rabat	-	2.3 ± 1.36	0.85 ± 0.07	95.60 ± 2.60
R.Laanait (50) 2018	Marrakech	-	-	3.5 ± 2.4	96.4 ± 2.4
Notre étude 2022	Agadir	-	3.7	1.6	92.6

HbA : hémoglobine A ,HbA₂ :hémoglobine A₂,HbF : hémoglobine F ,HbC :HémoglobineC.



CONCLUSION



Les hémoglobinopathies comptent parmi les maladies monogéniques les plus fréquentes dans le monde, avec une répartition géographique cosmopolite à cause du flux migratoire (7).

L'intérêt de l'étude des hémoglobinopathies au Maroc est de connaître leur épidémiologie afin de bien mener une politique de dépistage des porteurs sains et améliorer la prise en charge des patients symptomatiques. Le dépistage permet aux médecins de prodiguer un conseil génétique, pour éviter les formes homozygotes et hétérozygote composite souvent symptomatique avec une prise en charge lourde et chronique.

La présente étude a été l'occasion d'exploiter les données épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas d'hémoglobinopathies, majoritairement symptomatique, répertoriés sur une période de 07ans, au niveau du service d'hématologie du centre d'oncologie d'Agadir. Cette étude a dégagé aussi la nécessité de mener un dépistage systématique au niveau de la région de sous massa, surtout que tous les patients sont originaires de la région et du sud du Maroc.

La particularité de notre population est purement hospitalière avec plus de patients homozygotes (95.45% des malades suivis à l'hôpital(n=22)), contre 68% des patients hétérozygotes qui ont initialement consulté à l'hôpital puis suivis dans un cabinet libéral (n=17)). Comme le recommande la NABM, l'utilisation d'une seule technique de dépistage est à proscrire, et c'est l'utilisation de plusieurs tests qui peuvent améliorer la qualité du dépistage et leur efficacité.

Notre étude a des forces et des limites, c'est la première étude au niveau de la région de Souss Massa et du sud du Maroc, qui a permis de connaître le profil épidémiologique, clinique. Elle nous a permis d'analyser aussi l'attitude des médecins pour le diagnostic des hémoglobinopathies. Nos résultats concordent avec les données des études nationales et internationales. Des limites comme la petitesse de l'échantillon des patients à l'étude et principalement les dossiers cliniques incomplets. La majorité des malades recueillis n'ont pas effectué une enquête familiale, limitant ainsi le dépistage des cas hétérozygotes.

En fin, la mise en place d'un programme national de prévention et de prise en charge des HbP adapté à nos conditions socio-culturelles et économiques s'avère nécessaire. Ce programme devrait inclure l'éducation sanitaire, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique et le dépistage néonatal de ces anomalies. Il semble également essentiel de disposer d'un registre national de ces maladies.



RESUMES



Résumé

Introduction : Les hémoglobinopathies sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine comprenant des anomalies qualitatives et quantitatives. Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. L'objectif de ce travail est de reporter les données socio épidémiologiques, cliniques et biologiques des hémoglobinopathies au niveau de l'hôpital régional Hassan II d'Agadir au Maroc.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur l'ensemble des cas d'hémoglobinopathies (689 dossiers) du centre d'oncologie dans la région du sud du Maroc sur une période de 07 ans. Cette étude a été menée au sein du service d'hématologie et du centre de Consultation d'Hématologie au sein du centre Régional d'Oncologie sur une période de 07 ans.

Résultats : Nous avons colligé 39 cas (5.33%) d'hémoglobinopathies sur 689 dossiers exploités. Les patients provenaient des régions sud du Maroc avec prédominance de la région Souss-Massa (74,4%), le diagnostic a été effectué à tous les âges (quelque mois à 55ans). Il s'agit d'une population hospitalière, Les phénotypes obtenus ont été plus homozygotes (94.45 %). Les hémoglobinopathies se répartissent en thalassémies (46.1%) et hémoglobinoses (53.9%). Les paramètres cliniques, biologiques, ethniques et hématologiques sont indispensables pour une interprétation correcte des résultats. Il est important de noter que l'utilisation de trois techniques minimums doit être la règle pour le diagnostic des hémoglobinopathies.

Conclusion : Les résultats de cette étude s'accordent, dans la majorité des cas, avec les données de la littérature. Le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique et la mise en place d'un programme national de dépistage néonatal systématique sont à recommander.

Abstract

Introduction: Hemoglobinopathies are inherited disorders of hemoglobin that include both qualitative and quantitative abnormalities. They are among the most common genetic diseases in the world. The objective of this work is to report the socio-epidemiological, clinical and biological data of hemoglobinopathies at the Hassan II regional hospital in Agadir, Morocco.

Material and methods: This is a retrospective study of all cases of hemoglobinopathies (689 files) in the oncology center in the southern region of Morocco over a period of 7 years. This study was conducted in the hematology department and the hematology consultation center of the regional oncology center over a period of 7 years.

Results: We collected 39 cases (5.33%) of hemoglobinopathies out of 689 files exploited. The patients came from the southern regions of Morocco with a predominance of the Souss-Massa region (74.4%), the diagnosis was made at all ages (some months to 55 years). The phenotypes obtained were more homozygous (94.45%). The hemoglobinopathies were divided into thalassemia (46.1%) and hemoglobinosis (53.9%). Clinical, biological, ethnic and hematological parameters are essential for a correct interpretation of the results. It is important to note that the use of a minimum of three techniques should be the rule for the diagnosis of hemoglobinopathies.

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

ملخص

مقدمة : تعتبر أمراض الخضاب الدموي من الامراض الأكثر شيوعا في العالم ، حيث تنتشعب و تنفرع منها عدة أمراض تختلف من حيث التشوهات في الكم و الكيف التي تتسبب في أعراض سريرية مختلفة.الهدف من هذه الدراسة هو ، ويهدف هذا العمل إلى دراسة الملامح الوبائية والسريية والبيولوجية للحالات المشخصة والتي تم رصدها في مصلحة امراض الدم بالمستشفى الجهوي الحسن الثاني بأكادير

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي، تغطي جميع حالات اعتلال الهيموغلوبين (689 ملفاً) لمركز الأورام بالمنطقة الجنوبية من المغرب على مدى 7 سنوات. أجريت هذه الدراسة في قسم أمراض الدم ضمن مركز الأورام الجهوي بالمستشفى الحسن الثاني بأكادير

نوع الدراسة وهدفها: هذه الدراسة تصف بأثر رجعي 39 حالة من أمراض الخضاب الدموي المسجلة في مصلحة أمراض الدم بمركز الأنكولوجيا .

النتائج: تم رصد 39 حالة (5.33%) من اعتلالات الهيموغلوبين من أصل 689 ملفاً مستخدماً. جاء المرضى من المناطق الجنوبية للمغرب وتغلب عليها منطقة سوس ماسة (74.4%)، وتم التشخيص في جميع الأعمار (من بضعة أشهر إلى 55 سنة)، وكانت الأنماط الظاهرية التي تم الحصول عليها أكثر تماثل الزيجات (94.45%). تنقسم اعتلالات الهيموغلوبين إلى ثلاثيميا (46.1%) وداء هيموغلوبين اهمها مرض فقر الدم المنجلي (53.9%). تعتبر المعلمات السريية والبيولوجية والعرقية والدموية ضرورية للتفسير الصحيح للنتائج. من المهم ملاحظة أن استخدام ثلاث تقنيات على الأقل يجب أن يكون هو القاعدة لتشخيص اعتلالات الهيموغلوبين.

الخلاصة: تتفق نتائج هذه الدراسة، في معظم الحالات، مع البيانات الموجودة في الأدبيات. يوصى بفحص المرضى المحتملين، والاستشارة الوراثية، وإنشاء برنامج وطني لفحص الأطفال حديثي الولادة.



ANNEXES



III. Renseignements cliniques

- TA :
- T :
- Poids / taille(RSP):.....
- Asthénie:.....
- Pâleur:.....
- Ictère:.....
- Douleurs osseuses.....
- Dismorphie faciale :.....
- HPM..... SPM.....
- Examen ostéo-articulaire :
- Examen des OGE :
- Stade pubertaire(retard pubertaire) :
- Examen cardio-vasculaire :
- Examen pleuro pulmonaire :
- Examen de la cavité buccale:
- Examen des aires ganglionnaires :
- Examen neurologique :

IV. Données paracliniques:

1. Biologie:

1.1. Hémogramme

- Taux Hb VGM.....
- Hte TCMH..... CCMH
- Taux de réticulocytes
- Plaquettes
- Leucocytes.....
- Frottis sanguin.....
- Test de falciformation.....
- Notion de transfusion récente : Oui ? non

1.2. Bilan biochimique

a. Bilan hémolyse:

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

b. Résultats EP/Hb:

- Electrophorèse de l'Hb(EH) capillaire ou à pH alcalin /Focalisation isoélectrique
- EH à pH acide/Test d'Itano (HbS, HbC), CLHP des chaînes de globine
- CLHP par échange de cations

Hb A.....	Hb S.....	Hb X
Hb A2.....	Hb C	Hb F.....
Hb E	HbM.....	HbD.....

1.3. Analyses génotypiques complémentaires

1.4. Enquête familiale

.....

.....

.....

.....

.....

.....

V. Diagnostic étiologique :

- Thalassémie : ?
 - Type.....
 - Pathologie associée.....
- Drépanocytose:
 - Type
- Hémoglobinose : ?
 - Type.....
 - Pathologie associée.....



BIBLIOGRAPHIE



1. Wajcman H, Riou J. Globin chain analysis: An important tool in phenotype study of hemoglobin disorders. Clin Biochem. déc 2009;42(18):1802- 6.
2. Wajcman H, Préhu C, Bardakdjian-Michau J, Promé D, Riou J, Godart C, et al. ABNORMAL HEMOGLOBINS: LABORATORY METHODS. Hemoglobin. janv 2001;25(2):169- 81.
3. Masson E. La drépanocytose : une hémoglobinopathie tropicale qui devient cosmopolite [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/771331/figures/la-drepanocytosec-une-hemoglobinopathie-tropicale->
4. Agoumi NB, Sebar A. Les hémoglobinopathies au Maroc. Arch Pédiatrie. juill 2003;10(7):654- 5.
5. Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S, et al. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. Sci Rep. 2013;3:1671.
6. uk-HbC.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HbC.pdf>
7. Politis C, Richardson C, Yfantopoulos JG. Public knowledge of thalassemia in Greece and current concepts of the social status of the thalassaemic patients. Soc Sci Med 1982. 1991;32(1):59- 64.
8. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Ann Biol Clin (Paris). juill 2010;68(4):455- 64.
9. diagnostic d'hémoglobinopathie , annale de biologie. Ann Biol Clin (Paris). juill 2013;71(4):505- 8.
10. PIERRE A. Hémoglobinopathies médecine tropicale [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/>
11. 217-222 Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire (Oliver).pdf [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2011/71.3/217-222%20H%C3%A9moglobinopathies.%20Diagnostic%20au%20laboratoire%20\(Oliver\).pdf](https://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2011/71.3/217-222%20H%C3%A9moglobinopathies.%20Diagnostic%20au%20laboratoire%20(Oliver).pdf)
12. Baudin B. Les hémoglobines normales et pathologiques. Rev Francoph Lab. avr 2016;2016(481):27- 34.
13. Mario N, Sala N. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. Rev Francoph Lab. avr 2016;2016(481):35- 47.
14. Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Ann Biol Clin (Paris). 1 juill 2013;71(4):505- 8.
15. isabelle vinatier B. Recommandation pour la mise en oeuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. :28.
16. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie. sept 2005;2(3):145- 57.
17. dictionnaire. Globine : définition et explications. In: AquaPortail [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-8654-globine.html>
18. Forget BG, Hardison RC. The Normal Structure and Regulation of Human Globin Gene Clusters. In: Forget BG, Weatherall DJ, Higgs DR, Steinberg MH, éditeurs. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management [Internet]. 2^e éd. Cambridge: Cambridge University Press; 2009 [cité 18 juin 2022]. p.

- 46- 61. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/disorders-of-hemoglobin/normal-structure-and-regulation-of-human-globin-gene-clusters/E3202735D34D89371BC363F838C2F88C>
19. Kizzy-Clara BALTIDE. Implication de la voie adénosine/adénosine récepteur A2B dans les mécanismes physiopathologiques de deux manifestations drépanocytaires : l'hémolyse et le priapisme. 2016.
20. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie. sept 2005;2(3):145- 57.
21. Les hémoglobinopathies ;pdf [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0273F.pdf>
22. Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies - PDF Free Download [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/61118164-Complementarite-des-techniques-d-electrophorese-capillaire-et-de-clhp-dans-le-diagnostic-des-hemoglobinopathies.html>
23. Rio S. Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond). :206.
24. Masson E. Génétique des maladies de l'hémoglobine [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1051597/genetique-des-maladies-de-l-hemoglobine>
25. Masson E. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37192/bases-moleculaires-et-physiopathologiques-des-mala>
26. Marion RAVELOJAONA. Analyse histologique des répercussions musculaires structurales, énergétiques et microvasculaires chez des hommes et des femmes drépanocytaires [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01172228/document>
27. Nicole COUPRIE. Les Hémoglobinopathies - [Internet]. 2001 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/42457163-Les-hemoglobinopathies.html>
28. Masson E. L'hémoglobinose C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/227360/lhemoglobinosc-homozygote-a-propos-dun-cas-de-dec>
29. Masson E. Syndromes thalassémiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/163671/syndromes-thalassemiques>
30. Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère. thalassémie , médecine tropicale. 2022.
31. Couque N, Trawinski E, Elion J. Génétique des maladies de l'hémoglobine. Rev Francoph Lab. avr 2016;2016(481):49- 60.
32. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arzteblatt Int. août 2011;108(31- 32):532- 40.
33. Fattoum S. Evolution of Hemoglobinopathy Prevention in Africa: Results, Problems and Prospect. Mediterr J Hematol Infect Dis. 10 nov 2009;1(1):e2009005.

34. Piel FB. Distribution géographique de la drépanocytose en 2010. *médecine/sciences*. nov 2013;29(11):965- 7.
35. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa - PMC [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628164/>
36. Ouzzif et al. Hemoglobinosis C in Morocco: A report of 111 cas [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85047325901&origin=inward&txGid=88bf7e8bd82cc6c0e1e20d90aa8b4210>
37. Weatherall DJ. Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet*. avr 2001;2(4):245- 55.
38. Joly P, Pondarre C, Badens C. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2014;72(6):639- 68.
39. hémoglobinopathies .pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0273F.pdf>
40. Diagnostic d'une hémoglobinopathie - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/12986645-Diagnostic-d-une-hemoglobinopathie.html>
41. Benkirane S, Aghrouch M, Masrar A, Agoumi NB. Les β-thalassémies : Etude de cas. :6.
42. Ndiaye M, Niang SO, Diop A, Diallo M, Diaz K, Ly F, et al. Ulcères de jambe au cours de la drépanocytose : étude rétrospective de 40 cas. *Ann Dermatol Vénérologie*. févr 2016;143(2):103- 7.
43. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Ann Biol Clin (Paris)*. juill 2010;68(4):455- 64.
44. BELHADI KAMILIA. Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://eprints.univ-batna2.dz/544/>
45. Yuzbasioglu Ariyurek S, Yildiz SM, Yalin AE, Guzelgul F, Aksoy K. Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces. *Hemoglobin*. 3 mai 2016;40(3):168- 72.
46. soumaya Bellouch. Exploration d'une cohorte de 640 cas d'hémoglobinopathies colligées au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de RabaT : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques [Internet]. 2021. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/18776>
47. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude autour du cas index: étude transversale descriptive. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2017 [cité 25 avr 2022];27. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/150/full/>
48. Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A, Jariwala P, Rathod H. Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): A pilot study. *JMS - J Med Soc*. 20 mai 2016;30:111- 5.
49. Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T, et al. Type and frequency of hemoglobinopathies, diagnosed in the area of Karachi, in Pakistan. *Schumacher U, éditeur. Cogent Med*. 31 déc 2016;3(1):1188875.

50. LAANAIT R. Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital Avicenne [Doctorat en médecine]. MARRAKECH: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE CADI AYYAD; 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma> › 2018 › these113-18
51. Ou-Kheda N. Les hémoglobinopathies : Contribution du laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV à l'étude épidémiologique, clinique et biologique des cas répertoriés sur une période de 12 années. [Internet] [Thesis]. 2013 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1087>
52. Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, et al. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population. *Hematol Amst Neth*. août 2016;21(7):415- 24.
53. Yacouba Issaka R. La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)- Rabat [Internet] [Thesis]. 2015 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14846>
54. souidi H. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la thalassémie dans la région du sud du Maroc [Internet]. 2024apr. J.-C. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma> › annee-htm › these220-20
55. Maaloul I, Laaroussi O, Jedidi I, Sfaïhi L, Kmiha S, Kamoun T, et al. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas. *Transfus Clin Biol*. févr 2018;25(1):14- 8.
56. Bedjou F (Encadreur), Bourkeb Y, Kahlat H. Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia. juin 2017 [cité 31 mai 2022]; Disponible sur: <http://172.17.1.105:8080/xmlui/handle/123456789/4568>
57. Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, et al. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population. *Hematology*. 8 août 2016;21(7):415- 24.
58. Akodu F, Diaku-Akinwumi IN, Njokanma OF. AGE AT DIAGNOSIS OF SICKLE CELL ANAEMIA IN LAGOS, NIGERIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2 janv 2013;5(1):e2013001.
59. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública*. déc 2005;39(6):943- 9.
60. Doupa D, Djite M, Gueye PM, Seck M, Faye BF, Seck SM, et al. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *Int J Biol Chem Sci*. 19 déc 2017;11(4):1706- 15.
61. Uyoga S, Macharia AW, Mochamah G, Ndila CM, Nyutu G, Makale J, et al. The epidemiology of sickle cell disease in children recruited in infancy in Kilifi, Kenya: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. oct 2019;7(10):e1458- 66.
62. El Oumami I. DREPANOCYTOSE :ETAT DES LIEUX AU CHP DE KENITRA. 2021 [cité 1 juin 2022]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18561>
63. Masson E. Drépanocytose de l'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1225078/drepanocytose-de-l-adulte>

64. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar | International Journal of Biological and Chemical Sciences [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/ijbcs/article/view/164097>
65. R AYÉMOU et al RA. EVALUATION DE LA FREQUENCE DE L'HEMOGLOBINOSE C DANS UNE POPULATION INFANTILE EN ZONE URBAINE AFRICAINE : CAS DU QUARTIER LOCODJRO. Evaluation of the frequency of hemoglobin C in child population in urban Africa: the cas of district Locodjro. 2013; Disponible sur: http://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_193.pdf
66. Brown BJ, Akinkunmi BF, Fatunde OJ. Age at diagnosis of sickle cell disease in a developing country. Afr J Med Med Sci. sept 2010;39(3):221- 5.
67. Lahlou S. Profil epidemio clinique, biologique, therapeutique et evolutif de la thalassemie chez l'enfant. Thèse Doctorat Médecine, Fes ;2016, - Recherche Google [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Lahlou+S.+Profil+epidemio+clinique%2C+biologique%2C+therapeutique+et+evolutif+de+la+thalassemie+chez+l%E2%80%99enfant.+Th%C3%A8se+Doctorat+M%C3%A9decine%2C+Fes+%3B2016%2C&rlz=1C1SQJL_frMA925MA926&oq=Lahlou+S.+Profil+epidemio+clinique%2C+biologique%2C+therapeutique+et+evolutif+de+la+thalassemie+chez+l%E2%80%99enfant.+Th%C3%A8se+Doctorat+M%C3%A9decine%2C+Fes+%3B2016%2C&aqs=chrome..69i57.1823j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
68. Balgir RS, Mishra RK, Murmu B. Clinical and Hematological Profile of Hemoglobinopathies in Two Tribal Communities of Sundargarh District in Orissa, India. Int J Hum Genet. déc 2003;3(4):209- 16.
69. LAGHMAMI R. Les thalassémies en région de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma › annee-htm › these39-18>
70. Romdhane H, Amara H, Abdelkefi S, Souyeh N, Chakroun T, Jarrey I, et al. Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de β -thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas. Transfus Clin Biol. déc 2014;21(6):309- 13.
71. Ansari S, Rashid N, Hanifa A, Siddiqui S, Kaleem B, Naz A, et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: Are we there yet? J Clin Lab Anal. 17 sept 2018;33(1):e22647.
72. Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassémias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. Ann Biol Clin (Paris). déc 2014;72(6):639- 68.
73. de Montalembert M. Syndromes thalassémiques. EMC - Hématologie. janv 2008;3(2):1- 9.
74. Eleftheriou - 2003 - About thalassaemia.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/AboutThalassaemia_French.pdf
75. Les manifestations inaugurales de la drépanocytose au CHU de Brazzaville (Congo) Early Manifestations of Sickle cell disease at the University Hospital of Brazzaville [Internet]. Annales africaines de médecine. 2011 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://anafrimed.net/les-manifestations-inaugurales-de-la-drepanocytose-au-chu-de-brazzaville-congo-early-manifestations-of-sickle-cell-disease-at-the-university-hospital-of-brazzaville/>
76. Jain D, Mohanty D. Clinical manifestations of sickle cell disease in India: misconceptions and reality. Curr Opin Hematol. mai 2018;25(3):171- 6.

77. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med.* 8 févr 2007;356(6):642- 3.
78. Jain D, Warthe V, Dayama P, Sarate D, Colah R, Mehta P, et al. Sickle Cell Disease in Central India: A Potentially Severe Syndrome. *Indian J Pediatr.* oct 2016;83(10):1071- 6.
79. Chabi llougade T. Hémoglobinose C : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) - Rabat [Internet] [Thesis]. 2014 [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14563>
80. Alaoui FZ, Laghmich A, Nourouti NG, Barakat A, Mechita MB. Pattern of Hemoglobinopathies: A Cross-sectional Study in North of Morocco [Internet]. In Review; 2020 sept [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-62915/v1>
81. Professeur Pierre Aubry Bernard Alex Gaüzère. Thalassémies. 11 avr 2022; Disponible sur: www.medecinotropicale.com
82. Laghmich A, Alaoui Ismaili FZ, Barakat A, Ghailani Nourouti N, Khattab M, Bennani Mechita M. Alpha-Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum. *BioMed Res Int.* 13 mars 2019;2019:1- 7.
83. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote: à propos de 87 patients. *Pan Afr Med J [Internet].* 2016 [cité 1 juin 2022];25. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/240/full/>
84. Masson E. La drépanocytose en France [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1051598/la-drepanocytose-en-france>
85. Velasco-Rodríguez D, Alonso-Domínguez JM, González-Fernández FA, Muriel A, Abalo L, Sopeña M, et al. Laboratory parameters provided by Advia 2120 analyser identify structural haemoglobinopathy carriers and discriminate between Hb S trait and Hb C trait. *J Clin Pathol.* oct 2016;69(10):912- 20.
86. Mir SA, Alshehri BM, Alaidarous M, Banawas SS, Dukhyil AAAB, Alturki MK. Prevalence of Hemoglobinopathies (β-Thalassemia and Sickle Cell Trait) in the Adult Population of Al Majma'ah, Saudi Arabia. *Hemoglobin.* janv 2020;44(1):47- 50.
87. Sif I. Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire : expérience d'un laboratoire d'analyses médicales privé. [Internet] [Thesis]. 2013 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1509>
88. Haj Khelil A, Laradi S, Miled A, Omar Tadmouri G, Ben Chibani J, Perrin P. Clinical and molecular aspects of haemoglobinopathies in Tunisia. *Clin Chim Acta.* 1 févr 2004;340(1):127- 37.
89. Masson E. Paramètres biochimiques chez les -thalassémiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/12272/article/parametres-biochimiques-chez-les-thalassemiques>
90. Laghmich A, Alaoui Ismaili FZ, Barakat A, Ghailani Nourouti N, Khattab M, Bennani Mechita M. Alpha-Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum. *BioMed Res Int.* 13 mars 2019;2019:1- 7.
91. Oloume EM. EVALUATION DE LA FERRITINEMIE CHEZ LE DREPANOCYTAIRE POLYTRANSFUSE A L'HOPITAL CENTRAL DE YAOUNDE. undefined [Internet]. 2013 [cité 26 juin 2022]; Disponible sur:

<https://www.semanticscholar.org/paper/EVALUATION-DE-LA-FERRITINEMIE-CHEZ-LE-POLYTRANSFUSE-Oloume/67059cc8f920697b1eedab647e1a230da0a51ec8>

92. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index. Pan Afr Med J. 29 juin 2017;27:150.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في ارتقادها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دراسة امراض الخضاب الدموي بمصلحة امراض الدم بقسم امراض الأورام بأكادير

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/07/07

من طرف

السيدة لمياء منصوري

المزداة في 1996/07/27 بتزنييت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض الهيموغلوبين - علم الأوبئة - سوس ماسة - جنوب المغرب - مرض فقر الدم المنجلي -
الثلاسيميا - الهيموجلوبين الكهربائي - التنميط الجيني.

اللجنة

الرئيس

م. شكور

السيد

أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية

المشرف

ع. المعطاوي

السيد

أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية

ن. داودي

السيدة

أستاذة مبرزة في الميكروبيولوجيا

ح. قاصف

السيد

أستاذ في طب الامراض الداخلية

الحكام