

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SETIF 1



FACULTE DE MEDECINE

Département de Médecine

THESE

POUR L'OBTENTION DU

Doctorat En Sciences Médicales.

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETIF**

Présentée par :

Docteur ABBASSEN Nabila

Maitre-assistante en Hémobiologie et Transfusion Sanguine

Soutenue le 16/12/2021 devant le Jury :

Président:

Professeur LAOUAMRI Slimane

Faculté de médecine de Sétif

Directeur :

Professeur DAHMANE Malika

Faculté de médecine d'Alger

Examineurs :

Professeur HARIECHE Farida

Faculté de médecine d'Alger

Professeur DJABI Farida

Faculté de médecine de Sétif

Professeur BOUMARAF Habiba

Faculté de médecine de Constantine

Professeur ADJIRI Djamila

Faculté de médecine de Sétif

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Je Remercie Dieu, le tout-puissant pour m'avoir donné la force, la volonté et patience durant toutes mes années d'études

J'exprime ma profonde gratitude

A Madame le Professeur Dahmane Malika

Qui m'a fait l'honneur d'avoir veillé et dirigé ce travail Je vous remercie pour votre aide, vos bons conseils, votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur LAOUAMRI Slimane

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Veuillez accepter ma gratitude sincère.

A Madame le Professeur HARIECHE Farida

Vous avez accepté d'être membre de mon jury.

Veuillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur DJABI Farida

Vous avez accepté d'être membre de mon jury.

Veuillez croire en ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur BOUMARAF Habiba

Vous avez accepté d'être membre de mon jury.

Veuillez croire en ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur ADJIRI Djamilia

Vous avez accepté d'être membre de mon jury.

Veuillez croire en ma profonde gratitude.

Aux Directeurs Généraux

*Chargée des Secteurs Sanitaires de la Commune de Sétif et extra-
Commune de Sétif.*

*Par votre disponibilité et vos encouragements, vous m'avez permis de
mener à bien ce travail. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis
et appris.*

*Au Professeur Touabti -A Pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce
travail avec disponibilité et générosité.*

Remerciements

A Madame ZOULAÏD WASSILA Pour m'avoir aidée dans la réalisation de ce travail avec disponibilité et générosité.

A Monsieur BELHANI HANI Pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail avec disponibilité et générosité.

Aux Docteurs Pédiatres Pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail avec disponibilité et générosité.

A Monsieur le Directeur de la Santé et de la Population.

A Monsieur le Directeur du CHU de Sétif.

Aux personnels du Laboratoire Central du CHU de Sétif.

A la Direction de la Planification et de l'Aménagement du Territoire de la wilaya de Sétif

Merci pour votre aide

DEDICACES

Je dédie cette thèse à mon défunt père Amar Abbassen qui m'a toujours encouragé à aller si loin dans mes études. Il m'a inculqué le goût du travail, de la rigueur et de l'ambition.

Parce que tu m'avais toujours soutenu, même au plus fort moment de ta Vie, j'ai voulu mener ce travail à terme pour que tu sois fier de moi.

Merci papa, et repose en paix.

*A LA MEMOIRE DE MON PERE ABBASSEN AMAR, De MA MERE CHEURFI DJAMILA ET De MON MARI BELLILITA LAKHDAR
QUE DIEU VOUS ACCORDE SA MISECORDE*

*A MA FILLE BELLOUCHE SAFIA ET MA PETITE FILLE MIRAL
MALIKA*

A Ma SŒUR Habiba et son mari lalaoui Ahmed leur fille khadidja et leur fils Hichem, son épouse loubna et leur fils Yahia

ET A TOUTE LA FAMILLE

• Table des matières

1. Introduction et Objectes	02
2. Revues de la littérature.....	05
2.1. Définition des hémoglobinopathies.....	06
2.2.L'hémoglobine.....	06
2.2.1. Définition.....	06
2.2.2. Structure.....	07
2.2.3. Fonction.....	11
2.2.4. Ontogénèse des différents gènes hémoglobines.....	14
2.2.5. Génétique et biosynthèse.....	18
2.2.6. Catabolisme.....	25
2.3. Les hémoglobinopathies.....	29
2.3.1. Classification.....	29
2.3.2. Anomalies de structures de l'hémoglobine.....	31
2.3.2.1. Hémoglobinose S.....	31
2.3.2.2.Hémoglobinose C.....	47
2.3.2.3. L'hémoglobinose E.....	49
2.3.2.4.Associations des hétérozygoties composites.....	52
2.3.2.5.Hémoglobines anormales rares.....	57
2.3.2.6. Autres anomalies.....	59
2.3.3. Anomalies de synthèses de l'hémoglobine.....	64
2.3.3.1. Béta thalassémies.....	67
2.3.3.2.Les apparentés aux Beta-thalassémies.....	76
2.3.3.3. Alpha thalassémie.....	80
2.3.4. Méthodes d'études des hémoglobinopathies.....	91
2.3.4.1. Les données biologiques d'orientation.....	91
2.3.4.2.La technique d'étude de séparation.....	92
2.3.4.3.Les techniques d'études non séparatives.....	96
2.3.4.4.Autres tests.....	101
3. Méthodes.....	114
3.1. Matériel et méthodes.....	115
3.1.1. Matériel Humain.....	115
3.1.2. Matériel biologique.....	116

3.1.2.1. Echantillons biologiques.....	114
3.1.2.2. Conditions de prélèvement.....	117
3.1.3. Matériel non biologiques	117
3.2. Méthodes.....	118
3.2.1. Protocole et caractéristique de l'étude.....	120
3.2.2. Méthodes analytiques.....	122
3.2.2.1. Etude hématologique : Numération formule sanguine.....	122
3.2.2.2. Frottis sanguin.....	127
3.2.2.3. Numération des réticulocytes.....	130
3.2.3. Tests spécifiques.....	131
3.2.3.1. Test de Coombs direct.....	131
3.2.3.2. Le bilan de l'hémolyse.....	131
3.2.3.2.1. Dosage de la bilirubine libre.....	132
3.2.3.2.2. Dosage de LDH	133
3.2.3.2.3. Ferritine.....	133
3.2.4. Méthodes séparative	135
3.2.4.1. Electrophorèse Capillarys 2	135
3.2.5. Tests complémentaires.....	143
3.2.5.1. Test de falciformation.....	143
3.2.5.2. Dosage de l'hémoglobine foetale.....	146
3.2.6. Techniques statistiques employées	146
4. Résultats.....	148
4.1. Résultats de la population d'étude	148
4.1.1. Résultats Epidémiologiques.....	148
➤ Répartition de la population par secteur	148
➤ Répartition selon le lieu de naissance	149
➤ Répartition selon l'âge et le sexe de la population étudié	150
4.1.2. Résultats de l'interrogatoire et l'examen clinique de l'échantillon	151
4.1.3. Résultats de l'héмограмme de l'échantillon	153
4.1.4. Résultats du test de Coombs direct	161
4.1.5. Résultats du bilan biochimique	161
4.1.6. Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine	164
4.1.6.1. Anomalies quantitatives de l'hémoglobine	165
4.1.6.2. Anomalies qualitatives de l'hémoglobine	165
4.1.6.3. Association de deux types d'anomalies.....	166

4.1.6.4. Résultats du test de falciformation	167
4.2. Résultats des hémoglobinopathies de notre échantillon	167
4.2.1. Caractéristiques épidémiologiques des hémoglobinopathies	167
4.2.1.1. Répartition des hémoglobinopathies par secteur.....	167
4.2.1.2. Répartition des hémoglobinopathies selon l'âge	169
4.2.1.3. Répartition des hémoglobinopathies selon le sexe.....	169
4.2.2. Groupes de thalassémies	170
4.2.2.1. - Résultats épidémiologiques.....	170
➤ Répartition selon le phénotype	170
➤ Répartition selon l'âge	170
➤ Répartition selon le sexe	171
4.2.2.2. Caractéristiques clinico-biologiques	172
❖ Groupes des β thalassémies hétérozygotes.....	172
➤ Résultats de l'interrogatoire	172
➤ Résultats de l'examen clinique	172
➤ Résultats de l'hémogramme	172
❖ β Thalassémie hétérozygote (mineure)	173
❖ Béta thalassémie homozygote	173
❖ α thalassémie	173
➤ L'électrophorèse de l'hémoglobine	175
❖ Béta thalassémie hétérozygote	175
❖ Béta thalassémie homozygote	177
❖ Alpha thalassémie	178
➤ Résultats du bilan biochimique	179
❖ Béta thalassémie hétérozygote	179
❖ Béta thalassémie homozygote.....	181
❖ Alpha thalassémie	182
4.2.3. Les hémoglobinoses	182
4.2.3.1. Groupes des hémoglobino-se C.....	182
➤ Répartition selon le phénotype	182
➤ Répartition selon l'âge	182
➤ Répartition selon le sexe	183
➤ Caractéristiques clinico-biologiques	183
➤ Résultats de l'hémogramme	183
➤ Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine	185

➤ Résultats du bilan biochimique	187
4.2.3.2. Groupes des hémoglobinoses S.....	188
➤ Caractéristiques clinico-biologiques	189
➤ Résultats de l'hémogramme	189
➤ Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine	190
➤ Résultats du bilan biochimique	191
4.2.4. Groupes de composites	192
4.2.5. Autres pathologies que l'anomalie de l'hémoglobine	196
4.2.5.1. Les anomalies avec une hémoglobine fœtale élevée	196
4.2.5.1.1. Delta-béta thalassémie et Persistance de l'Hb F.....	197
4.2.5.1.2. L'hémoglobine fœtale acquise	200
4.2.6. Analyse des anémies et des microcytoses	203
4.2.6.1. Analyse des anémies	203
4.2.6.2. Analyse des microcytoses	206
4.2.7. Enquête familiale	206
4.2.7.1. Les résultats de l'enquête familiale	207
4.2.8. Le conseil génétique chez des familles présentant une hémoglobinopathie.....	225
5. DISCUSSION.....	227
5.1. Résultats épidémiologiques.....	228
5.1.1. L'âge et le sexe de l'échantillon.....	233
5.1.2. L'origine géographique.....	234
5.1.3. Répartition des hémoglobinopathies.....	235
5.1.4. Aspects cliniques.....	236
5.1.5. En fonction des diagnostics étiologiques.....	236
5.1.5.1. Les béta thalassémies hétérozygotes.....	236
5.1.5.2. Hémoglobinoses C.....	238
5.1.5.3. Drépanocytoses.....	240
5.1.6. Aspects biologiques.....	241
5.1.6.1. Les béta thalassémies.....	242
5.1.6.2. Les hémoglobinoses C.....	244
5.1.6.3. Drépanocytoses.....	247
5.1.6.4. Formes doubles hétérozygote (composite).....	248
Perspectives.....	251
REFERENCES.....	254

***ANNEXES**

- **Questionnaire**

- **1^{er} Algorithme : Procédure à tenir devant un pic surnuméraire de type hémoglobine S**

- **2^{em} Algorithme : Procédure à tenir devant une fraction surnuméraire non hémoglobine S**

- **3^{em} Algorithme : Procédure : tenir devant l'absence de l'hémoglobine A avec la présence d'une ou de deux hémoglobine anormale**

LISTE DES ABREVIATIONS.

ADN : Acide désoxyribonucléique
AHC: Anémie hémolytique constitutionnelle
ALA: Acide delta- amino- lévulinique
 α° : Chaîne de globine α absente
 $\alpha+$: Chaîne de globine α synthétisée en quantité réduite
ARN: Acide ribonucléique
ARNm: Acide ribonucléique messenger
 β° : Chaîne de globine β absente
 $\beta+$: Chaîne de globine β synthétisée en quantité réduit
BP : Binding Protein
CAA: Codon glutamine
CCMH: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CLHP : Chromatographie liquide à haute performance
CHU : Centre Hospitalo-universitaire
CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine
C°: Degré Celsius
CO : Monoxyde de Carbone
DGKC : Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
D A : Dinars algérien
DSP : Direction de la Santé et de la Population
G/l : Gramme par litre
GR : Globule rouge
Gln : Glutamine
G6PD : Glucose -6- Déshydrogénase
Glu ; Glutamate
HGP : Hémoglobinopathie
EDTA: Ethylène diamine Tétracétique
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine

Hb A: Hémoglobine normale A
HbA2: Hémoglobine normale A2
Hb C: Hémoglobine C
Hb C Spr: L'Hémoglobinose Constant Spring
Hb E: Hémoglobine E
Hb F: Hémoglobine fœtal
Hb S: Hémoglobine S
Hte: Hématocrite
Hb X : Hémoglobine mutée (par exemple Hémoglobine S
IEF : Isoélectrofocalisation
KD : Kilodalton
IFCC: International Federation of Clinical Chemistry
INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale.
LCR : Locus Control Region.
Leu: Leucine
Lys : Lysine
LDH : Lactate déshydrogénase
Mst II : Enzyme de restriction
nm : Nanomètre
NO: Monoxyde d'azote
NFS : numération formule sanguine
OMS : Organisation Mondiale de Santé ONU : Organisation Nationale d'Union
O₂ : Dioxyde
PCR : Polymerase Chain Réaction
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PO₂: Pression d'oxygène
Pg : Picogramme
PM : Poids moléculaire
PHHF : La Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale
PS: phosphatidylsérine
Pro: Proline
RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
S.F.B.C : Société Française de Biologie Clinique

SDM : syndromes drépanocytaires majeurs

SSCC: Scandinavian Society of Clinical Chemistry

TK : Test de Kleihauer

TCMH: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

UAA: Codon stops.

UGT1 : Glucuronosyl transférase 1

UGT1: UDP glucuronosyl transférase 1

UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

Val: Valine

VGM: Volume globulaire moyenne ou MCV : Mean corpuscular volume

δ : Chaîne de globine Delta

γ : Chaîne de globine Gamma

ξ : Chaîne de globine zêta

μ l: Microlitre

2, 3 -BPG: 2, 3-bisphosphoglycérate

2, 3,- DPG : diphosphoglycérate

Listes des figures

Figure 01 : Schéma de l'hémoglobine.....	07
Figure 02 : Molécule de l'hème	08
Figure 03 : Structure primaire de la globine.....	09
Figure 04 : Structure secondaire de la globine et les hélices de la chaîne de globine.....	09
Figure 05 : Structure quaternaire de la globine.....	11
Figure 06 : Hémoglobine oxygénée la forme T et R.....	12
Figure 07 : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.....	12
Figure 08: Le locus des gènes de l'alpha-globine.....	14
Figure 09 : Le locus des gènes de la bêta-globine.....	15
Figure 10 : Synthèse de diverses globines aux cours de l'ontogenèse.....	16
Figure 11 : Les polymorphismes du locus de la bêta-globine.....	20
Figure 12 : Structure et Organisation des deux familles de gènes globines.....	20
Figure 13 : Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16.....	21
Figure 14 : Synthèse de la chaîne polypeptique de la globine.....	23
Figure 15 : Localisation cellulaire de la synthèse de l'hème.....	25
Figure 16 : Schéma du catabolisme de l'hémoglobine de l'hémolyse extra- tissulaire.....	26
Figure 17 : Topographie des mutations sur le tétramère de globine.....	29
Figure 18 : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies.....	30
Figure 19 : Répartition géographique des naissances présentant une forme grave HGP.....	30
Figure 20 : Répartition géographique mondiale de la drépanocytose.....	33
Figure 21 : Mode de transmission de la drépanocytose.....	34
Figure 22 : Anomalies chromosomiques de la drépanocytose.....	35
Figure 23 : Les différents types de mutations de l'Hb en l'Afrique et Arabe_Indien.....	36
Figure 24 : Aspect des globules rouges drépanocytaires sur le frottis sanguin.....	36
Figure 25 : Variation du GR normal et le GR faucille.....	37
Figure 26 : Schéma physio pathologique de la drépanocytose.....	38
Figure 27 : La polymérisation de l'hémoglobine S.....	39
Figure 28 : La vaso-occlusion.....	39
Figure 29 : Le syndrome pied-main de la forme homozygote de la drépanocytose	40
Figure 30 : Tracé électrophorétique d'une drépanocytose homozygote.....	42
Figure 31 : Tracé électrophorétique d'une drépanocytose hétérozygote.....	43
Figure 32 : Tracé électrophorétique d'une Composite S/β thalassémie.....	47
Figure 33 : Tracé électrophorétique d'une double composite S/C.....	47

Figure 34 : Répartition géographique des Hémoglobines E et C.....	53
Figure 35 : Les anomalies moléculaires de l'hémoglobine E.....	54
Figure 36 : Répartition géographique des principales hémoglobines anormales.....	57
Figure 37 : Ceinture thalassémique.....	63
Figure 38 : Mutation responsable des β - thalassémies.....	67
Figure 39 : Résultats des mécanismes moléculaires des β - thalassémies.....	67
Figure 40 : Physiopathologie de l'anémie de Cooley.....	69
Figure 41 : Tracé d'un β^+ Thalassémie Mineur.....	72
Figure 42 : Tracé d'une Persistance de l'hémoglobine fœtale.....	77
Figure 43 : Délétion des gènes alpha globine.....	80
Figure 44 : Résultats des mécanismes moléculaires des α - thalassémies.....	81
Figure 45 : Tracé électrophorétique d'un α thalassémie suspecte.....	84
Figure 46 : Electrophorèse sur acétate à pH alcalin	90
Figure 47 : Electrophorèse sur acétate à pH acide sur agar:	91
Figure 48 : Isoélectrofocalisation en gel d'agarose	92
Figure 49 : les différentes anomalies des globules rouges	96
Figure 50 : Test de falciformation d'Emmel	99
Figure 51 ; Aspect des Corps de Heinz	100
Figure 52 : Test de Kleihauer	100
Figure 53 : Schéma de la démarche diagnostique d'une bande anormale au niveau de l'Hb S	104
Figure 54 : Démarche diagnostic devant une microcytose et une hypochromie.....	107
Figure 55 : Schéma d'instrument d'électrophorèse Capillaire.....	114
Figure 56 : Capillarys 2(Sebia).....	114
Figure 57 : Profil électrophorétique du sang normal chez un adulte et chez un bébé de 3mois...	118
Figure 58 : profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb C et sang avec variant Hb S.....	119
Figure 59 : Profil d'un tracé pathologique de β^0 thalassémique.....	119
Figure 60 :profil électrophorétique d'un sang de bébé avec Hb Bart's et d'un sang Hb H.....	120
Figure 61 : Comptage et mesure du volume d'une suspension cellulaire.....	123
Figure 62 : Des enfants et les préleveurs sur un lieu de dépistage.....	126
Figure 63 : Etapes de confection du frottis sanguin.....	127
Figure 64 : Anomalies de formes et d'inclusion des GR malades.....	129
Figure 65 : Taux de réticulocytes régénératif (supérieur à 120 G/l.....	130
Figure 66 : La falciformation des GR contenant l' Hb S.....	131
Figure 67 : Illustration du principe Immunoturbidimétrique pour le dosage de la ferritine.....	140
Figure 68 : Carte géographique de la wilaya de Sétif.....	142

Figure 69 : Carte sanitaire de la commune de Sétif.....	143
Figure 70 : Répartition de différentes hémoglobinopathies dans notre étude.....	170
Figure 71 : Répartition de différentes hémoglobinopathies récentes.....	171
Figure 72 : Répartition de différentes hémoglobinopathies par secteur.....	171
Figure 73 : Répartition des sujets atteints d'hémoglobinopathies selon l'âge.....	172
Figure 74 : Répartition des nourrissons et enfants présentant une thalassémie.....	172
Figure 75 : Répartition des cas d' hémoglobinoses C selon le génome.....	173
Figure 76 : Répartition des cas présentant d' hémoglobinoses C selon le génome et l'âge.....	173
Figure 77 : Répartition des cas drépanocytaires selon le génome et selon l'âge et le sexe.....	174
Figure 78 : Répartition de l'échantillon selon le sexe.....	174
Figure 79 : Distribution des différents phénotypes en fonction le sexe.....	175
Figure 80: Répartition des cas selon l'origine géographique.....	176
Figure 81 : Antécédents et circonstances de découverte.....	177
Figure 82 : Répartitions des manifestations cliniques selon les groupes étiologiques.....	178
Figure 83 : Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine.....	178
Figure 84 : Les différents aspects des frottis sanguins chez les cas présentant une HGP.....	180
Figure 85 : Tracé d'un profil d'un β thal mineur et intermédiaire.....	185
Figure 86 : Le profil électrophorétique de la fillette présentant l'alpha thalassémie.....	186
Figure 87 : Tracé d'un profil d'une hémoglobinoase C homozygote, hétérozygote et composite.....	189
Figure 88 : Tracé d'un profil d'une drépanocytose hétérozygote et composite A/S- β thalassémie.....	192
Figure 89 : Répartition de différentes anomalies de l'Hb de notre échantillon.....	192
Figure 90 : Profil électrophorétique avec un taux d'Hb F augmenté.....	193
Figure 91 : Répartition de Hb F chez les enfants selon l'âge.....	194
Figure 92 : Répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence de l'anémie.....	195
Figure 93 : Répartition de l'échantillon présentant l'anémie selon le sexe.....	195
Figure 94: Les différents types d'anémies de la série.....	196
Figure 95 : Répartition des enfants anémiques selon l'âge, la fréquence et l'étiologie.....	197
Figure 96 : Répartition des β thalassémies mineurs dans la Wilaya de Sétif.....	198
Figure 97 : Répartition des β thalassémies par commune de Sétif.....	198
Figure 98 : Répartition des sujets ayant une hémoglobinopathie dans l'enquête familiale.....	200

Liste des tableaux

Tableau I : Profil des Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie.	17
Tableau II : Caractéristiques hématologiques des syndromes drépanocytaires.....	42
Tableau III : Diagnostic prénatal de la drépanocytose.....	47
Tableau IV : Caractéristiques hématologiques des Hb E.....	52
Tableau V : Caractéristiques hématologiques des hétérozygoties composites S/β - S/C.....	54
Tableau VI : Les différents taux d'Hb S associés Alpha thalassémie.....	55
Tableau VII : Variants d'hémoglobine M et d'hémoglobine fœtale M et mutation.....	63
Tableau VIII : Caractéristiques biologiques des β thalassémies.....	72
Tableau IX : Anomalie génotypiques et formes cliniques.....	82
Tableau X : Variation de l'hémogramme et du FS En fonction des anomalies.....	86
Tableau XI : Résumé des caractéristiques hématologiques et électrophorétiques des thalassémiques...	89
Tableau XII : Valeur normale de la ligne rouge selon l'âge de l'enfant.....	98
Tableau XIII : Les normes d'un hémogramme de l'enfant.....	124
Tableau XIV : Les normes d'un hémogramme de l'Adulte selon le sexe.....	126
Tableau XV : Les valeurs de références de l'électrophorèse normal de l'Hb.....	139
Tableau XVI : Répartition de la population d'étude par secteur sanitaire.....	148
Tableau XVII : Répartition de l'échantillon selon le lieu de naissance.....	149
Tableau XVIII : Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge.....	150
Tableau XIX (A) : Résultats de l'interrogatoire et l'examen clinique.....	152
Tableau XIX (B) : Résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique de la série selon l'âge.....	152
Tableau XX (a) : Résultats du d'Hb de notre échantillon	154
Tableau XX (b) : Résultats du taux de l'hémoglobine dans la population d'étude.....	155
Tableau XX (c) : Résultats de la numération des globules rouges de l'échantillon.....	155
Tableau XX (d) : Répartition de la variation de la teneur corpusculaire de l'Hb Moyenne.....	156
Tableau XX (e) : Répartition de la variation du volume globulaire moyen du GR.....	156
Tableau XX (f) : Répartition des leucocytes de l'échantillon.....	157
Tableau XX (j) : Répartition du taux des plaquettes de l'échantillon.....	157
Tableau XXI (A) : Résultats de l'hémogramme de notre échantillon.....	158
Tableau XXI (B) : Répartition de l'hémogramme de l'échantillon selon l'âge	159
Tableau XXII : Résultats du frottis sanguin de notre population	160
Tableau XXIII : Résultats de la numération des réticulocytes	161

Tableau XXIV : Résultats du test de Coombs direct de notre série	161
Tableau XXV (A) : Résultats du dosage de la bilirubine totale et libre.....	162
Tableau XXV (B) : Résultats du dosage de LDH de la population étudiée	162
Tableau XXV (C) : Résultats du dosage de la ferritine de la population	163
Tableau XXVI : Résultats du bilan d'hémolyse de l'échantillon	163
Tableau XXVII : Résultats du bilan biochimique selon l'âge de la population	164
Tableau XXVIII : Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine de la population.....	164
Tableau XXIX : Répartition du taux d'Hb F selon l'âge des 37 enfants de la série.....	165
Tableau XXX : La prévalence des hémoglobinopathies à Sétif.....	167
Tableau XXXI : Répartition des différents types d'hémoglobinopathies par secteur	168
Tableau XXXII : Répartition des différents types de béta thalassémie selon l'âge.....	171
Tableau XXXIII : Répartition des différents types de béta thalassémie selon le sexe.....	171
Tableau XXXIV : Résultats des paramètres hématologiques des béta thalassémies mineurs.....	174
Tableau XXXV : Résultats des différentes fractions d'Hb dans le groupe des β TM.....	176
Tableau XXXVI : Résultats des différentes fractions d'Hb dans le groupe β^0 thalassémie	177
Tableau XXXVII : Résultats de la ferritine chez les béta thalassémies mineures.....	180
Tableau XXXVIII : Valeurs de LDH chez les enfants béta thalassémies mineures.....	180
Tableau XXXIX : Valeurs de la bilirubine libre chez les enfants béta thalassémies mineures	180
Tableau XL-a : Résultats du bilan d'hémolyse chez les BTM.....	181
Tableau XL-b : Résultats de la ferritine, la bilirubine libre chez le groupe ayant une anémie des β thalassémie hétérozygote (n=11).....	181
Tableau XLI-a : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinoses A/C	184
Tableau XLI-b : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinoses C/C	185
Tableau XLII : Variation du profil électrophorétique chez les hémoglobinoses C.....	186
Tableau XLIII -a : Moyenne de la ferritine chez les hémoglobinoses C.....	187
Tableau XLIII -b : Moyenne de la LDH chez les hémoglobinoses C.....	188
Tableau XLIII -c : Moyenne de la BRB L chez les hémoglobinoses C.....	188
Tableau XLIV : Résultats des paramètres hématologiques des cas de drépanocytose hétérozygote.....	189
Tableau XLV : Taux des différentes fractions d'Hb A/S.....	190
Tableau XLVI-a : Moyenne de la ferritine chez les hémoglobinoses S	191
Tableau XLVI-b : Résultats du dosage de LDH chez les hémoglobinoses S hétérozygote.....	192
Tableau XLVI-c : Résultats du dosage de la BRB L chez les hémoglobinoses S hétérozygote	192
Tableau XLVII : Résultats de l'hémogramme chez les doubles composites.....	194
Tableau XLVIII : Résultats de l'électrophorèse de l'Hb chez les cas composites.....	194

Tableau XLIX : Résultats du bilan biochimique chez les doubles composites	196
Tableau L- a : Répartition de l'hémoglobine fœtale ($\delta\beta$ thalassémie/PHHF) et acquises	197
Tableau L-b ; Répartition de l'hémoglobine fœtale (n=37) selon l'âge et le sexe.....	198
Tableau L-c : Résultats de l'hémogramme des 22 cas ayant une Hb F congénitale.....	199
Tableau L-d : Résultats du bilan biochimique des 22 cas ayant une Hb F congénitale.....	199
Tableau L-e : Les résultats des différentes fractions d'Hb dans les formes congénitales.....	200
Tableau LI-a : Résultats des hémogrammes des 15 cas ayant un taux d'Hb F augmenté acquises...	201
Tableau LI-b : Résultats du bilan biochimique chez les 15 cas avec Hb F acquises.....	202
Tableau LI-c : Les résultats des différentes fractions d'Hb dans les formes acquises.....	202
Tableau LI-d : Répartition des $\delta\beta$ thalassémie, PHHF et Hb F acquises par tranche d'âge.....	203
Tableau LII -a : Résultats de l'enquête familiale chez les parents (groupes des BTM).....	207
Tableau LII -b : Résultats de l'enquête familiale des BTM chez la fratrie (groupe des BTM).....	208
Tableau LII -c : Résultats de l'enquête familiale des β^0 thalassémies	209
Tableau LIII : Résultats de l'hémogramme et électrophorèse de l'enquête familiale de l' α thalassémie	211
Tableau LIV : Résultats de l'enquête familiale de l' α thalassémie F2.....	212
Tableau LV-a : Résultats de l'enquête familiale chez les <u>parents</u> des 37 familles.....	221
Tableau LV-b : Résultats de l'enquête familiale dans la fratrie des 22 cas Hb F congénitale.....	221
Tableau LVI : Les résultats de la NFS et de l'électrophorèse de l'Hb des 22 familles.....	221
Tableau LVII : Résultats de l'enquête familiale.....	223
Tableau LVIII-a : Répartition des béta thalassémies hétérozygotes dans les différents	229
Tableau LVIII-b : Répartition des Hémoglobinoses C hétéro- homo) dans les différents	230
Tableau LVIII-c : Répartition des HémoglobinoS et double composite (A/S β thal)	231
Tableau LVIII-d : Répartition des augmentations de Hb F congénitales	231
Tableau LIX : Distribution des hémoglobinopathies selon le sexe dans les différentes séries.....	233
Tableau LX : Distribution géographique des hémoglobinoses selon la littérature.....	234
Tableau LXI : Répartition des cas en fonction du type de l'hémoglobinopathie dans les différentes séries	235
Tableau LXII : Répartition des hémoglobinopathies dans les différentes séries.....	236
Tableau LXIII : Répartition de l'âge moyen au diagnostic des cas béta. thal.....	237
Tableau LXIV : Répartition des béta thalassémie selon le sexe dans les différentes séries	238
Tableau LXV : Répartition des enfants atteints d'une hémoglobinoS selon l'âge dans les différents	239
Tableau LXVI : Comparaison des paramètres hématologiques chez les béta thalassémies	242
Tableau LXVII : Le profil électrophorétique des β -thalassémiques hétérozygotes	243
Tableau LXVIII : Concentration plasmatique en ferritine chez béta thalassémies hétérozygote.....	244

Tableau LXIX : Comparaison des paramètres hématologiques chez les cas phénotypes A/C dans les différentes séries.....	245
Tableau LXX : Comparaison des paramètres hématologiques chez les homozygotes C/C.....	246
Tableau LXXI : Le profil électrophorétique des homozygotes C/C dans les séries.....	246
Tableau LXXII : Comparaison des paramètres hématologiques chez les cas de phénotypes A/S	248

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

ET OBJECTIFS

ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETHI

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiquement déterminées qui constituent un problème de santé publique dans de vastes parties du monde.

Ce sont des maladies de l'Hémoglobine, liées à une anomalie génétique touchant les chaînes de globine, entraînant :

- > Des anomalies structurales ou qualitatives.
- > Des anomalies de synthèses ou quantitatives.
- > L'association des deux types d'anomalies.

Les anomalies structurales ou qualitatives sont définies par le changement d'un ou plusieurs acides aminés. Les anomalies quantitatives ou thalassémies sont dues à une diminution ou à une absence totale de synthèse de l'une des chaînes de globine, β ou α (Béta thalassémie ou alpha thalassémie).

La transmission se fait selon le mode autosomique récessif :

- Les formes hétérozygotes sont asymptomatiques,
- Les formes homozygotes se traduisent par des anémies hémolytiques sévères.

Il existe également ce que nous appelons des associations c'est-à-dire Hémoglobinose – Thalassémie qui sont aussi sévères que les formes homozygotes.

Leur prise en charge est coûteuse : transfusion de sang filtré, phénotypé, élimination du fer par des agents chélateurs, vaccinations. Elles représentent un vrai problème de santé publique.

[1]

En Algérie, comme dans tous les pays du pourtour du bassin méditerranéen, les Hémoglobinopathies sont fréquentes.

Les premiers travaux épidémiologiques, réalisés dans le cadre d'une thèse de Sciences, ont été menées au Maghreb, Sahara et Afrique Noire Occidentale, et les résultats rapportés en 1962 [2].

Les sujets porteurs d'hémoglobine S ou C forment au total 1% ; Les béta thalassémies connues depuis plus de 30 ans ont une fréquence plus difficiles à apprécier étant donné l'absence de marqueur spécifique et la fréquence de (2 à 3)%, indiquée par les travaux anciens est certainement sur estimée.

Les travaux récents, qu'ils soient fondés sur une méthode indirecte d'évaluation par l'examen des formes associées Béta thalassémie + variant S et C ou par l'examen direct d'échantillon de plusieurs milliers d'individus, aboutissent à des résultats semblables : [2-3]% environ de sujets hétérozygotes.

Les α thalassémies ne sont connues que depuis 1977 parce qu'elles sont asymptomatiques. Elles sont aussi fréquentes que les β thalassémies mais difficiles à diagnostiquer.

L'hémoglobine H est rare : une vingtaine de cas seulement ont été identifiés.

Leur fréquence est pourtant la plus élevée parmi les hémoglobinopathies puisque l'hémoglobine Bart's, qui est leur marqueur spécifique chez le nouveau-né, est décelée à un taux significatif de 9 %.

Cette fréquence explique sans doute, en partie, l'existence de nombreuses formes cliniques dites intermédiaires et leur intérêt fondamental est grand pour la biologie moléculaire. [3].

Les estimations les plus raisonnables indiquent que chaque année naissent 230 sujets malades : 30 homozygotes S ou C ; 50 homozygotes bêta thalassémies ; 150 doubles hétérozygotes S ou C β thalassémies.

Le traitement moderne, appliqué à ces sujets, excède les 20 000 Dinars Algérien (DA) par an et par malade.

Quant aux hétérozygotes ; qui mènent une vie normale et qui contribuent à la transmission des anomalies cliniquement majeurs (S, C et bêta thalassémie), ils représentent, sur une population de géniteurs (âgés de 20 – 45 ans) estimée à 5 500 000 en 1981, une proportion de 4.5 % soit 250 000 sujets.

- Hémoglobine G Coughatta : un cas homozygote a été isolé en Algérie [4]. L'hémoglobine G Coughatta est une variante électrophorétiquement lente de l'hémoglobine humaine qui a été héritée chez plusieurs membres de la tribu indienne Alabama-Coughatta qui vivent dans une réserve au Texas (Schneider, et al. 1964) .

Les empreintes digitales et l'analyse des acides aminés ont révélé que dans le peptide tryptique β-III, l'un des deux résidus d'acide glutamique avait été remplacé par l'alanine dans l'Hb G Coughatta.

Dans Hb G Coughatta, cependant, la substitution d'acide aminé semble être le résultat d'une seule transversion dans le triplet de nucléotides spécifiant le 22^e acide aminé de la chaîne β. l'Hb G Coughatta (β22 [B4] Glu → Ala) chez les Indiens d'Amérique. [5]. Plusieurs travaux non publiés, ont été réalisés surtout dans la wilaya d'Alger et ont rapporté des fréquences de :

- 2 à 3% pour les β Thalassémies hétérozygotes,
- Environ 1% pour les Hémoglobine S, et,
- Inférieurs à 1% pour l'Hémoglobine C.
- La fréquence du gène β-thalassémique était de 3 % en 2009. [6]

Ces affections constituent un réel problème de santé publique souvent aggravé par le Taux de la consanguinité de la population, estimée à 30 à 32%.

L'α- thalassémie ne peut être diagnostiquée que pour l'Hb Bart's (γ4), l'Hb H (β4), dans les associations avec les Hémoglobinoses ou encore par biologie moléculaire.

Des travaux, réalisés sur la population algérienne, montrent une fréquence élevée de l' α -Thalassémie. [7], la délétion α 3.7 est la plus importante (1981).

L'Hb Boumerdès, un variant de la chaîne α 2³⁷ \rightarrow (C2) Pro \rightarrow Arg, a été identifiée dans une famille algérienne en 1987 [8].

Dans la Wilaya de Sétif, une étude portant sur 204 cas, retrouve une prévalence des α -thalassémies de 10.78% avec une délétion α 3.7 : la mutation la plus fréquente (1982). [9]

Une autre étude est réalisée dans la région de Sétif sur un groupe de 153 cas, où

les mutations $-\alpha$ 3.7, $-\alpha$ 4.2, -- MED et $-\alpha$ 20.5 sont les plus importantes. La prévalence des α -thalassémies dans ce groupe est de 06.5%. [7].

En Algérie, peu de travaux ont été rapportés dans les autres wilayas alors que le taux de Consanguinité y est plus important que dans la wilaya d'Alger.

Les objectifs de notre travail sont :

Objectif principal :

- Estimer la prévalence des hémoglobinopathies à Sétif.

Objectif secondaire :

- Le dépistage précoce des formes infra cliniques (formes hétérozygotes) afin d'éviter la survenue des formes majeures de ces pathologies.

CHAPITRE 2 :

Revue de la littérature

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETHIF**

2.1 Définition des hémoglobinopathies

Les Hémoglobinopathies sont les affections génétiques les plus fréquentes au monde, Elles sont responsables d'anémies hémolytiques constitutionnelles, et présentent une répartition géographique assez caractéristique.

Les défauts génétiques sont à l'origine des deux groupes de pathologies avec une transmission autosomique récessive. [10]

Ces anomalies sont réparties en 2 grands groupes :

- les anomalies structurales, responsables de la formation d'hémoglobines anormales et dues le plus souvent à une mutation sur une des chaînes de globine,
- les thalassémies, correspondant à un déficit de synthèse total ou partiel d'une des chaînes de globine.

On rencontre également les associations de ces 2 types d'anomalies (par exemple S/ β^0 Thalassémie, S/Lepore, E / β^0 thal), de plus en plus fréquentes en raison des migrations de populations. Les deux types d'anomalies peuvent être intriqués : ce sont par exemple les syndromes thalasso-drépanocytaires. Les mécanismes moléculaires responsables de ces anomalies sont multiples.

Il existe une grande diversité des syndromes cliniques potentiellement graves. Les circonstances d'étude des hémoglobines au laboratoire sont multiples, Elles sont en général recherchées consécutivement à la présence de signes cliniques d'appel : anémie, ictère à bilirubine libre par hémolyse corpusculaire, Splénomégalie et/ou hépatomégalie.

Elles sont le plus souvent mises en évidence dans les populations à risques, essentiellement des sujets provenant des régions tropicales du globe, du bassin méditerranéen ou du Moyen-Orient et l'Afrique.

Il existe une certaine répartition géographique dans les ethnies du Nord en raison des mouvements de population.

La plupart du temps, un examen hématologique de routine (numération globulaire, VGM) révélant une anémie normocytaire ou microcytaire hypochrome avec anomalies de taille, de forme ou d'inclusions dans les hématies ou quelquefois une polyglobulie (pseudopolyglobulie microcytaire), permet d'orienter le diagnostic. Le diagnostic de confirmation reste l'électrophorèse de l'hémoglobine [11].

2.2- Hémoglobine

2.2.1- Définition

L'hémoglobine est un hétérotétramère constitué de deux types de sous-unités de structure voisine : l'une appartient à la famille α et l'autre à la famille β de poids moléculaire 67 Kilo Dalton (K Da).

Le type α correspond à des chaînes polypeptidiques longues de 141 résidus présentant une arginine en position C-terminale dont la synthèse est sous le contrôle de gènes localisés sur le chromosome 16.

Le type β comporte 146 résidus se terminant par une histidine et dépend de gènes situés sur le chromosome 11[12] (Figure 1).

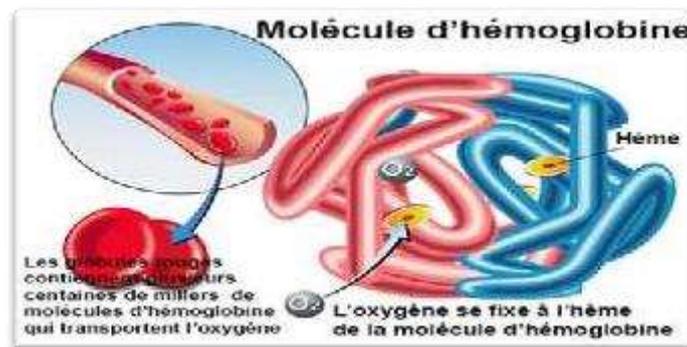


Figure. 1 : Schéma de l'Hémoglobine [12]

2.2.2- Structure

L'hémoglobine est un tétramère fait de l'union d'une portion protéique « la globine » et d'un pigment porphyrrique contenant du fer « l'hème ».

➤ Hème

L'hème est une molécule plane composée de quatre (4) noyaux pyrrol à sommet azoté réunis par des ponts méthène (-CH-) ; huit (8) chaînes latérales (4 méthyles, 2 vinyles, 2 acides Propioniques), un atome de fer central fixé aux 4 atomes d'azote des noyaux pyrrol avec deux (2) valences libres. [12] (Figure 2).

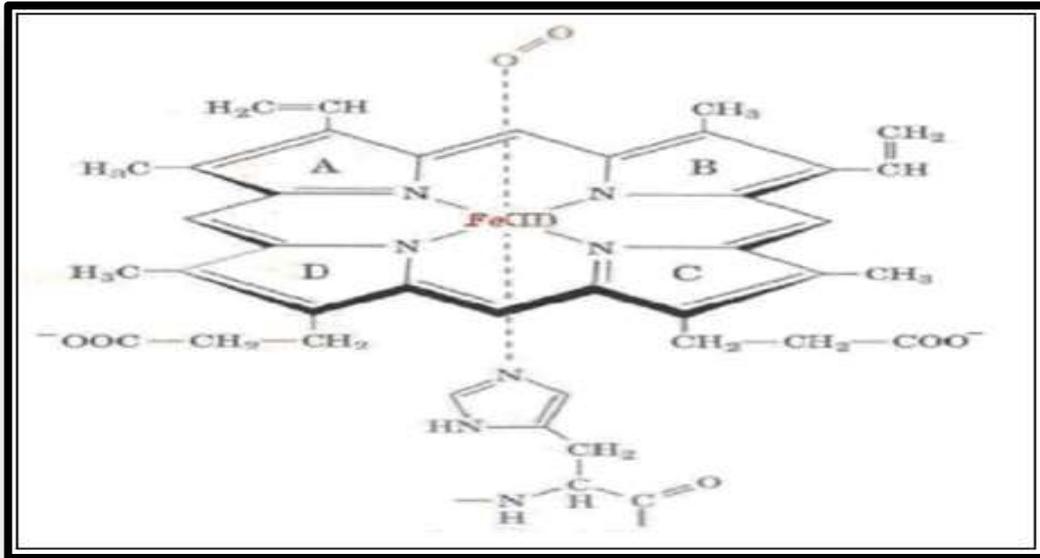


Figure 2 : Molécule de l'hème [12]

➤ La globine.

L'Hb comporte quatre (4) chaînes polypeptidiques identiques deux (2) à deux (2) : deux (2) chaînes α avec 141 acides aminés et deux (2) chaînes non α (β , δ , γ) avec 146 acides aminés.

Chacune est reliée à un groupement hémique par un atome de fer. La molécule complète d'hémoglobine comporte donc 4 chaînes globiniques et quatre (4) groupements hèmes avec quatre (4) noyaux de fer et peut fixer quatre (4) molécules d'oxygène.

Dans l'Hb A, chaque chaîne α ou β s'enroule sur elle-même, réalisant une structure en double hélice donnant la structure secondaire.

Les sous-unités $\alpha 1$ - $\beta 1$ et $\alpha 2$ - $\beta 2$ sont des liaisons fortes et forment des dimères. La réunion de ces dimères réalise la structure quaternaire.

- Structure primaire

La structure primaire désigne la séquence ou l'ordre des acides aminés (Aa) pour chaque chaîne de globine. Cette structure repose sur la linéarité des chaînes polypeptidiques. (Figure3).

L'enchaînement linéaire des acides aminés a été déterminé pour les diverses chaînes polypeptidiques des hémoglobines adultes et fœtales (α , β , γ , δ) au début des années 1960 (84, 85) et pour les chaînes embryonnaires (ζ , ϵ) plus tardivement.

Les techniques employées étaient dans leurs principes celles utilisées aujourd'hui pour l'étude des Hb anormales.

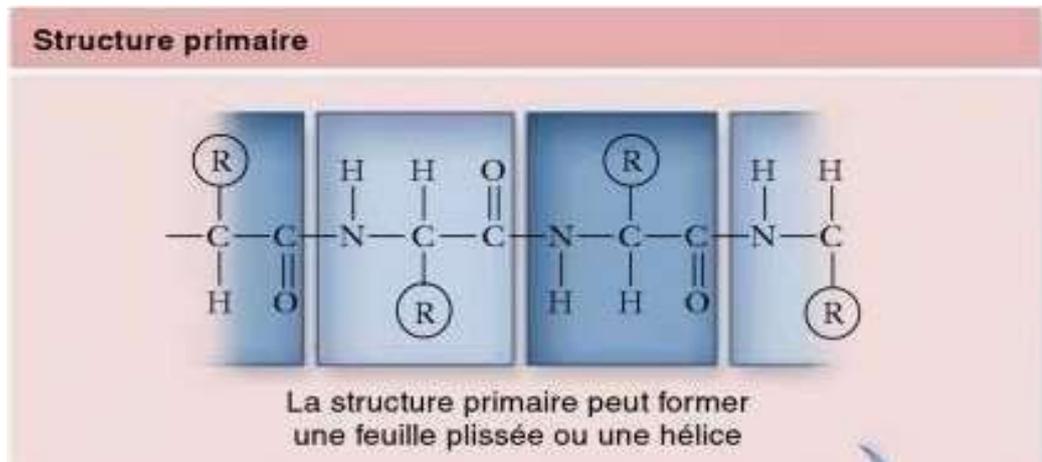


Figure 3 : structure primaire de la globine [13]

- Structure secondaire :

Les divers segments de la chaîne polypeptidique adoptent dans l'espace des configurations énergétiquement stables, les plus courantes étant l'hélice α et les feuillets plissés β (13). (Figure 4).

L'hélice α est un enroulement en une spirale régulière caractérisée par un pas de vis de de 0.54 nm et un contenu de 3.6 résidus par tour de spire et un contenu de 3.6 résidus par tour de spire, avec création de liaisons hydrogène.

Chaque chaîne est composée de 8 segments hélicoïdaux qu'on désigne par les lettres A→H et 5 segments non hélicoïdaux [12].

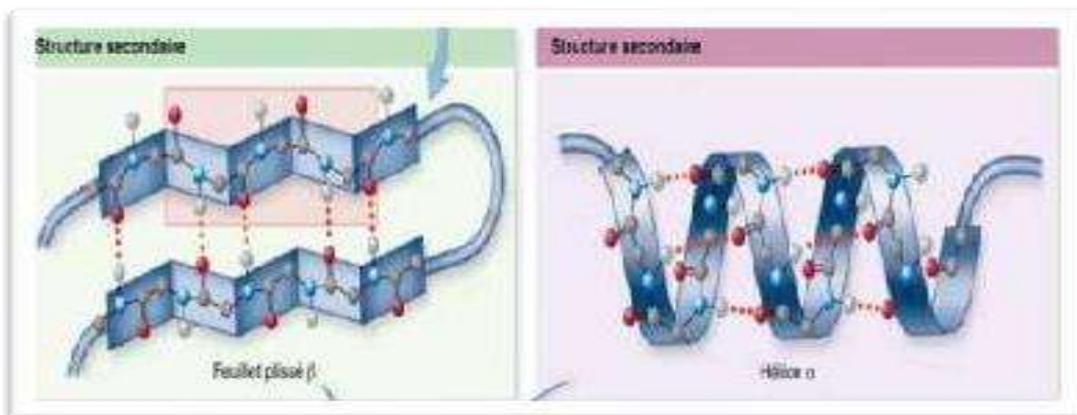


Figure 4 : structure secondaire de la globine et les hélices de la chaîne de globine [14]

- **Structure tertiaire :**

Les études par diffraction de rayons X ont permis dès 1960 de connaître la structure spatiale de la molécule d'Hb avec une résolution de 0.55nm.

Chaque chaîne s'enroule sur elle-même tout en ménageant sur un côté une petite poche où se loge l'hème ainsi que la liaison entre l'hème et la globine.

L'hème est incorporé dans les chaînes de globine durant leur synthèse **Liaison fer- hème :** la structure tertiaire de la globine dessine la **poche de l'hème :**

- Liaison fer avec une histidine proximale de la globine
- Liaison fer avec une histidine distale de la globine via l'O₂

- **Structure quaternaire**

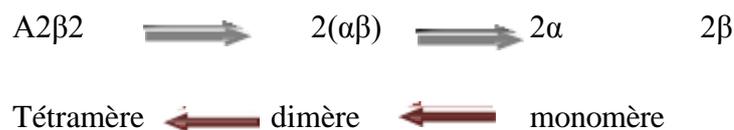
Quatre sous- unités s'associent dans une symétrie tétraédrale pour former la molécule d'Hb réalisant une structure globulaire de 6.5x5x5.5nm. (Figure 5).

Le tétramère résulte de l'association de deux dimères fonctionnels $\alpha_1\beta_1$ et $\alpha_2\beta_2$ [14].

Les 4 sous-unités s'associent selon une symétrie tétraédrale aboutissant à 3 types d'aires de contact :

- Contact $\alpha_1\beta_1-\alpha_2\beta_2$: zone rigide de l'Hb,
- Contact $\alpha_1\beta_2-\alpha_2\beta_1$: caractérise les transitions allostériques de la molécule.
- Contact $\alpha_1\alpha_2-\beta_1\beta_2$: peu nombreux.

L'Hb est essentiellement sous forme de tétramère mais elle se dissocie en solution diluée selon l'équation :



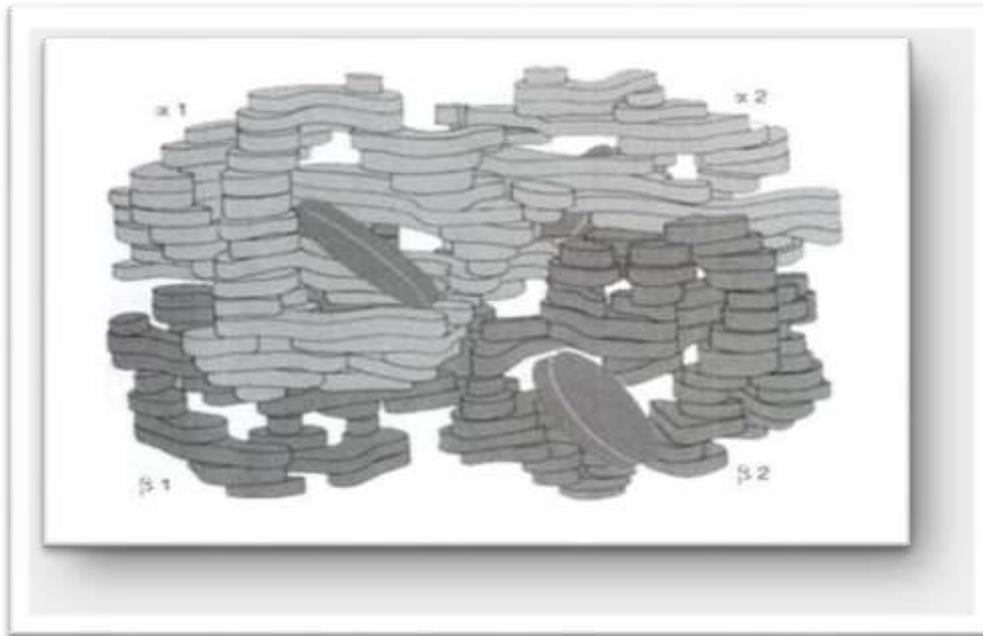


Figure 5 : Structure quaternaire de l'hémoglobine [14]

2.2.3- Fonctions de l'Hémoglobine

Le rôle principal de l'Hb, est le transport de l'O₂ des poumons aux tissus. Il ne faut cependant pas négliger son implication dans l'élimination du gaz carbonique et le maintien du pH intra érythrocytaire.

Dans les conditions physiologiques, le poumon renferme environ 97% de l'Hb qui est combinée à l'O₂ : 100ml de sang contenant 15g d'Hb transportent donc 20ml d'O₂.

En pratique, la quantité d'oxygène libérée (l/min) par le sang (VO₂) est donnée par la **loi de Fick** où interviennent le volume d'oxygène fixé par chaque gramme d'hémoglobine (1,36 ml), le débit cardiaque (Q), le taux d'hémoglobine et la différence de saturation artérioveineuse en oxygène:

$$VO_2 = 0,136 \times Q \times Hb \times (SAO_2 - SVO_2)$$

De nombreuses modifications de la structure quaternaire apparaissent lors de l'oxygénation :

- Lorsque L'Hb se présente sous forme désoxygénée, chacune des sous-unités se présente sous forme resserrée : (Forme T ou Tendue).

L'Hb affiche alors une cavité centrale réduite au minimum et les extrémités des chaînes β sont réunies par le 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG).

Cette structure favorise les contacts entre des chaînes non homologues et la formation de liaisons salines entre les groupements chargés des acides aminés.

- Quand l'Hb est oxygénée chaque sous-unité est sous forme relâchée (Forme R ou Relax) et son volume est plus important. [14]

Action du 2,3-DPG : ce produit provient d'un intermédiaire de la voie de la glycolyse d'Embden-Meyerhof, il modifie l'affinité de l'Hb pour l'O₂, se fixe sous forme d'ester phosphorique. Le 2,3-BPG déplace la courbe de saturation de l'Hb par l'O₂ vers la droite. (Figure 6)

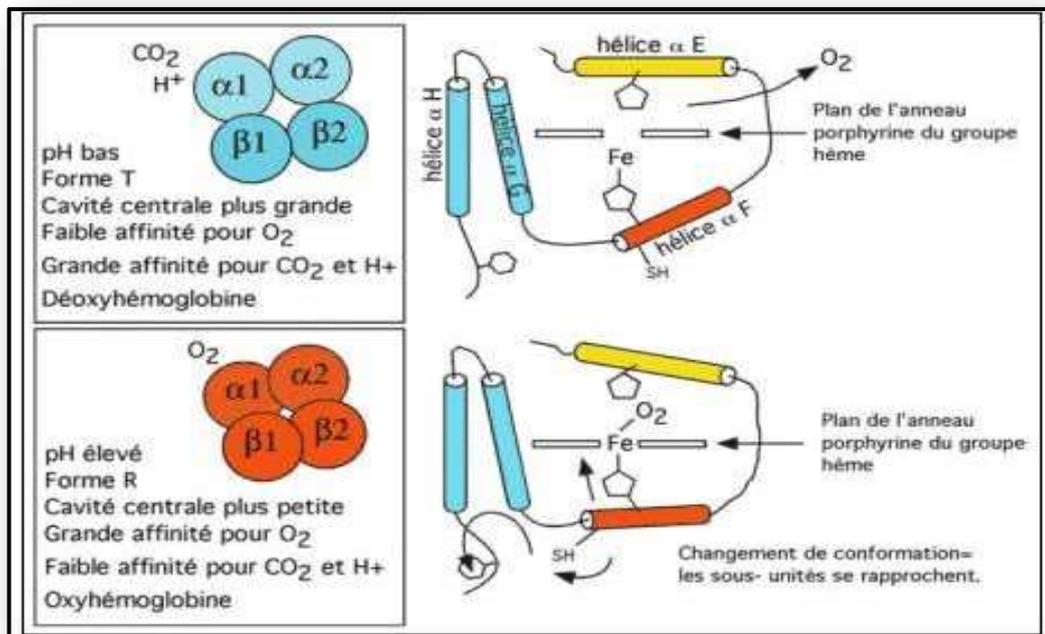


Figure 6 : Hémoglobine Oxygénée [3]- la forme T et la forme R de l'Hb [14]

*** Effet Bohr :**

Le CO₂ démunie l'affinité pour l'O₂. Cette action résulte essentiellement d'une diminution du pH et d'une stabilisation de la structure désoxygénée par l'établissement des ponts salins.

*** Effet Haldane :**

C'est un phénomène inverse au niveau des capillaires pulmonaires.

La fixation d'O₂ sur l'Hb est favorisée par les modifications de l'ionisation et le départ d'ions H⁺, il y a élimination de gaz carbonique, la réaction inverse se déclenche.

L'Hb fonctionne comme un tampon et capte les protons en particulier au niveau des ponts salins, stabilisant la structure désoxygénée.

La fixation intra-érythrocytaire de CO₂ augmente la P50 et facilite donc la libération qui diminue la P50 et facilite la captation de l'O₂. [13]

L'affinité pour l'O₂ d'une solution d'Hb est diminuée en présence de concentration d'anions inorganiques (Cl, HPO₄⁻), les anions stabilisent la structure désoxygénée en majorant l'effet Bohr mais avec augmentation de la concentration des phosphates organiques tels que **2,3-diphosphoglycérate** (2,3-DPG). (Figure 7)

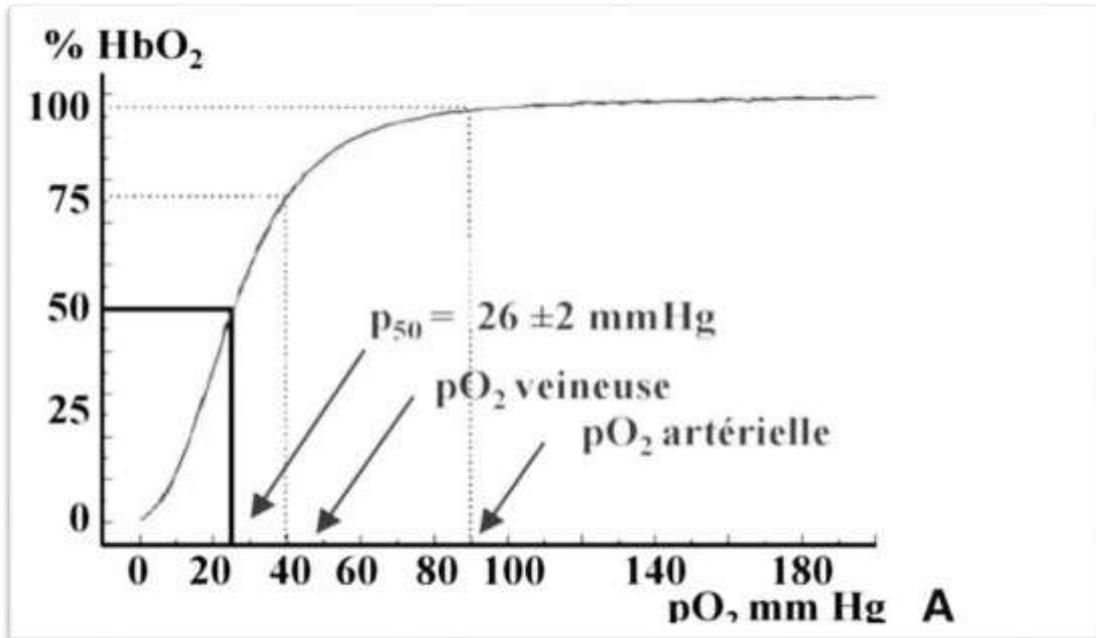


Figure 7 : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [14]

Rôle du CO₂ et des protons :

Le CO₂ et les ions H⁺ modifient l'affinité de l'Hb pour l'O₂. Le CO₂ produit par le métabolisme intermédiaire diffuse du plasma vers le GR. Il est transformé en acide carbonique sous l'action de l'anhydrase carbonique (AC) puis scindé en bicarbonate et H⁺. [13]



➤ **Autres fonctions :**

Transport des ions H⁺ et effet tampon. Liaison avec le monoxyde de carbone (CO).

Transport du monoxyde d'azote (NO).

2.2.4- Ontogénèse des différents gènes de globines.

a) Les gènes du locus alpha.

Les gènes de type alpha sont regroupés sur le chromosome 16, sur la partie terminale du bras court.

La famille α comporte 3 gènes fonctionnels :

- Le gène ζ code pour la chaîne embryonnaire ζ et précède les deux gènes des chaînes α : $\alpha 1$ et $\alpha 2$.
- Les gènes $\psi \zeta$ sont des pseudogènes non fonctionnels.

Ce domaine génomique est caractérisé par la répétition de longues séquences homologues, localisées aussi bien dans les gènes gammas eux-mêmes ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) que dans les séquences 26 inter géniques. Ceci évoque une duplication ancestrale de ces séquences géniques et inter géniques, mais aussi leur évolution concertée.

- Les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ codent tous deux pour la même chaîne de globine α , et ce de manière équivalente : en effet, l'ARNm du gène $\alpha 2$, transcrit en plus grande quantité du fait de la meilleure efficacité de son promoteur, contre balance la traduction plus active de l'ARNm du gène $\alpha 1$. [15] (figure 8).

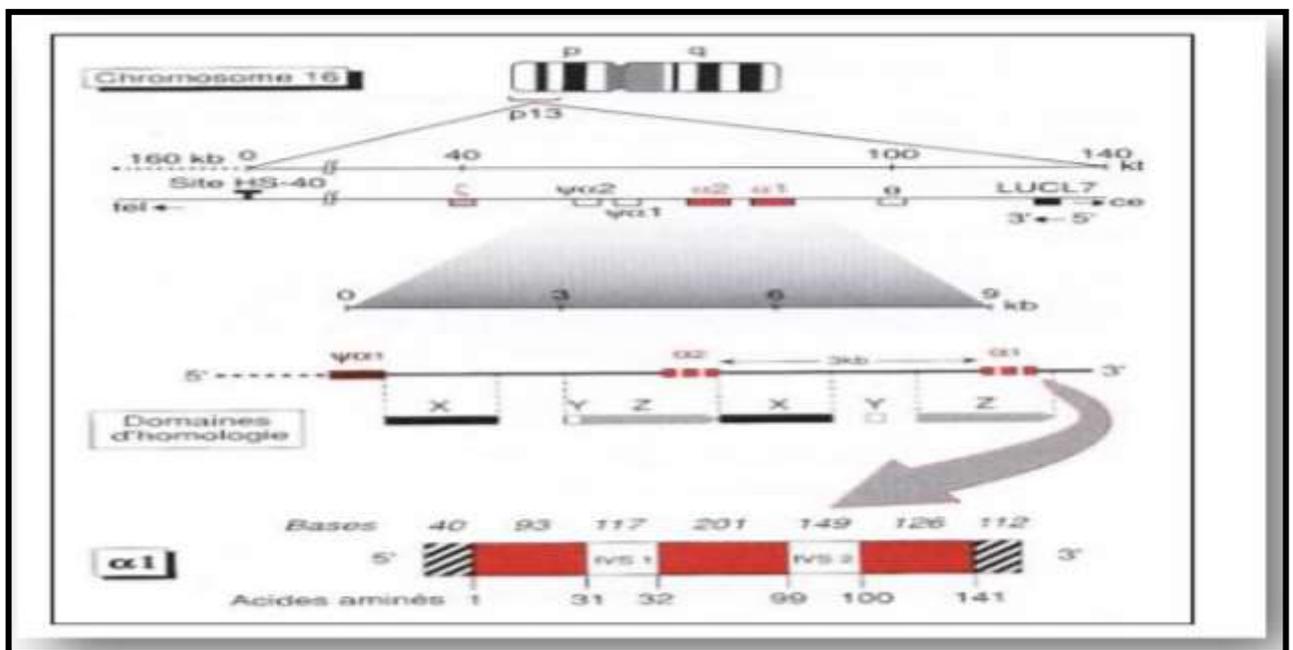


Figure 8 : Le locus des gènes de l'alpha-globine [3]

b) Les gènes du locus bêta

Les gènes de type β se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11. La famille β compte 5 gènes fonctionnels :

Le gène de la chaîne embryonnaire ϵ qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ ($G\gamma$ et $A\gamma$), puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β . $\Psi\beta$ est un pseudogène non fonctionnel. (Figure 9).

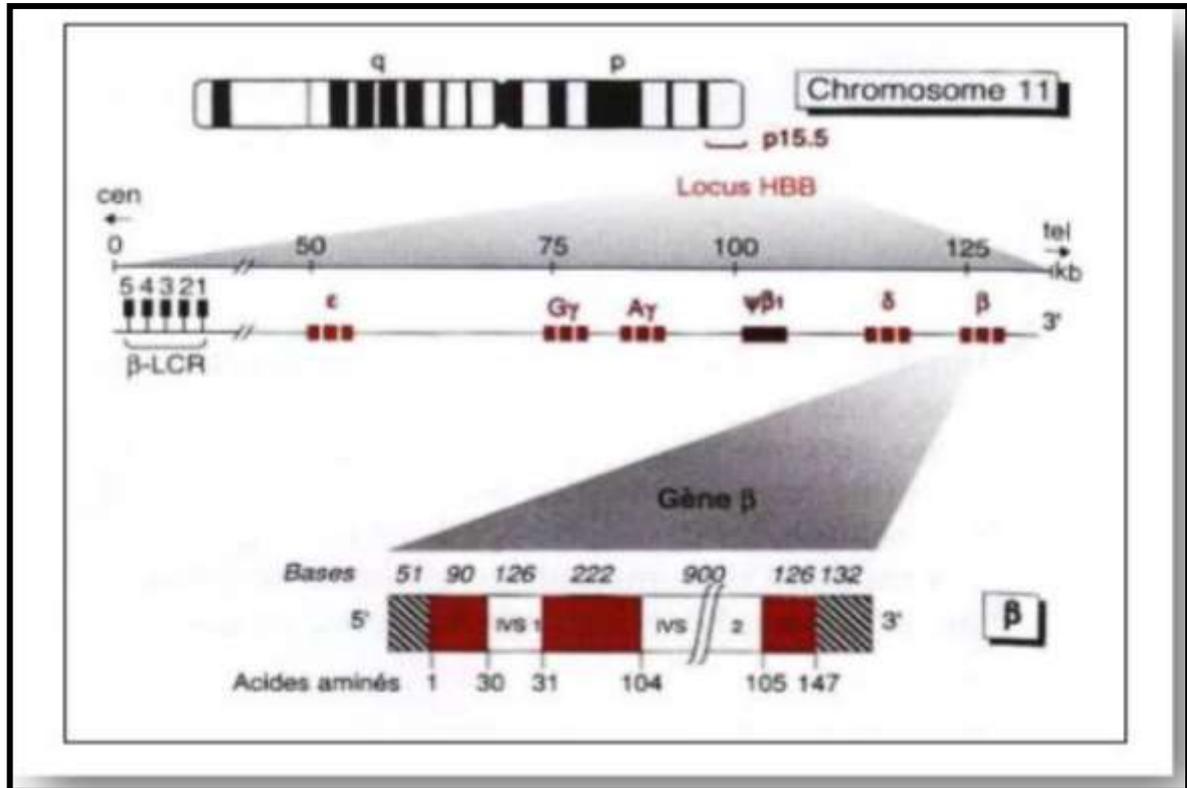


Figure 9 : Le locus des gènes de la bêta-globine [3]

c) Activation ontogénique des hémoglobines humaines.

La position des gènes de la globine humaine le long des chromosomes correspond à l'ordre dans lequel ils sont exprimés au cours du développement.

Au niveau du locus α , le gène ζ est exprimé uniquement pendant la période embryonnaire, puis le relais est pris par les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ exprimés dès le stade fœtal, puis tout au long de la vie.

Pour ce qui est du locus β , l'expression du gène ϵ se restreint à la vie embryonnaire.

Les gènes γ sont très actifs pendant la période fœtale avec un rapport $G\gamma / A\gamma$ de 3/1, puis leur expression s'affaiblit à partir de la naissance avec une modification du rapport $G\gamma / A\gamma$, qui devient de 2/3.

Le gène β , à la base de l'hémoglobine majeure de l'adulte (hémoglobine A), commence à s'exprimer vers la fin du 1er trimestre de grossesse pour atteindre un taux d'expression maximal dans l'année qui suit la naissance.

Enfin, le gène δ ne s'active qu'après la naissance et demeurera d'expression faible tout au long de la vie. [16]

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément.

Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent.

Chez l'homme, au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutations, ou « Switch », coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la seconde avec celui de la vie fœtale à la vie adulte.

La proportion des différentes hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie. [17]. (Figure 10)

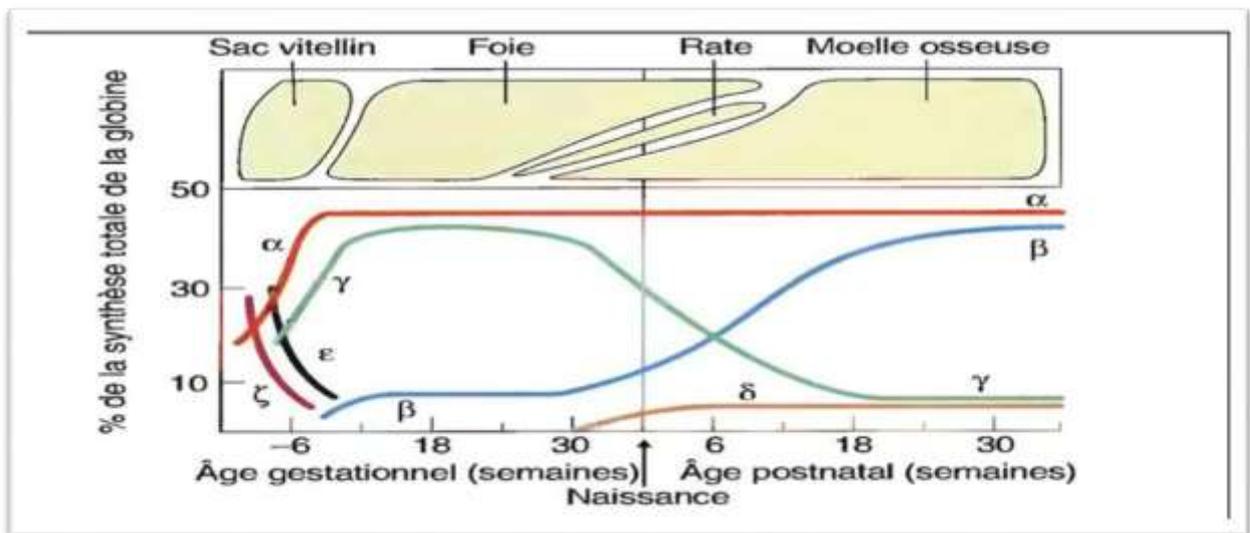


Figure 10 : Expression des gènes de globine au cours du développement ontogénique.

Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie

La proportion des différentes hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie :

➤ **Chez l'embryon.**

Chez l'embryon, l'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin.

Il y a coexistence de 2 chaînes de type α : Dans l'ordre d'apparition la chaîne ζ puis la chaîne α retrouvée à l'âge adulte, et de 2 chaînes de type β (ϵ et γ). De ce fait, il existe 3 types d'hémoglobines embryonnaires :

- L'Hb Gower 1 : $\zeta_2\epsilon_2$.
- L'Hb Gower 2 : $\alpha_2\epsilon_2$.
- L'Hb Portland : $\zeta_2\gamma_2$.

➤ **Chez le fœtus.**

Chez le fœtus, c'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse.

A partir du 37^{ème} jour apparaît l'**Hb F ou fœtale : $\alpha_2 \gamma_2$** , dont les proportions vont atteindre 90% entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine de grossesse puis rester constantes jusqu'à la naissance.

[16]

La synthèse de l'hémoglobine adulte Hb A (**$\alpha_2 \beta_2$**) débute mais à taux faible.

➤ **Chez l'adulte.**

Chez l'adulte, la synthèse des hémoglobines se déroule dans la moelle osseuse.

L'enfant atteint son profil hémoglobinique adulte vers l'âge de 6 mois, et on retrouve :

- L'Hb A, qui représente plus de 97 % de l'Hb.
- L'Hb A est en réalité constituée de l'Hb A (constituant majeur) et de l'Hb A1, forme obtenue par glycation.
- L'Hb A2 : $\alpha_2 \delta_2$, qui représente 2,2 à 3,2 % de l'Hb, sa synthèse débute dans la période néonatale.
- L'Hb F qui demeure à l'état de traces (inférieur à 1%). (tableau I)

Tableau I : Profil des Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie. [18]

Âge	Type d'hémoglobines rencontrées	Proportion des différentes hémoglobines	Chaînes de globines
Adulte	Hb A Hb A ₂ Hb F	97 % 2.2 – 3.2 % < 1 %	$\alpha_2 \beta_2$ $\alpha_2 \delta_2$ $\alpha_2 \gamma_2$
Fœtus	Hb F Hb A	80 – 95 % 05 – 20 %	$\alpha_2 \gamma_2$ $\alpha_2 \beta_2$
Embryon	Hb Gower1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\zeta_2 \epsilon_2$ $\alpha_2 \epsilon_2$ $\zeta_2 \gamma_2$

2.2.5- Génétique et Biosynthèse de l'hémoglobine.

2.2.5.1- La génétique

La génétique médicale a permis de définir le nombre de gènes codant pour chaque type de sous-unité et leur localisation dans le génome.

Les mutants α d'une part et β et δ d'autre part ségrégent indépendamment les uns des autres. La localisation chromosomique des gènes a été déterminée par des techniques de fusion cellulaire.

Les techniques de la biologie moléculaire ont conduit à une cartographie détaillée de ces groupes de gènes, ainsi qu'à la séquence nucléotidique de très larges fragments du génome.

[13]

Notions de polymorphisme et d'haplotypes

▪ Polymorphisme :

On ne peut parler de génétique des hémoglobines sans aborder le sujet du polymorphisme du locus de la bêta-globine. [16]

En effet, on observe dans ce domaine génomique de nombreux sites polymorphes, avec des variations bi-alléliques ou multi-alléliques. Les variations bi-alléliques sont en général des mutations ponctuelles, mises en évidence par la technique du Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction ou RFLP.

Dans cette technique, on utilise un enzyme de restriction choisie qui va digérer l'ADN en réalisant des coupures après reconnaissance de certains sites appelés sites de restriction.

Si une mutation survient au niveau d'un de ces sites, l'enzyme ne le reconnaîtra plus et ne coupera pas l'ADN à cet endroit, entraînant la formation d'un fragment long, au lieu de deux fragments plus courts en l'absence de mutation. Les variations multi-alléliques sont plutôt de type microsatellite. [19].

Un microsatellite est une séquence d'ADN formée par la répétition de motifs composés de 2 à 10 nucléotides.

Ce type de séquence peut également être appelé « Simple Sequence Repeats » (SSR), « Short Tandem Repeats » (STR), ou encore « Variable Number Tandem Repeats » (VNTR).

La longueur de ces séquences, découlant directement du nombre de répétitions, est variable d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre et d'un allèle à l'autre chez un même individu.

▪ Haplotypes.

Un haplotype est en fait un assortiment d'allèles qui sont transmis ensemble. On les utilise pour établir une corrélation entre le génotype et le phénotype.

Pour illustrer cela, prenons l'exemple de la drépanocytose, caractérisée génotypiquement par une mutation en position $\beta 6$.

Pour autant, il a été décrit un nombre limité d'haplotypes, correspondant à des tableaux cliniques plus ou moins sévères. [16].

On note 5 haplotypes majeurs nommés « Bantou », « Bénin », « Sénégal », « Cameroun » et « Arabo-Indien », le tableau le plus sévère étant associé à l'haplotype « Bantou », et le moins sévère à l'haplotype « Arabo-Indien ».

En effet, des variations de séquence au niveau de séquences stimulatrices (ou « Enhancer ») ou de séquences inhibitrices (ou « Silencer ») peuvent avoir un effet modulateur sur l'expression des gènes du locus bêta.

Dans cet exemple, l'allèle (AT) 9T5 au niveau du microsatellite situé sur le Silencer du gène possède une affinité augmentée pour le facteur de transcription BP1 (modulateur négatif), ce qui entraîne une diminution de l'expression du gène β muté [20]

Il en découle un tableau clinique beaucoup moins sévère pour ces patients, avec une minoration des symptômes, correspondant à l'haplotype « Arabo-Indien ».

C'est ainsi que l'on explique l'origine pluricentrique de la drépanocytose, avec apparition de la mutation en 6 de façon indépendante dans différentes populations. (Figure 11).

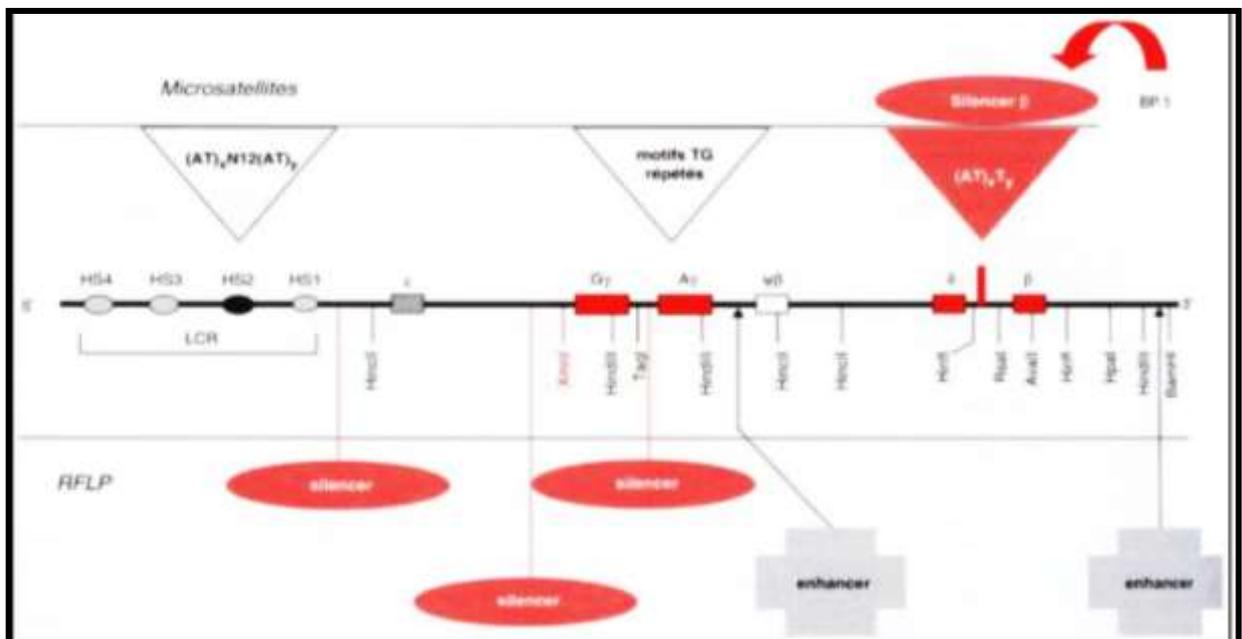


Figure. 11 : Les polymorphismes du locus des gènes de la bêta-globine [21]

Un ensemble de sites nucléotidiques appelé Locus Control Region (ou LCR), est responsable de la spécificité tissulaire de l'expression des gènes de globine au cours de la différenciation érythroïde.

Ils sont situés à distance, en 5' de ces gènes ; que ce soit sur le chromosome 11 ou sur le chromosome 16.

La structure de tous les gènes de globine est similaire : chacun est constitué de deux introns (régions non codantes) et de trois exons (régions codantes).

La région transcrite est précédée d'un promoteur (boites TATAA et CCAAT) et de séquences régulatrices en amont qui synchronisent l'expression des gènes des différents globines en fonction des cellules érythropoïétique. [21] (Figure 12)

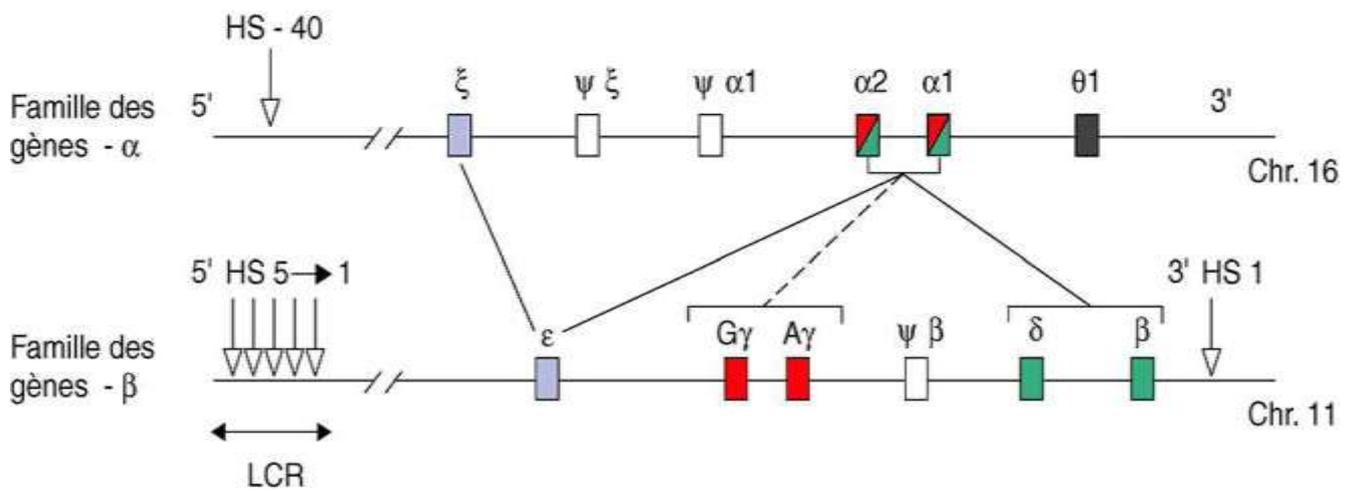


Figure 12 : Structure et Organisation des gènes de globine [13]

2.2.5.2- La biosynthèse :

La biosynthèse de l'hémoglobine comporte deux aspects : un premier répondant aux mécanismes généraux de la synthèse protéique et un second tenant compte des particularités de cette molécule : existence d'un groupement prosthétique et de deux types de sous-unités.

La biosynthèse de l'hémoglobine s'effectue dans le cytoplasme des érythroblastes et des réticulocytes où elle représente plus de 95% des synthèses protéiques.

Elle s'effectue selon un schéma classique auquel s'ajoute toutefois certaine spécificités. [22]

2.2.5.2.1- Synthèse de la chaîne polypeptidique de la globine :

▪ Transcription :

La transcription consiste en une copie, sous forme d'une structure de bases complémentaires, d'une partie du DNA correspondant à un gène de structure et formation d'un ARNm d'abord natif puis fonctionnel par perte des régions non codantes.

Activation des acides aminés : par fixation des acides aminés cytoplasmiques sur ARN t spécifique, permettant ensuite la libération des chaînes β des polysomes.

Traduction :

La traduction permet de traduire une séquence de nucléotides en séquence d'acides aminés et comprend 3 étapes (Initiation, élongation puis libération des chaînes polypeptidiques).

Tétramères $\alpha_2\beta_2$ au cours de la vie (de la période embryonnaire à l'âge adulte),

Plusieurs types d'Hb apparaissent et se différencient par la nature des chaînes polypeptidiques. [22]

La production des deux types de chaînes est coordonnée et équilibrée. La quantité de globine synthétisée dans une cellule est proportionnelle à la quantité d'ARN messenger présent. Celui de la chaîne α est en excès d'environ 40 % par rapport à celui de la chaîne β .

Comme l'initiation de la synthèse de la chaîne α s'effectue plus lentement que celle des chaînes non- α , il résulte que les deux chaînes sont synthétisées en quantité égale.

En conséquence, la plupart des lésions qui portent sur les gènes β sont plus sévères que celles qui atteignent les gènes α .

Il existe une différence considérable d'expression quantitative entre les gènes β permettant la synthèse des chaînes β de l'Hb A (97 ou 98%) et les gènes δ permettant celle des chaînes δ de l'Hb A2 (2 ou 3%).

Pour chacun des groupes de gènes (α ou β), il est possible de mettre en évidence des pseudogènes qui représentent des analogies avec les gènes du groupe considéré mais qui ne sont pas fonctionnels (en particulier par délétion du triplet d'initiation ou perte des signaux de reconnaissance). Comme dans la plupart des gènes. [12] (Figure 13).

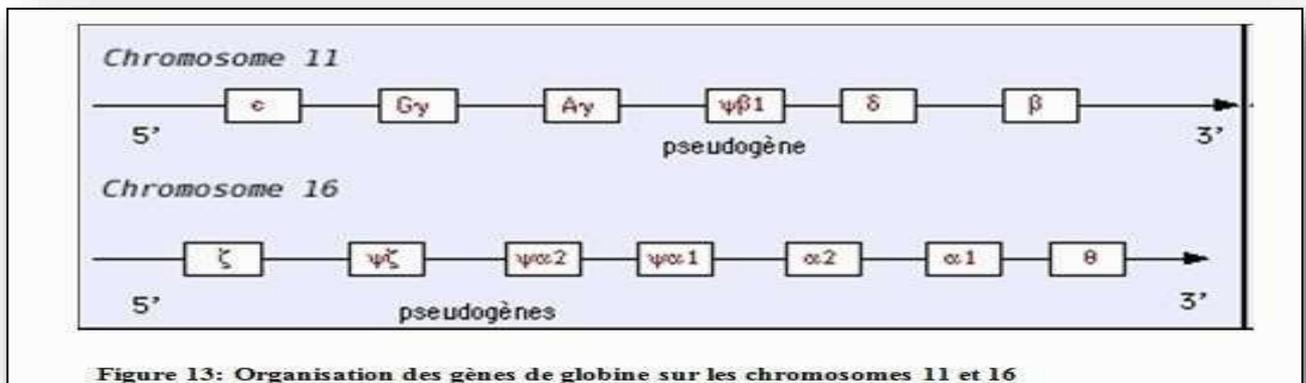


Figure 13: Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16

2.2.5.2.2- Synthèse des Porphyrines et de l'hème

La biosynthèse de l'hémoglobine est coordonnée à celle de l'hème, elle s'effectue d'une part dans les mitochondries, et d'autre part dans le cytosol. La synthèse de l'hème se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies jusqu'au stade de réticulocytes.

- A partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires sont synthétisés : les porphyrines.

- S amino-lévulinate synthétase= enzyme mitochondriale dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal, dérivé de la vit B6.



- Formation de l'acide β amino β cétoadipique= composé instable qui se décarboxyle spontanément en acide s amino lévulinique (ALA)



-Condensation de 2 ALA en présence d'ALA déshydrase.



- Formation de p BG (porphobilinogène)



- Condensation de 4 p BG en présence de p BG désaminase.3



- Formation de l'uroporphyrinogène I



Isomérase

-Formation de l'uroporphyrinogène III



Décarboxylation

Formation du coproporphyrinogène III.



Décarboxylation
Déshydrogénation
Oxydation

Formation de la protoporphyrine dans la mitochondrie

- Incorporation d'un atome de fer ferreux, en présence de l'hème synthétase (enzyme mitochondriale activée par l'excès de fer et inhibée par le plomb) et donc formation de l'hème qui fixe une molécule d'O₂

- Lorsque la 1ère molécule d'O₂ se fixe sur la 1ère sous unité, toutes les autres unités vont avoir une affinité accrue pour l'O₂.

Elle est intense dans la moelle érythropoïétique au niveau des précurseurs des hématies

jusqu'au stade de réticulocyte. [13]

Les porphyrines sont des substances rouges constituées d'un noyau porphyrine, cycle tétrapyrrolique, variable au niveau de ses substituants.

Les porphyrines diffèrent par la nature des radicaux portés par les atomes de carbone.

Ils peuvent être : méthyl, acétique, vinyl, ou propioniques. Ainsi,

- les Uroporphyrines présentent des substituants acétique et propionique.
- Les Coproporphyrines, des substituants méthyl, propioniques et,
- Les Protoporphyrines, des substituants méthyl, vinyl, et propionique. [22]

Les différentes combinaisons de répartition de ces substituants induisent la formation de nombreux isomères.

Condensation de quatre porphobilinogènes. Elle permet l'apparition des uroporphyrinogènes et nécessite l'action conjuguée de deux systèmes enzymatiques :

- L'uroporphyrinogène synthétase avec formation de dérivés de la série I.

Ces composés sont présents physiologiquement à l'état de traces dans les liquides de l'organisme, mais peuvent augmenter dans certaines circonstances pathologiques, (porphyries) ;

- L'uroporphyrinogène isomérase permettant l'obtention des dérivés de la série III,

Seuls composés fonctionnels.

L'étape intra mitochondriale comprend :

- La décarboxylation de l'uroporphyrinogène III en coproporphyrinogène III par la transformation des quatre radicaux acétyl en radicaux méthyl ;
- L'oxydation et décarboxylation de deux résidus propanoïque en résidus vinyl et formation de protoporphyrinogène IX ;
- L'oxydation du protoporphyrinogène IX en protoporphyrine X. (Figure 14)

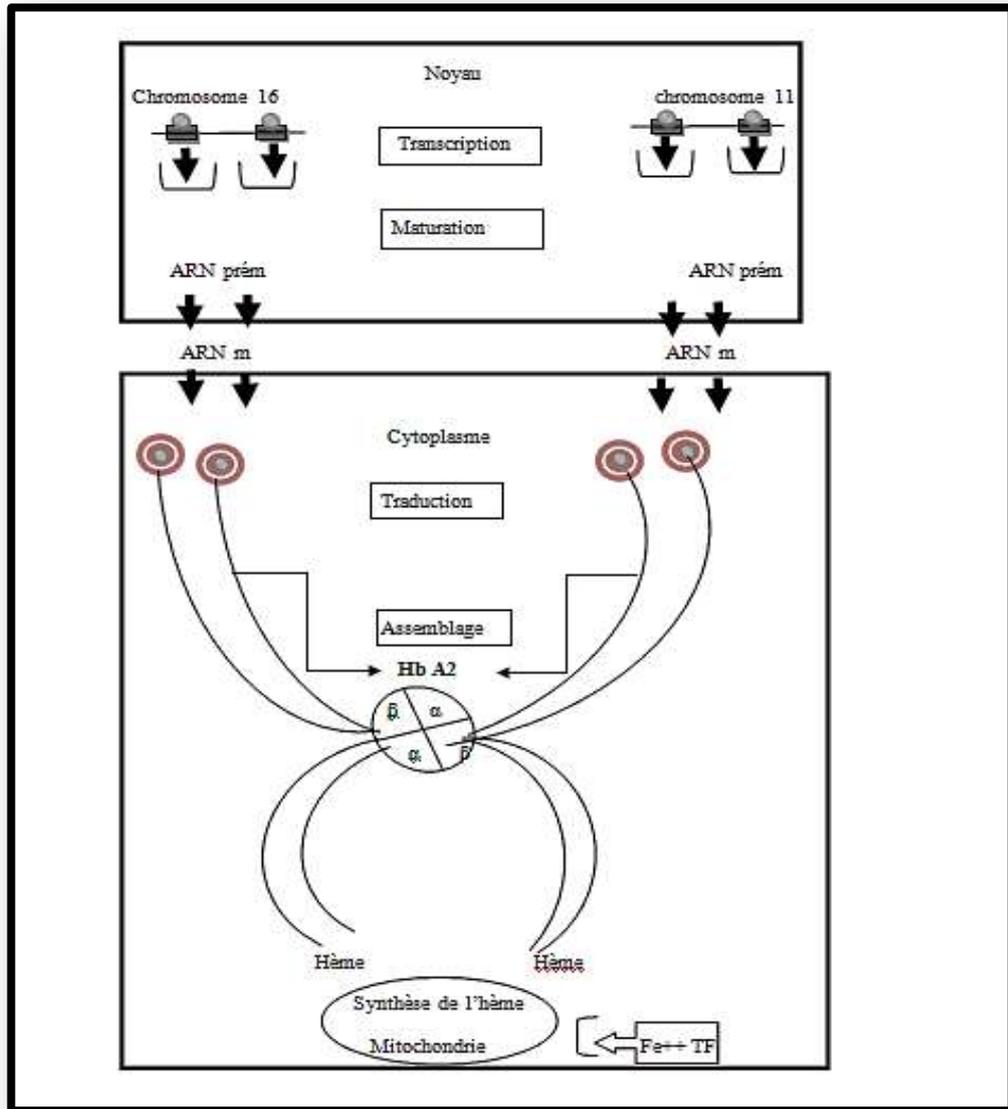


Figure 14 : La synthèse des polypeptides et de l'hème

L'incorporation de fer (Fe^{2+}) apolaire au centre de la molécule de protoporphyrine : la formation de l'hème est sous dépendance d'une hème synthétase. Le fer provient essentiellement de la destruction des hématies anciennes ou d'une érythropoïèse inefficace. Il est apporté par la transferrine jusqu'à un récepteur de la membrane cellulaire ou fourni par la ferritine intracellulaire dans les cellules non érythropoïétique. [22].

Régulation de la biosynthèse de l'hème.

Elle est très étroite. En effet, chez un sujet normal, l'élimination par voie urinaire des déchets de cette voie n'est réalisée qu'à l'état de traces, en contraste avec la grande quantité d'hème synthétisée chaque jour.

Différents facteurs participent à cette régulation :

- Les synthèses enzymatiques sont réparties entre cytosol et mitochondries et impliquent des phénomènes à travers la membrane mitochondriale et constituent l'un des principaux facteurs de régulation.
- Lors de la première étape limitante l' δ -amino lévulinate synthétase est une enzyme allostérique ayant l'hème comme effecteur négatif. Ce phénomène est majeur dans les cellules non érythropoïétique ;
- L'hème déprime également la biosynthèse des enzymes nécessaires à sa production. Leur biosynthèse est en revanche augmentée par certains corticoïdes ;
- Dans la cellule érythropoïétique, le fer est un activateur de la biosynthèse de l'hème. [13] (figure 15)

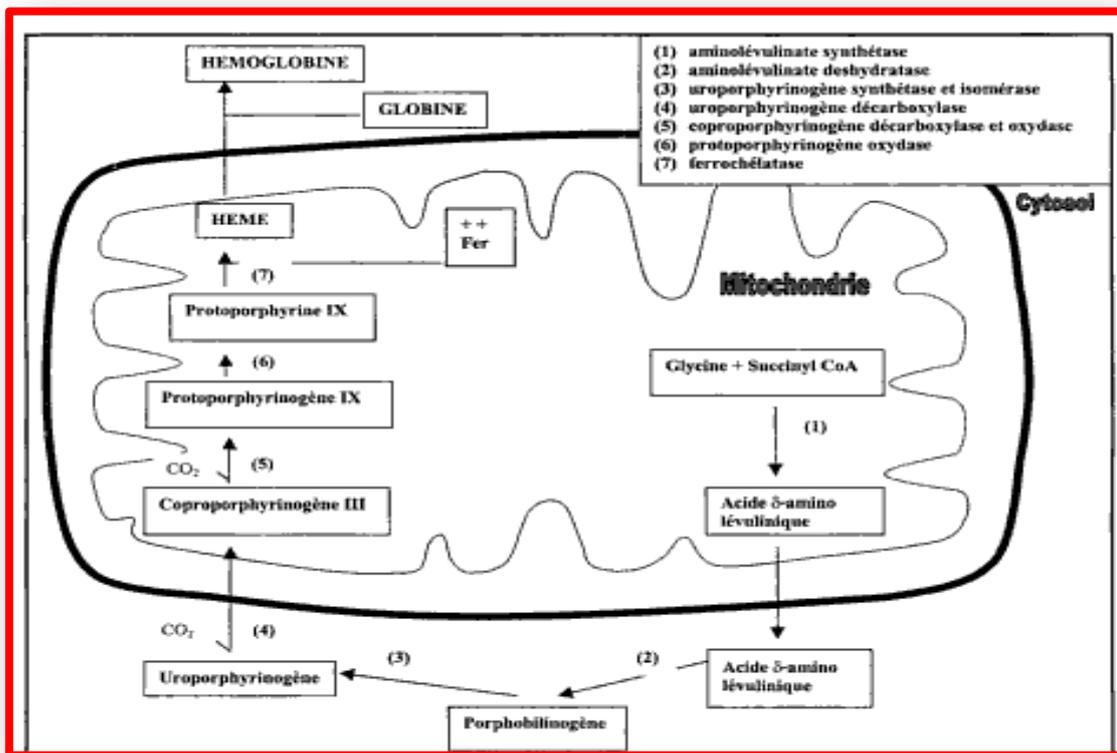


Figure15 : Localisation cellulaire de la synthèse de l'hème [22]

2.2.6 – Le catabolisme de l'Hémoglobine.

2.2.6.1- L'hémolyse intra-tissulaire (extravasculaire) :

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

Le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé sous l'action d'enzymes spécifiques dans la cellule macrophagique en une série de pigments avec libération de monoxyde de carbone puis de bilirubine libre.

Celle-ci subit dans l'hépatocyte une glycu-ro-conjugaison pour donner la bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée passe dans la bile, y est éliminée en partie tandis qu'une partie est réabsorbée dans l'intestin et est éliminée dans les urines sous forme d'urobilinène. [22].

(Figure 16 (A))

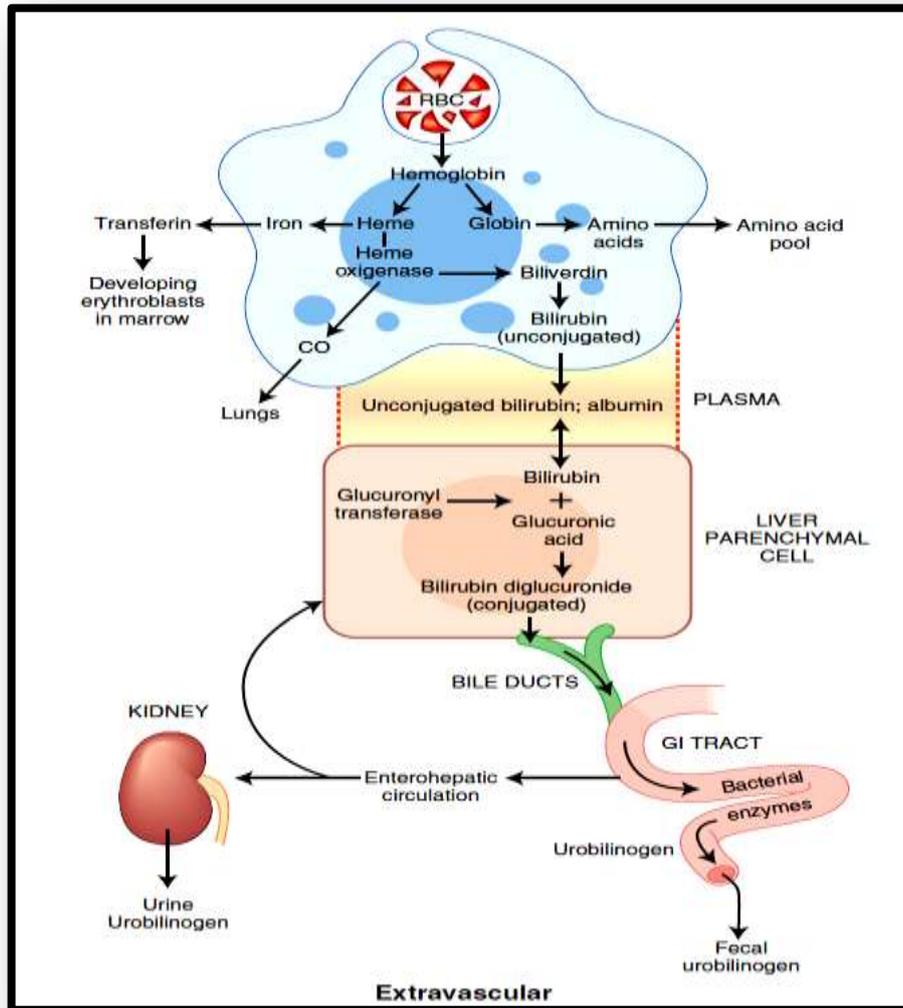


Figure 16(A) : Hémolyse extra-tissulaire

2.2.6.2- L'hémolyse intravasculaire :

Concerne une faible portion de l'hémoglobine ; environ 20% des globules rouges âgés sont détruits directement dans la circulation.

- ✓ Liaison des dimères α - β à l'haptoglobine.
- ✓ Les complexes hémoglobines- haptoglobines traversent le glomérule rénal.
- ✓ Ils sont captés par les hépatocytes où l'hémoglobine dégradée
- ✓ Quand l'hémolyse est importante, les capacités de liaison de l'haptoglobine sont dépassées. L'hémoglobine apparaît à l'état libre dans le plasma (hémoglobinémie), Elle est éliminée dans les urines (Hémoglobinurie).
- Une petite partie de l'hémoglobine est oxydée en hématine puis en méthémoglobine :
- ✓ L'hématine va se lier à 2 protéines plasmatiques : l'Albumine et l'Hémopexine.
- ✓ Le complexe hémopexine-hématine est capté par les hépatocytes, l'hème est dégradé tandis que l'hémopexine retourne dans le plasma.
- ✓ Les complexes albumine-hématine forment la méthémalbumine qui est aussi éliminée par les hépatocytes.

Devenir du fer :

Le fer libéré va être récupéré par l'organisme (circuit fermé) :

*Les 2/3 passe dans la circulation, se lie à la transferrine pour être réutilisés pour l'érythropoïèse,

*Le 1/3 restant est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

(Figure16(B))

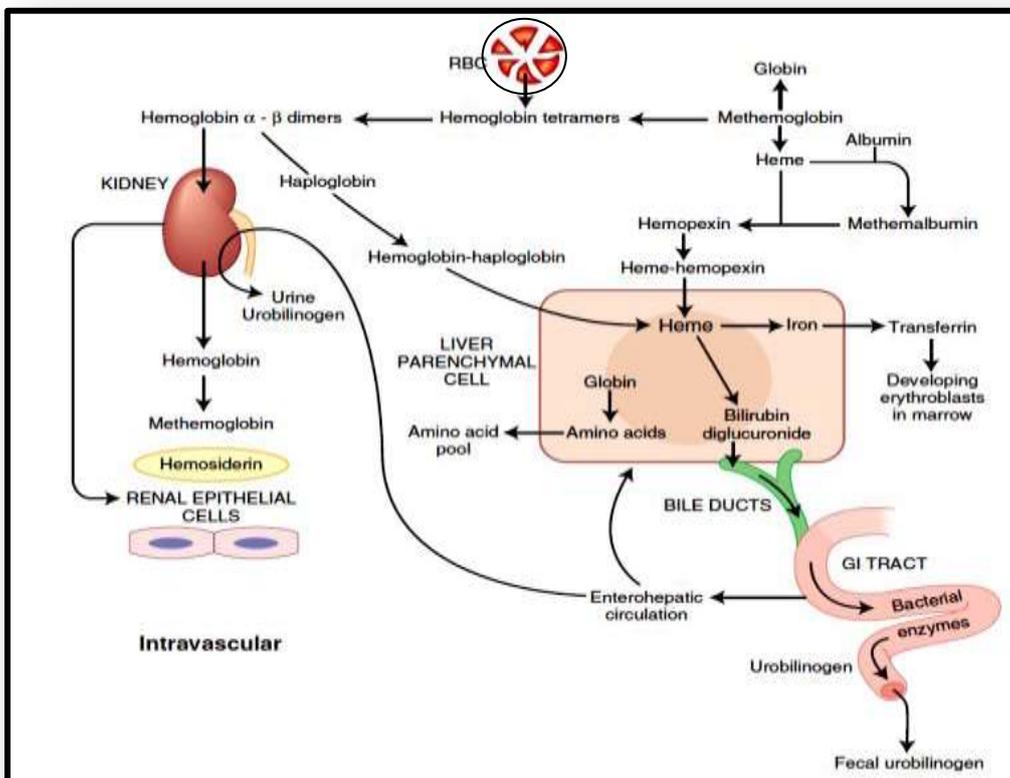


Figure 16 (B) : Hémolyse intra-vasculaire

Les hémoglobinopathies

ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANSLA VILLEDESETTE

2.3.1- Classification

Les anomalies de l'hémoglobine se répartissent en deux grands groupes :

2.3.1.1- Les anomalies de structure de la protéine :

Responsables d'anémies, plus rarement de polyglobulie ou de cyanose. C'est dans cette catégorie que se situe la drépanocytose. Ces anémies sont dues en général à des mutations qui peuvent être observées à différents niveaux (Figure 17).

2.3.1.1.1- Mutation de la poche de l'hème :

La mutation de l'hème provoque la modification des propriétés de l'Hb qui devient ainsi instable, entraînant une anémie hémolytique. Enfin l'affinité pour l'oxygène peut être modifiée ce que traduit une polyglobulie (affinité augmentée) ou une cyanose (affinité diminuée). [24]

2.3.1.1.2- Mutations des zones de contact :

Des mutations peuvent toucher les zones de contact entre sous-unités. Leur mutation se traduira par une Hb instable et une anémie hémolytique.

2.3.1.1.3- Mutation de la cavité centrale :

Quelques mutations ont été décrites, touchant les résidus de la cavité centrale, extrémité des chaînes polypeptidiques impliquées dans les ponts salins qui stabilisent la forme désoxygénée de la molécule, sites de fixation du 2,3-DPG. Chez ces variants, l'affinité pour l'oxygène est le plus souvent augmentée.

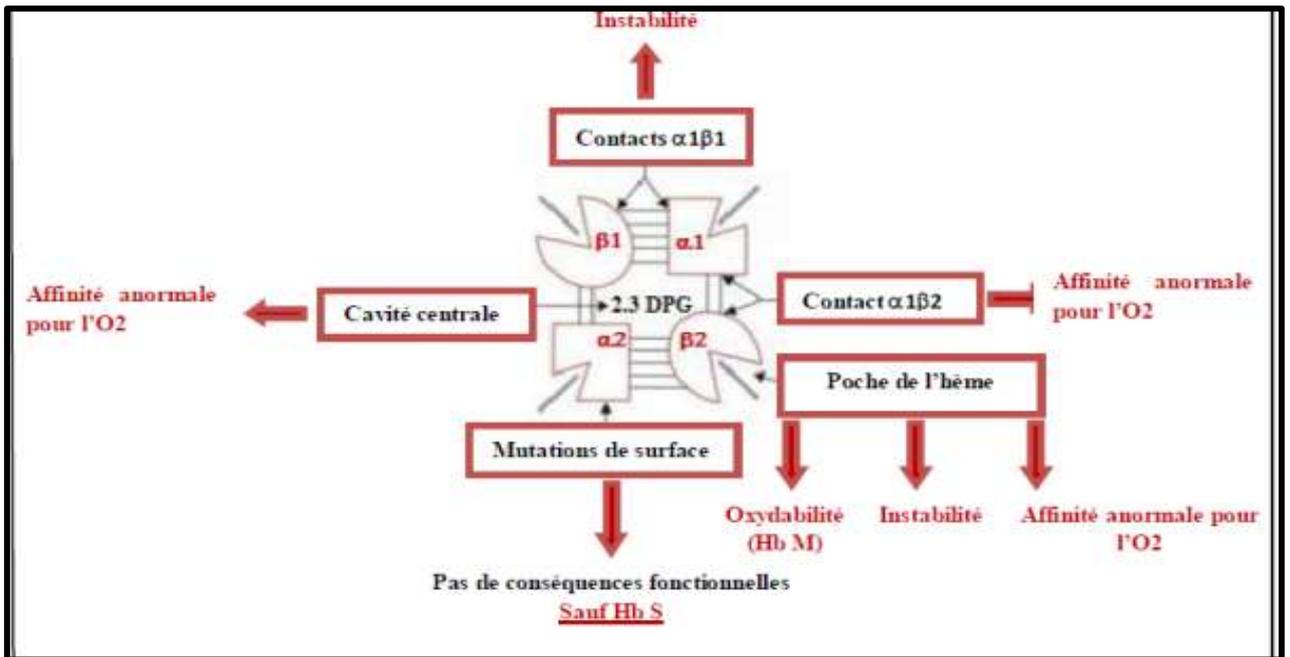


Figure 17 : Topographie des mutations sur le tétramère de globine [197]

2.3.1.2- Les anomalies de synthèse des chaînes de globine :

Ce sont d'une part les syndromes thalassémiques dont les α -thalassémies qui sont dues à un déficit de synthèse des chaînes α , et les β thalassémie résultant d'un déficit de synthèse des chaînes β , et d'autre part les persistances héréditaires de l'hémoglobine fœtale. [24]

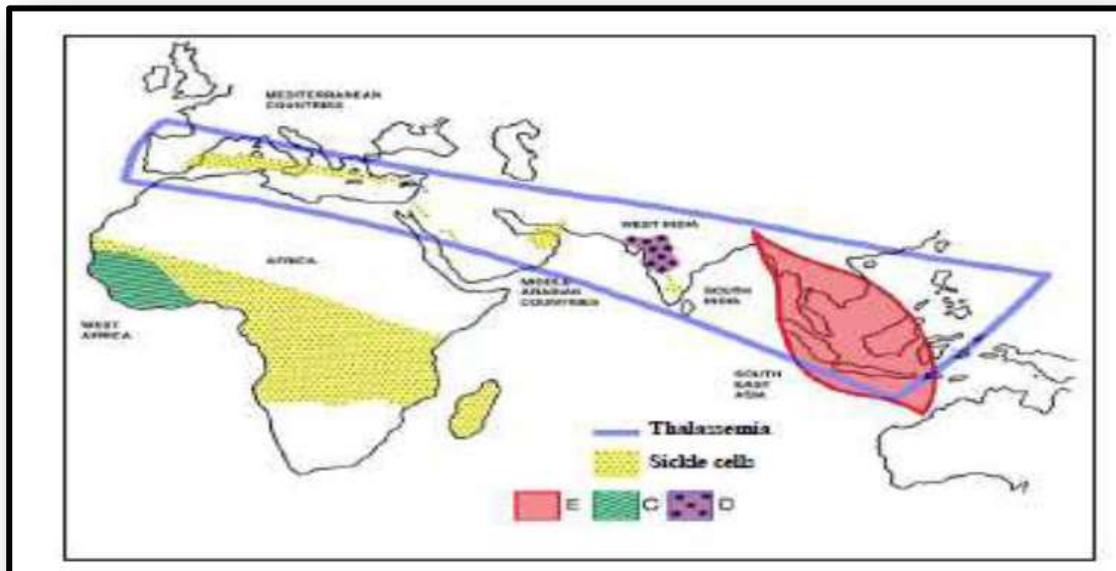


Figure 18 : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies [25]

2.3.2- Les Anomalies de structure de l'hémoglobine :

Les Hb anormales sont le plus souvent dues à une mutation ponctuelle (substitution d'une base par une autre entraînant le changement du codon et remplacement d'un acide aminé par un autre), comme c'est le cas pour l'Hb S (β 6 Glu Val). [26]

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'hémoglobine Constant-Spring (α 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. [27]

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

Il est intéressant de constater comme l'emplacement de la mutation sur la structure tridimensionnelle de la molécule de l'hémoglobine est étroitement lié à la dysfonction engendrée, ce qui illustre le concept de « maladie moléculaire ». [16]

En effet, une mutation de surface est en général sans conséquence pathologique, sauf une exception, et pas des moindres : l'Hb S, qui n'avait pas 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. [28]

En revanche, une mutation située davantage en profondeur de la molécule, va entraîner des troubles de la stabilité ou de la fonction oxyphorique de la molécule.

2.3.2.1- La drépanocytose

2.3.2.1.1- Définition :

La drépanocytose est la plus fréquente et la plus grave des anémies hémolytiques liées à une anomalie de structure de la chaîne β de globine, conséquence d'une mutation génétique entraînant une substitution de l'acide glutamique présent dans l'Hb A1 par une valine au 6ème codon du gène β de globine.[29]

Cette anomalie de structure aboutit à la production d'une Hb anormale l'Hb S qui se polymérise dans certaines circonstances provoquant la falciformation des GR d'où le terme de drépanocyte (du grec : faucille).

Ces GR falciformes, rigides et peu déformables provoquent une hyperviscosité sanguine à l'origine des accidents vaso-occlusifs très caractéristiques de cette hémoglobinopathie.

La drépanocytose affecte surtout les sujets de race noire, elle est très fréquente en Afrique centrale et occidentale, en Amérique et aux Antilles, elle se voit rarement chez des sujets de race blanche.

En Afrique les zones de forte endémie drépanocytaire coïncidant avec celle d'infestation par le Plasmodium falciparum). [30].

2.3.2.1.2-Historique :

En 1904, **James Herrick** décrit pour la première fois cette pathologie suite à l'observation d'un frottis sanguin qui montre des hématies inhabituelles en forme de faucille ou feuille d'acanthé.

En 1949, **James Neel** démontre que la transmission de cette maladie est mendélienne.

Cette mutation autosomique récessive sur le chromosome 11 a été trouvée identique dans tous les cas explorés .La drépanocytose a été la première maladie moléculaire identifiée il y a plus de 50 ans,

Pauling : En, 1949, met en évidence la migration électrophorétique anormale de l'hémoglobine S.

Ingram : En 1956, caractérise la structure primaire de la chaîne d'Hb S et révèle la substitution d'un acide glutamique par une valine, ce qui est expliqué ultérieurement par une mutation GAG→GTG au niveau du 6ème codon du gène β -globine.

Purtez, met en évidence, **En 1950**, la solubilité diminuée de l'Hb S désoxygéné, puis **en 1960**, la structure tridimensionnelle de l'Hb, déterminée par la cristallographie de rayon X et, enfin, celle des modifications stéréochimiques induites par la fixation, puis la libération d'oxygène **2003**. [30]

2.3.2.1.3- Répartition géographique :

La présence d'hémoglobine S se rencontre majoritairement chez les populations noires en Afrique (Bénin, Mali, Afrique centrale), aux Antilles et aux Etats-Unis, mais aussi chez les populations indiennes, arabes et méditerranéennes (Grèce, Sicile). [29] (Figure 19)



Figure 19 : Répartition géographique mondiale de la drépanocytose

2.3.2.1.4.- Physiopathologie :

2.3.2.1.4.1- Mécanisme génétique :

L'affection est transmise sur le mode autosomique récessif les homozygotes sont notés S/S, les hétérozygotes A/S, on rencontre souvent des doubles hétérozygote ou hétérozygotes composites surtout S/C et S/ β Thal. [31]

Transmission Autosomique récessif

- Hb S (sickle cell disease) = drépanocytose.

En revanche, les cas d'hétérozygoties composites, avec Hb S et C (populations africaines) ou Hb E et β -thalassémie (populations asiatiques), sont beaucoup plus symptomatiques. De telles associations sont fréquemment rencontrées dans les populations où les 2 variants coexistent. [32] (Figure 20)

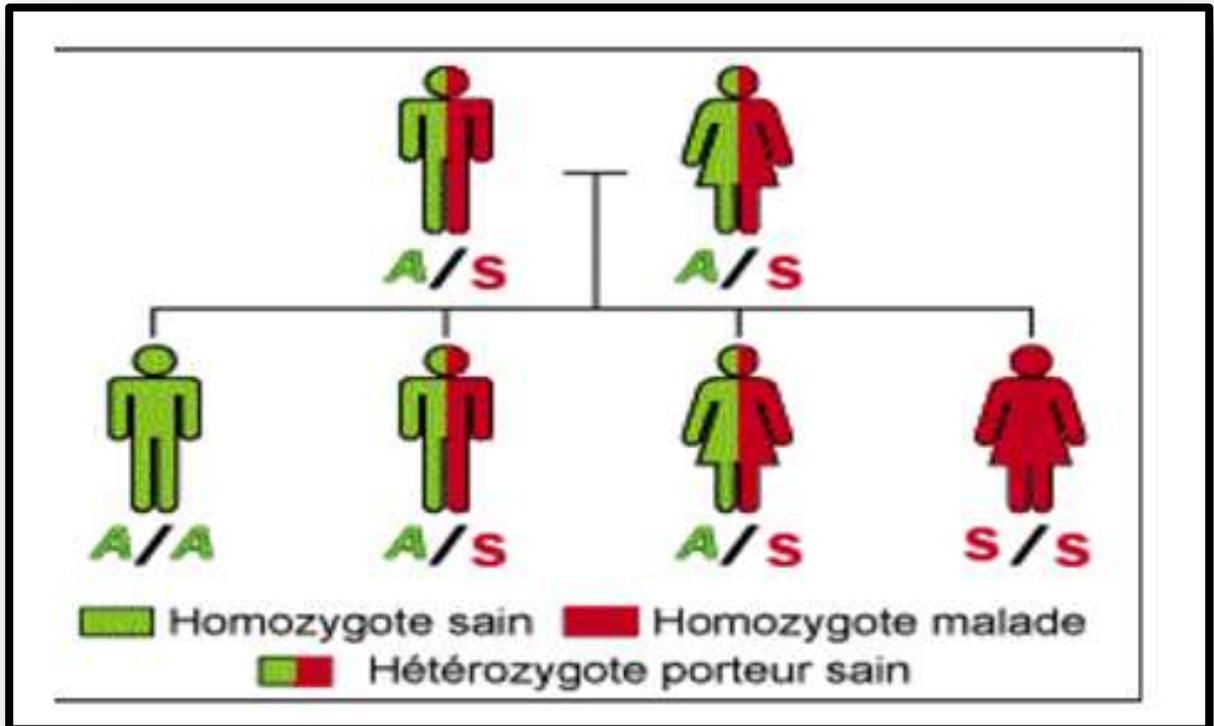


Figure 20 : Mode de transmission de la drépanocytose

Une origine multiple de la mutation a été mise en évidence par les études de polymorphisme de restriction de l'ADN dans la région du gène β de la globine réalisé sur des populations africaines et a montré l'existence de 03 haplotypes majeurs (Béninois, sénégalais et centre africain).

Récemment une quatrième mutation indienne a été identifiée. Les patients porteurs de l'haplotype sénégalais ont une expression d'Hb F significativement plus élevée que les autres groupes avec surtout un rapport $G \gamma/A \gamma$ de type foetal [33].(Figure 21)

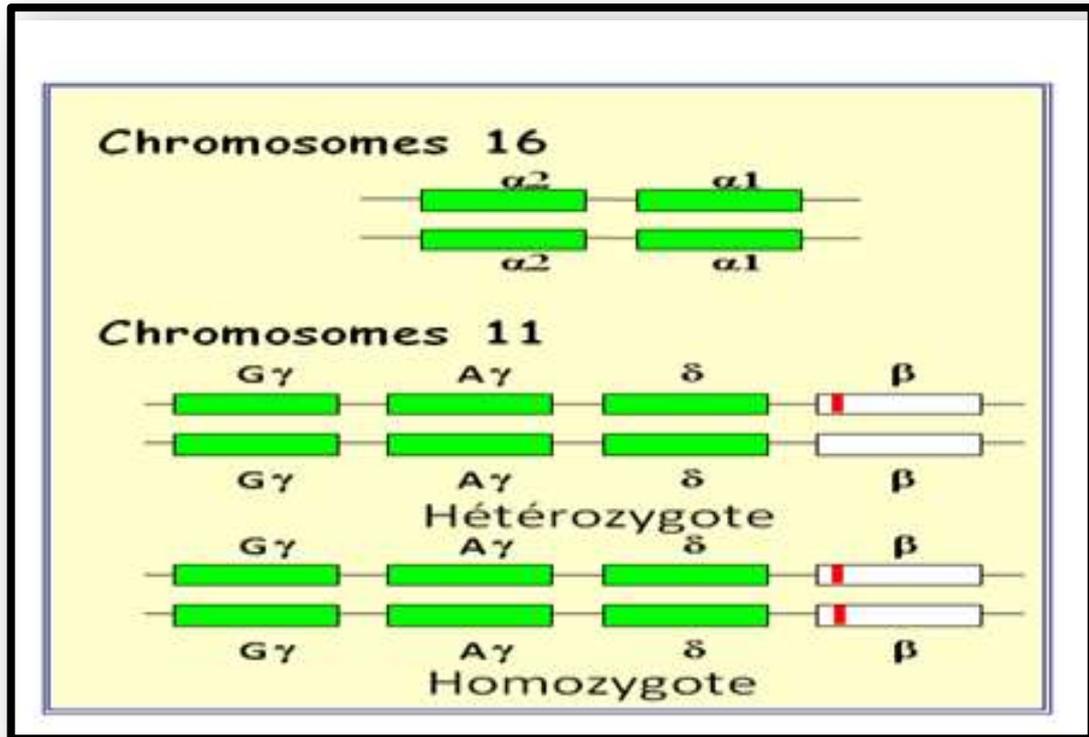


Figure 21 ; Anomalies chromosomiques de la drépanocytose

Le premier support génétique identifié a été un polymorphisme de restriction (**RFLP** = Restriction Fragment Length Polymorphism) défini par l'absence ou la présence d'un site de clivage par l'enzyme *HpaI* situé en aval de la mutation β^S (du côté 3'). [21].

Les haplotypes de restriction sont caractéristiques d'un groupe ethnique précis, et suggèrent l'origine multicentrique de la mutation β^S , ils sont aussi bien corrélés \hat{R} statistiquement à la tolérance de la maladie, mais pas sur le plan individuel.

Ainsi, 5 haplotypes majeurs sont définis : haplotypes Sénégal, haplotype Bénin, Haplotype Centre africain, haplotype Arabe_Indien, et haplotype Camerounais. [16]. (Figure 22)

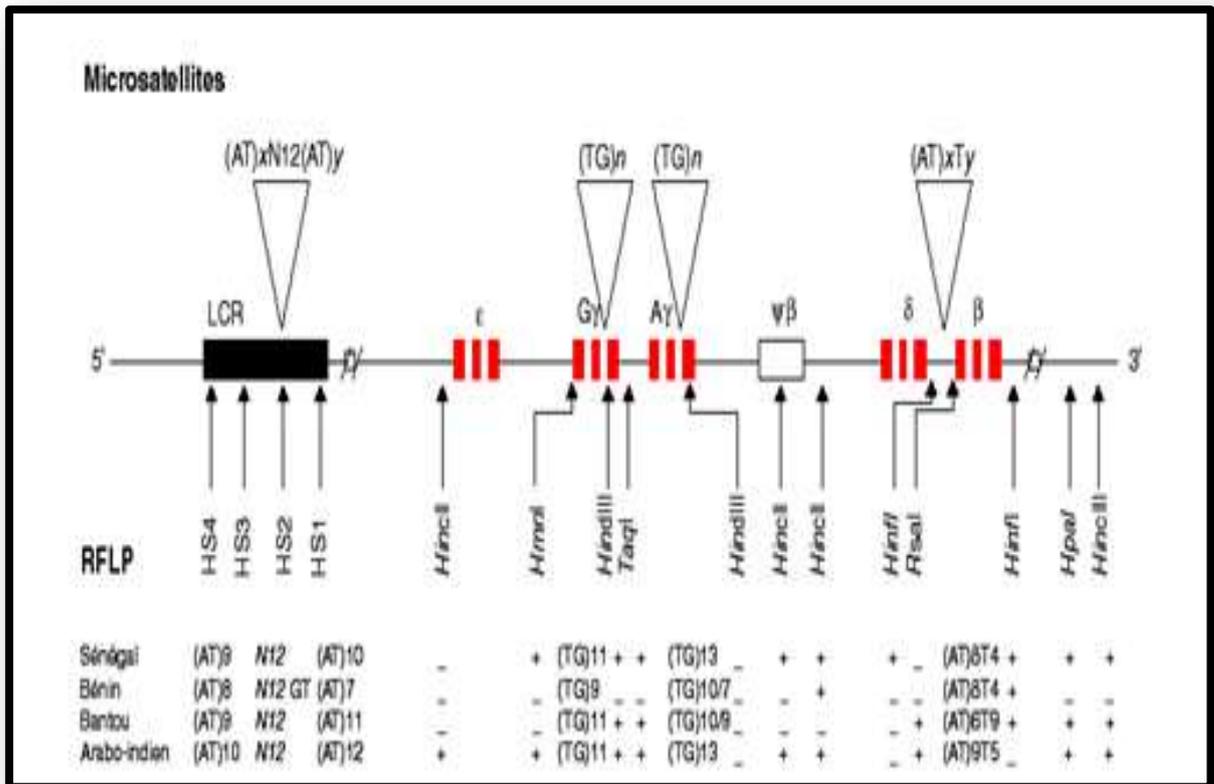


Figure 22 : Les différents types de mutation dans l'Afrique et Arabo-Indien

2.3.2.1.4.2 - Conséquence de l'hémoglobine S :

L'enchevêtrement des molécules d'Hb S désoxygénée formé par leur polymérisation est responsable de la déformation du GR qui prend un aspect en faucille. [29](Figure 23, 24). Ainsi, le GR perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité aboutissant à une **hémolyse prématurée**.

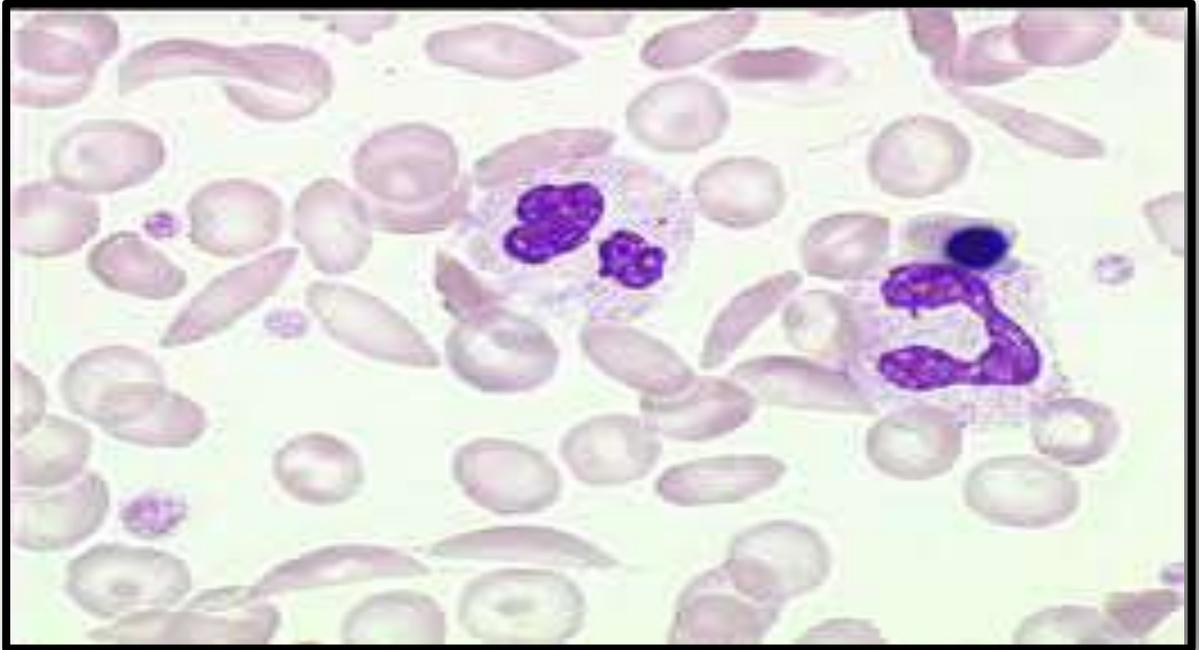


Figure 23 : Aspect des globules drépanocytaires sur le frottis sanguin.

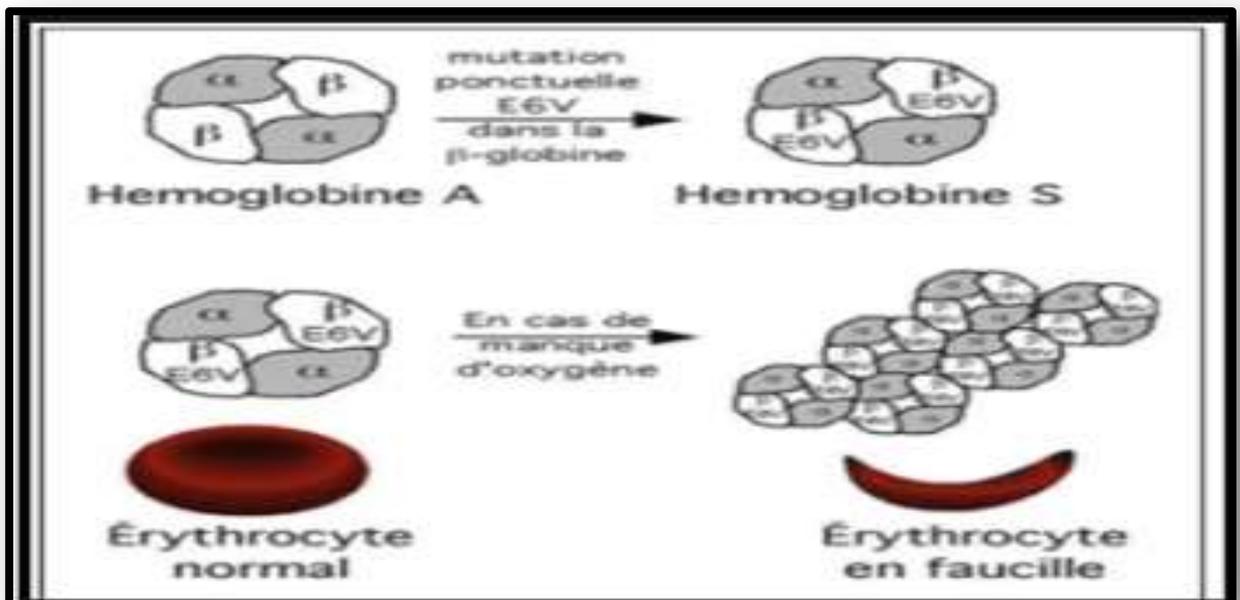


Figure 24 : Variation du globule rouge normal et le globule rouge en faucille

Tout facteur favorisant la désoxygénation, soit la baisse de la pO_2 , la baisse du pH, l'augmentation de la Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, de la température ou du 2,3-BPG, aggrave ce phénomène de falciformation. [34] 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. La présence de drépanocytes est responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine, leur adhérence à l'endothélium vasculaire est augmentée en particulier au niveau des veinules favorisant les complications vaso-occlusives. [35]

Les causes favorisant la désoxygénation (hypoxie, fièvre, acidose, déshydratation...), donc la falciformation, conduisent à des accidents vaso-occlusifs. Ces obstacles à la circulation accentuent encore le trouble initial. [28] (Figure 25).

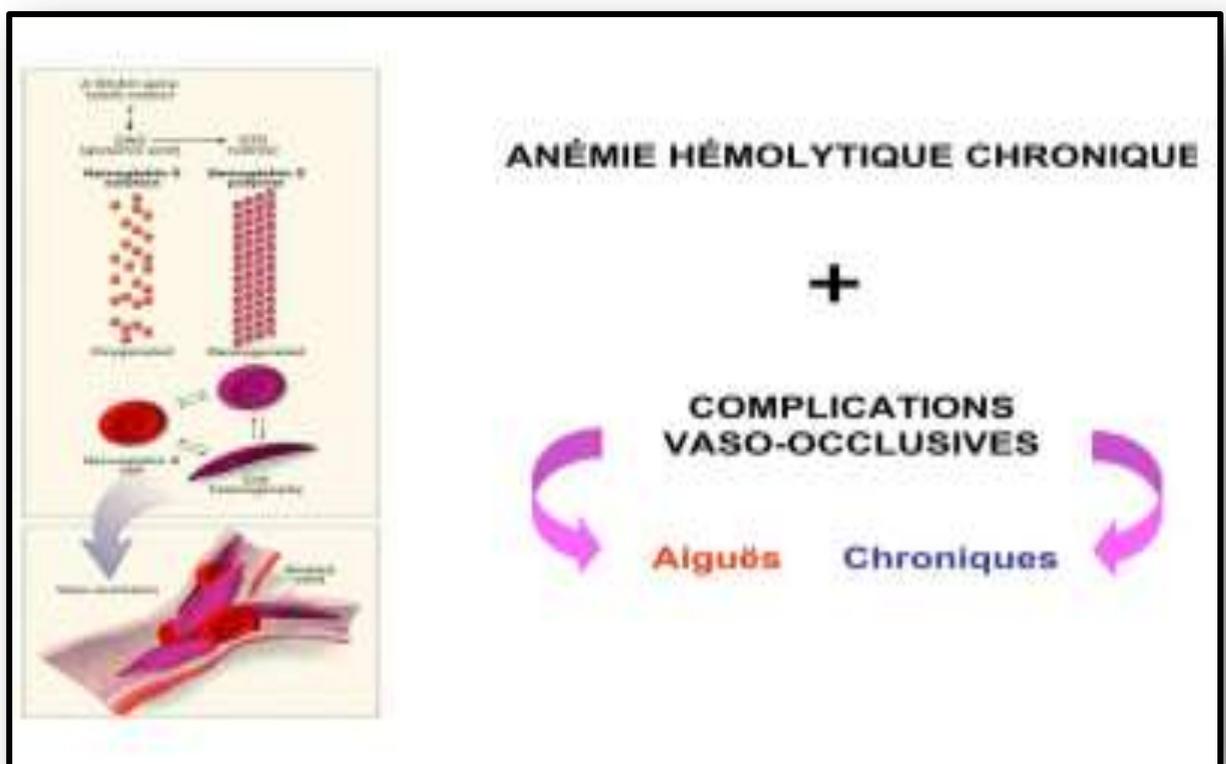


Figure 25 : Schéma physiopathologique de la drépanocytose [28]

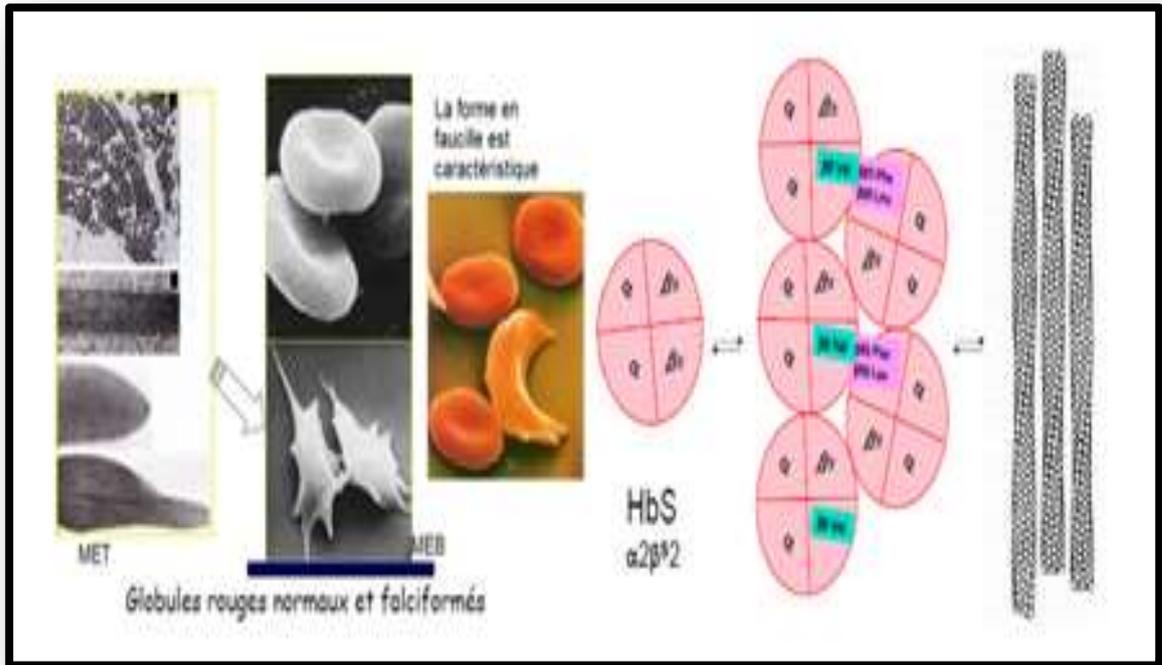


Figure 26 : La polymérisation de l'hémoglobine S [36]

2.3.2.1.5-Aspects cliniques :

2.3.2.1.5.1- La Drépanocytose homozygote :

Les premiers signes cliniques n'apparaissent qu'après l'âge de six mois, période où l'hémoglobine S remplace progressivement l'hémoglobine F.

2.3.2.1.5.1.1- Complications aiguës :

Les crises douloureuses sont les manifestations pathologiques les plus fréquentes dans l'enfance et correspondent à des accidents ischémiques (crises vaso-occlusives), elles sont surtout fréquentes entre 5 et 20 ans. Elles touchent les membres, le thorax, le rachis et les tissus mous.

- Les infections, favorisées par l'hyposplénie sont responsables d'une morbidité importante et de mortalité dans l'enfance dont les pneumopathies sont les plus fréquentes.
- Une aggravation de l'anémie peut être liée à une carence surajoutée (fer, folates), à une infection ou à une crise douloureuse. Elle est fréquente chez le petit enfant. [142]
- Syndrome douloureux thoracique qui survient chez 25 à 40 % des patients et conduit au décès dans 20 % des cas. [28] (Figure 27)

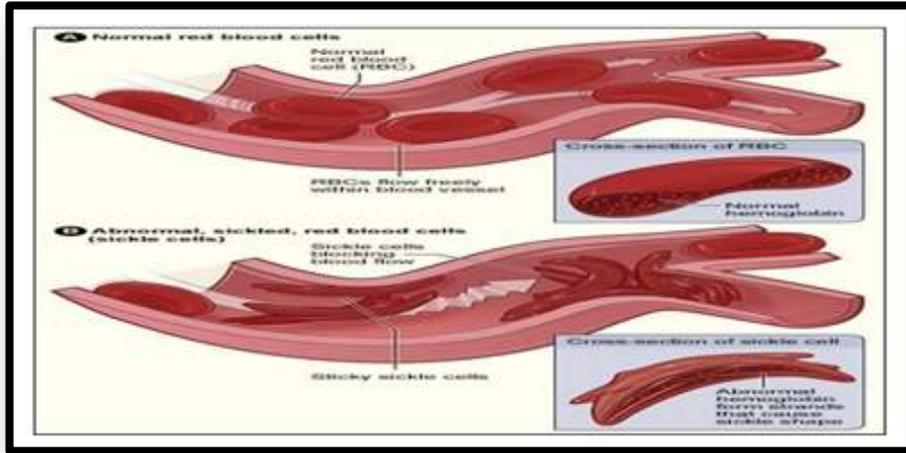


Figure 27 : La vaso – construction [36]

2.3.2.1.5.1.2–Complications chroniques :

Les complications chroniques sont représentées par la lithiase biliaire, l'insuffisance rénale par nécrose papillaire, l'insuffisance cardiaque, les viroses post transfusionnelles et les ostéonécroses aseptiques (Figure 28)



Figure 28 : Le syndrome main – pied et thoracique aigu de la forme homozygote de la Hb S

2.3.2.1.5.2- La Drépanocytose hétérozygote :

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien.

Dans certains cas, cependant, on peut observer chez ces patients des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère. [38]

On a également rapporté des hématuries macroscopiques en rapport avec des nécroses papillaires. La principale recommandation à faire aux drépanocytaires hétérozygotes est de ne pas se placer dans des situations à risque d'hypoxémie sérieuse.

2.3.2.1.6- Le diagnostic biologique :

2.3.2.1.6.1- La drépanocytose homozygote :

2.3.2.1.6.1.1-La numération formule sanguine :

La drépanocytose homozygote se manifeste par une anémie hémolytique sévère avec un taux d'Hb de 7 à 9 g/dl, normocytaire, normochrome et régénérative.

- La numération leucocytaire montre une hyperleucocytose modérée dont la moyenne se situe à 15 G/l avec prédominance de Polynucléaires Neutrophiles en dehors de toute infection.
- La numération des plaquettes montre un taux normal entre 150 et 400.10³/mm³.

2.3.2.1.6.1.2- Frottis sanguin montre :

* la présence d'hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes qui ont une forme allongée, aux deux extrémités pointues.

* La présence de corps de Jolly, une poïkilocytose qui exprime des globules rouges déformés qui peuvent parfois prendre une forme très irrégulière (poire, virgule), parfois une polychromatophilie et des ponctuations basophiles. [39] (Tableau II).

2.3.2.1.6.1.3 –Le Bilan biochimique :

*Le malade drépanocyttaire présente un taux de bilirubine totale très élevé, un taux de ferritinémie élevé, une surcharge en fer du fait de l'hémolyse et le plus souvent une carence en folates. [40].

Tableau II : Caractéristiques hématologiques des syndromes drépanocytoses

	Valeur Normale	A/S	S/S
Hb (g/l)	120 - 160	N	70 - 90
VGM (fl)	80 - 100	N	75
Rétic (G/L)	50 - 100	N	200 - 600
Electro Hb			
Hb A %	97 - 98	55 - 60	00
Hb S %	00	40 - 45	77 - 96
Hb F %	<1	<2	02 - 20
Hb A2 %	2.5 - 3.5	2.5 - 3.5	2.5 - 5

2.3.2.6.1.4-Diagnostic de certitude :

Le diagnostic de certitude est établi par électrophorèse de l'Hb [39] qui montre un profil caractéristique (Figure 29)

<input type="checkbox"/> Absence Hb A <input type="checkbox"/> Hb A2: 2 à 4% <input type="checkbox"/> Hb F: 1 à 15% <input type="checkbox"/> Hb S: 75 à 90%	 <p>Sujet homozygote SS</p>	Hb A1: 97 % Hb A2: ≤ 3,1 % Hb F: ≤ 1 % [1]	 <p>Sujet normal A/A</p>
--	---	--	--

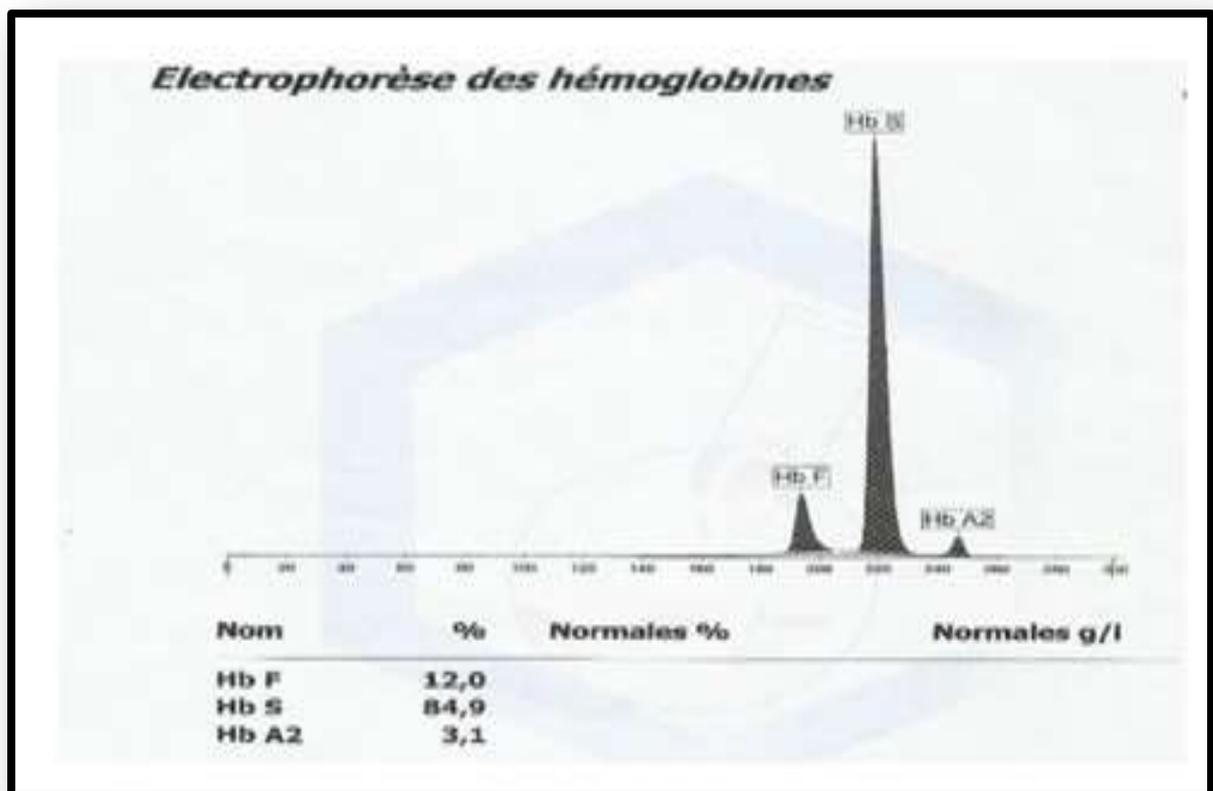


Figure 29 : Tracé électrophorétique de la drépanocytose Homozygote

2.3.2.1.6.2- La drépanocytose hétérozygote :

2.3.2.1.6.2.1- Numération formule sanguine : L'hémogramme est normal.

2.3.2.1.6.2.2 - Frottis sanguin : la morphologie des globules rouges est normale. Le diagnostic de certitude se fait par électrophorèse de l'Hb qui montre un profil caractéristique.

(Figure 30)

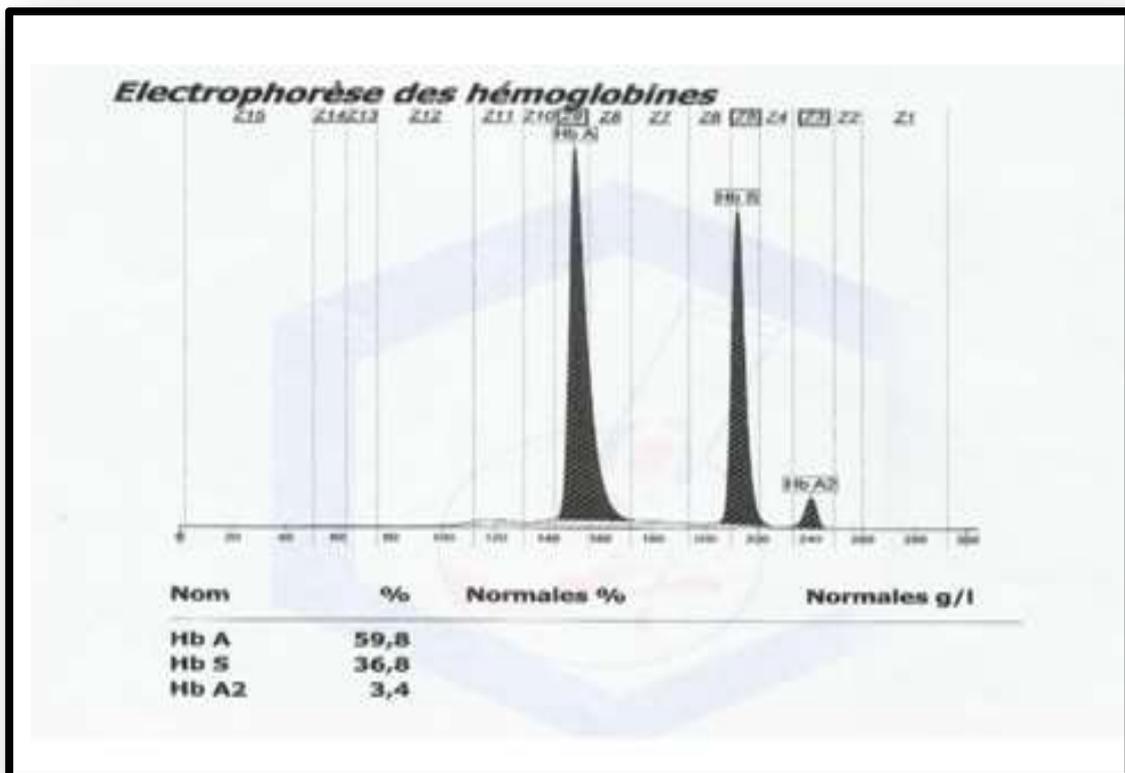
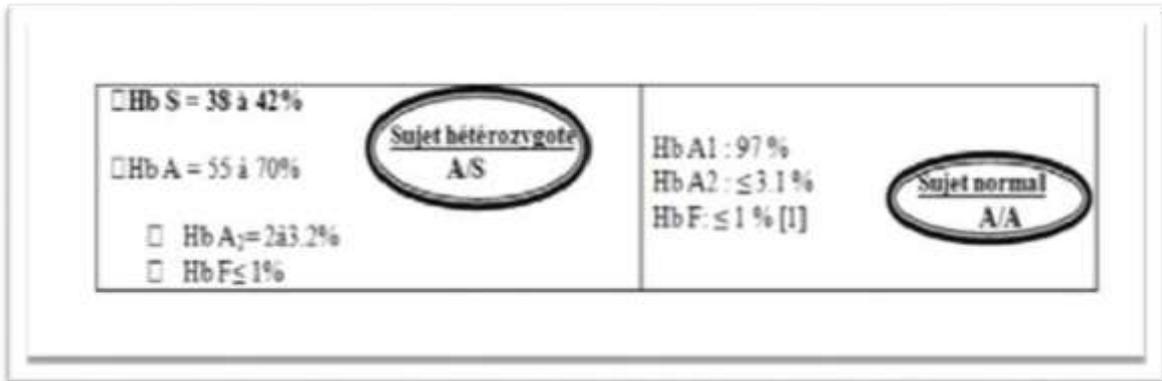


Figure 30 : Tracé électrophorétique de la drépanocytose Hétérozygote

2.3.2.1.6.3- Traitement de la drépanocytose

2.3.2.1.6.3.1- Principe de la prise en charge :

Si la drépanocytose hétérozygote ne nécessite habituellement aucun traitement, les syndromes composites(S/C et S/β) imposent une surveillance médicale identique à celle de la forme homozygote.

La prise en charge des syndromes drépanocytoses s'effectue en consultation, en collaboration avec le médecin traitant. [39]

C'est au cours de ces entretiens répétés et réguliers que des informations sont données aux patients sur la maladie et la conduite à tenir en cas d'accidents aigus.

Il est impératif de consigner dans le dossier de chaque patient son groupe sanguin avec son phénotype érythrocytaire devant une anémie sévère du drépanocytaire homozygote en cas de transfusion en urgence. [41]

La greffe de moelle n'a que des indications marginales chez l'adulte. En pratique courante, deux traitements de fond existent. [42]

2.3.2.1.6.3.2-La transfusion sanguine :

La transfusion sanguine est rarement proposée dans le but de remonter l'hémoglobine, l'anémie des patients drépanocytaires étant chronique et le plus souvent bien tolérée.

De même, la crise vaso-occlusive osseuse non compliquée ne représente pas une indication à la transfusion. [34]

L'intérêt de la transfusion dans la drépanocytose est de diminuer rapidement la proportion des globules rouges contenant de l'hémoglobine S, et donc d'enrayer la cascade physiopathologique délétère. [43]

2.3.2.1.6.3.3-L'hydroxyurée :

L'hydroxyurée est le seul traitement de fond de la drépanocytose par voie orale. Il est susceptible d'augmenter le pourcentage d'Hb fœtale au sein de l'hématie drépanocytaire.

Cette Hb a un rôle protecteur contre les effets délétères de l'Hb S. Son efficacité peut être spectaculaire chez certains patients.

Ce traitement diminue le nombre de crises vaso-occlusives osseuses, de transfusions et d'hospitalisations. [44]

2.3.2.1.6.4- Conseils aux patients ayant une drépanocytose homozygote.

La surveillance et les conseils donnés en cas de drépanocytose homozygote diffèrent selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte. Chez l'enfant, le problème est avant tout la prévention et le traitement des complications infectieuses et de celles liées à l'anémie aiguë.

Chez l'adulte, c'est la prévention et la prise en charge des crises et des complications chroniques. [45].

Quelques mesures générales préventives s'imposent chez tout drépanocytaire.

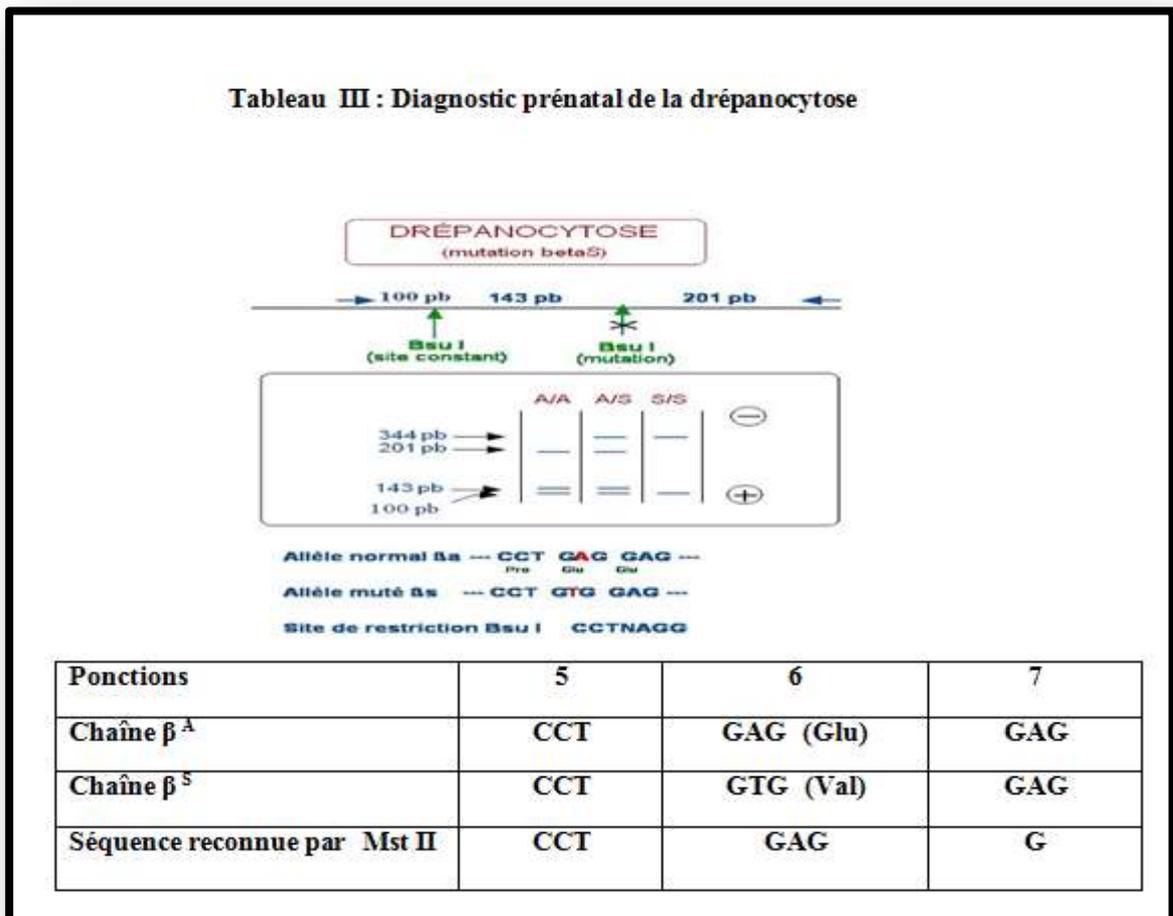
- Effectuer les vaccinations : anti-diphtérique, anti-tétanique, anti-poliomyélite, anti-coqueluche, BCG, anti-variole, anti-rougeole, anti-typho-paratyphoïde, anti-pneumococcique, anti-hépatique B, et-anti Haemophilus.
- Assurer un large apport en boissons
- Eviter la fatigue, les variations brusques de température, les séjours en altitude au-delà de 1500m.
- En cas de fièvre, utiliser un antipyrétique.
- En cas de crise drépanocytaire bénigne : repos au chaud et antalgiques. En cas de crise plus importante : consulter le médecin traitant ou se présenter à l'hôpital.
- Toute infection doit entraîner une consultation.
- Les voyages en avion sont permis à la condition que la cabine soit pressurisée.
- Médicaments : Spéciafodine ; 5mg/j les dix premiers mois de chaque mois ; NRS 100 000U/kg/j ; enfant : 50 000 à 100 000U/kg/j après un an. En zones impaludée : Nivaquine ou autre antipaludéen de synthèse.
- Prévoir une consultation régulière tous les trois mois, même en absence de problème apparent. [45]

2.3.2.1.6.5- Diagnostic prénatal :

Il peut être réalisé chez les couples hétérozygotes qui ne souhaitent pas avoir d'enfant atteint de drépanocyte S/S, S/C, S/ β -thalassémie.

La biologie moléculaire permet de faire le diagnostic de drépanocytose homozygote sans ambiguïté vers la septième semaine de grossesse à partir d'une biopsie des trophoblastes des villosités chorales, ou plus tardivement à partir d'un prélèvement de sang fœtal effectué à la dix-huitième semaine, soit par ponction écho-guidée, soit par ponction fœtoscopie de la veine fœtale [37]. Le diagnostic prénatal de la drépanocytose est particulièrement simple à réaliser par les techniques de la biologie moléculaire. [46]

On dispose en effet d'une enzyme de restriction, Mst II ou Bsu I, reconnaissant spécifiquement la séquence de la région de l'ADN codant pour le Glu β6 et permettant ainsi la distinction entre le génome normal et anormal. [46]. La méthode d'amplification élective (PCR) permet un diagnostic encore plus rapide. Après une amplification de quelques heures in vitro, le fragment contenant le sixième codon du gène β de globine est digéré par l'enzyme dont le site de clivage est perturbé spécifiquement par la mutation drépanocytaire.



Une simple électrophorèse suivie de la visualisation des fragments d'ADN par fluorescence après coloration au bromure d'éthidium montre si le fragment est coupé (codon normal) ou non (codon muté). [3] (Tableau II).

2.3.2.2–Hémoglobinosse C.

2.3.2.2.1-Définition.

L'hémoglobinosse C, dont la substitution a été identifiée en 1958 résulte d'une mutation ponctuelle identifiée : β 6 Glu →Lys. Par sa fréquence, c'est la seconde des hémoglobines anormales africaines ; Son épïcetre se situe sur le plateau Voltaïque. [47]

2.3.2.2.2- Répartition géographique.

On retrouve l'hémoglobine C principalement en Afrique de l'Ouest, notamment au Ghana, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Togo et au Bénin, mais aussi chez les populations noires d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes.

L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, sont également concernés. [48]

2.3.2.2.3 -Physiopathologie :

Les hématies contenant l'hémoglobine C sont des cellules partiellement déshydratées, de petite taille, ayant une charge d'hémoglobine normale.

L'augmentation de la concentration en hémoglobine explique la présence des cristaux observés à l'intérieur des hématies.

Il existe une perturbation des échanges ioniques transmembranaires.

Les érythrocytes contenant l'Hb C sont des cellules partiellement déshydratées (Xérocyles), de petite taille, ayant une charge hémoglobinique normale. [49]

2.3.2.2.4 - Aspects cliniques :

2.3.2.2.4.1-Hémoglobinose C homozygote

Les patients homozygotes pour cette mutation présentent généralement une anémie légère à modérée, associée à une fréquente splénomégalie. Le risque de lithiase biliaire et de déficit en folates est augmenté en raison de la chronicité de l'hémolyse. [47]

2.3.2.2.4.2 - Le profil hétérozygote A/C.

Le profil hétérozygote A/C, ou trait hémoglobine C, est totalement asymptomatique.

2.3.2.2.5– Diagnostic biologique :

2.3.2.2.5.1-Anomalies hématologiques

- Chez le sujet hétérozygote, le frottis sanguin ne présente pas de particularités et les constantes érythrocytaires sont normales. (hémoglobine : Normale et Volume globulaire moyen: Normal)

- Le sujet homozygote C/C présente une anémie microcytaire.

(hémoglobine : 10 -13g/dl et Volume globulaire moyen : 65-75 fl avec présence des cellules en cibles). [50]

2.3.2.2.5.2 - Diagnostic de certitude :

C'est l'électrophorèse de l'hémoglobine qui met en évidence l'Hb anormale C

-Sur **acétate de cellulose à pH alcalin**, l'hémoglobine C migre plus lentement que l'hémoglobine S, à la même position que l'hémoglobine A2, E et l'hémoglobine O Arab.

-A l'état hétérozygote, l'hémoglobine C représente 35 à 45 % des hémoglobines ; les hémoglobines F et A2 ne sont pas quantitativement modifiées.

-A l'état homozygote, l'hémoglobine est supérieure à 90% avec absence d'hémoglobine A, les taux des hémoglobines A2 et F ne sont pratiquement pas modifiés.

2.3.2.3-L'hémoglobinosose E :

2.3.2.3.1-Définition :

L'hémoglobine E est, en fréquence, la 2ème des hémoglobines anormales après l'hémoglobine S.

Elle se rencontre surtout dans le sud-est asiatique, où elle s'associe d'ailleurs fréquemment avec d'autres anomalies comme les α ou les β -thalassémies.

Les cas français ne sont pas exceptionnels, notamment en raison des migrations de populations venant d'anciennes colonies françaises comme le Cambodge ou le Laos par exemple. Elle est un variant de l'hémoglobine, résultant d'une mutation du codon 26 du gène β -globine qui entraîne le remplacement d'un acide glutamique par une lysine (26Glu \longrightarrow Lys).

Elle se trouve à l'état hétérozygote (trait A/E), homozygote (hémoglobinosose E) ou forme des hétérozygotes composites E/ thal, ou encore S/E. [51].

2.3.2.3.2-Physiopathologie :

La mutation à l'origine de l'hémoglobine E modifie la séquence nucléotidique au voisinage du site normal d'épissage et dévoile ainsi un site d'épissage cryptique, normalement non utilisé.

Ce site d'épissage caché, décale le cadre de lecture et conduit ainsi à rencontrer précocement un signal de terminaison.

Ainsi l'hémoglobine E est responsable d'un syndrome thalassémique, c'est-à-dire d'un déficit de synthèse de l'une des chaînes de globine. [52] (figure 31)

2.3.2.3.3– Aspects cliniques :

2.3.2.3.3.1- Trait d'hémoglobinoase hétérozygote A/E :

Les hétérozygotes A/E sont asymptomatiques.

2.3.2.3.3.2 -Hémoglobinoase homozygote E :

Les homozygotes E/E présentent habituellement un tableau d'anémie hémolytique modérée bien supportée. La présence d'une splénomégalie reste rare

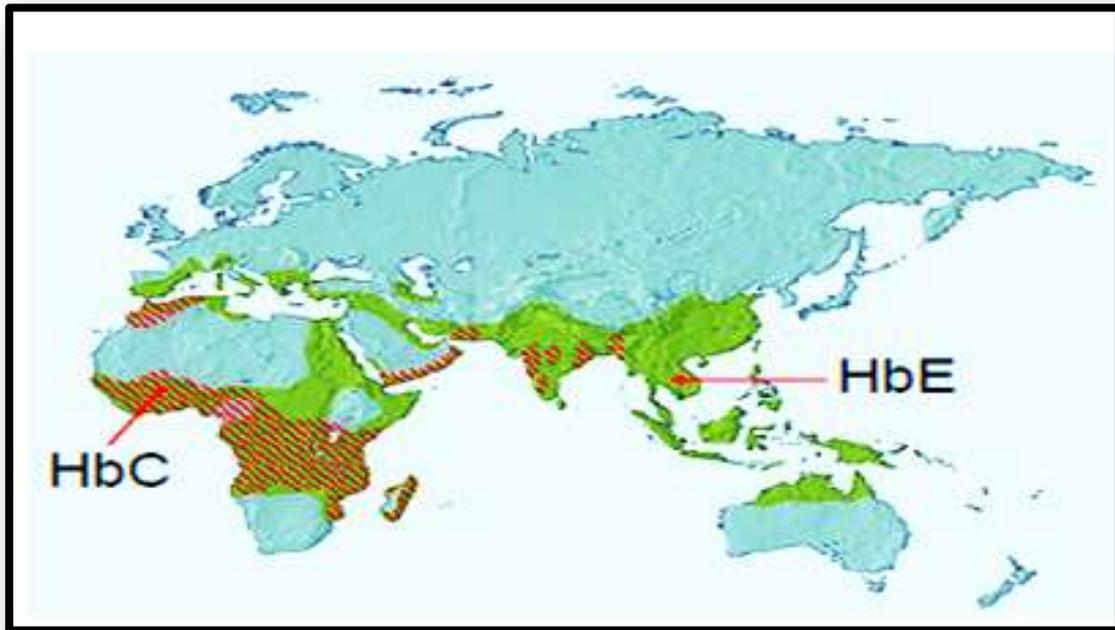


Figure 31 : Répartition géographique de l'Hb E et l'Hb C

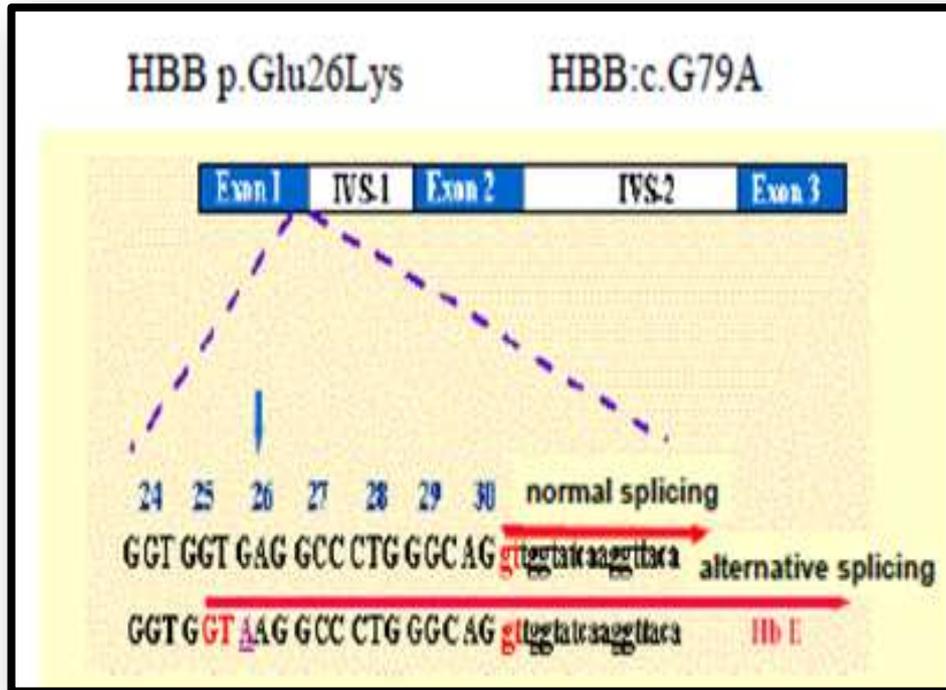


Figure 32 : Anomalies moléculaires de l'Hb E

2.3.2.3.4-Diagnostic biologique :

2.3.2.3.4.1-Anomalies hématologiques Selon l'anomalie génétique en cause, on observe :

- Chez le sujet hétérozygote A/E, l'hémogramme montre une pseudo polyglobulie microcytaire et hypochrome.
- Le sujet homozygote E/E présente une anémie hémolytique modérée, microcytaire et hypochrome.

Tableau IV : Caractéristique hématologiques des hémoglobines E

	Hb E Hétérozygote Microcytose sans anémie	Hb E Homozygote Microcytose sans ou avec anémie modérée
GR (T/L)	5.5 - 6.5	5 - 6
Hb (g/dl)	Normale	12 - 15
VGM (fl)	65 - 75	55 - 65
CCMH (%)	30 - 32	29 - 32
GB (G/L)	Normale	Normale
Morphologie des GR	10% GR en cible	30% GR en cible
Réticulocytes (G/L)	Normal	Normal
Electrophorèse de l'Hb	Hb E = 30 - 40% Hb A = 60 - 70%	Hb E > 70% Hb F = 20 - 30% (mais quantité d'Hb F plus faible si coexistence avec α thalassémie)

2.3.2.3.4.2 – Explorations phénotypiques :

A l'électrophorèse à pH alcalin, l'hémoglobine E migre à la même position que les hémoglobines A2, C et O Arab.

A l'état hétérozygote, le taux d'hémoglobine E représente seulement 30 à 35 % des hémoglobines en raison de sa dégradation.

Un taux encore plus bas peut faire suspecter une association avec une alpha-thalassémie ou une carence martiale. A l'état homozygote E/E, le taux d'hémoglobine E est supérieur à 85 % avec absence d'hémoglobine A. [53]

2.3.2.4 – Association des hétérozygotes composites

2.3.2.4.1- Hétérozygote composite S/ β Thal :

Cette association présente un tableau clinique et hématologique très semblable à celui d'une drépanocytose homozygote.

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 (S β^0 Thal) ou la présence (S β^+ Thal) 10 à 30 % d'hémoglobine A. [54]. Le diagnostic différentiel entre S/S et S/Béta- thal ne se fait que par l'enquête familiale. (Figure 33)

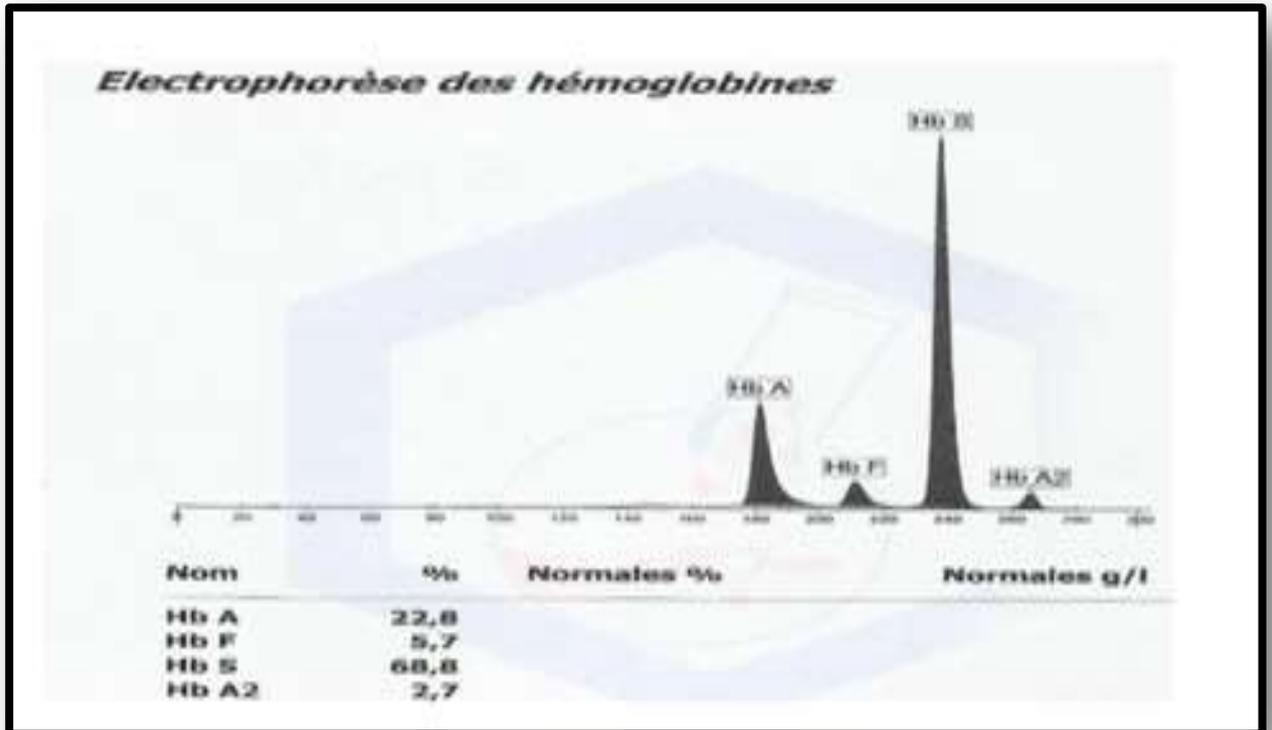


Figure 33 : Tracé électrophorétique des patients avec hétérozygoties composites S/β thalassémie

2.3.2.4.2- Hétérozygote composite S/C

La symptomatologie est plus modérée que celle de la drépanocytose homozygote, les complications y sont moins graves et de moindre fréquence en général.

L'hémogramme montre une anémie modérée de 10g/dl, une microcytose modérée.

L'électrophorèse de l'Hb montre des quantités égales d'Hb S et d'Hb C, un taux normal ou plus au moins augmenté d'Hb F et absence de l'Hb A [54], [36] (**figure34**) et (**tableau V**)

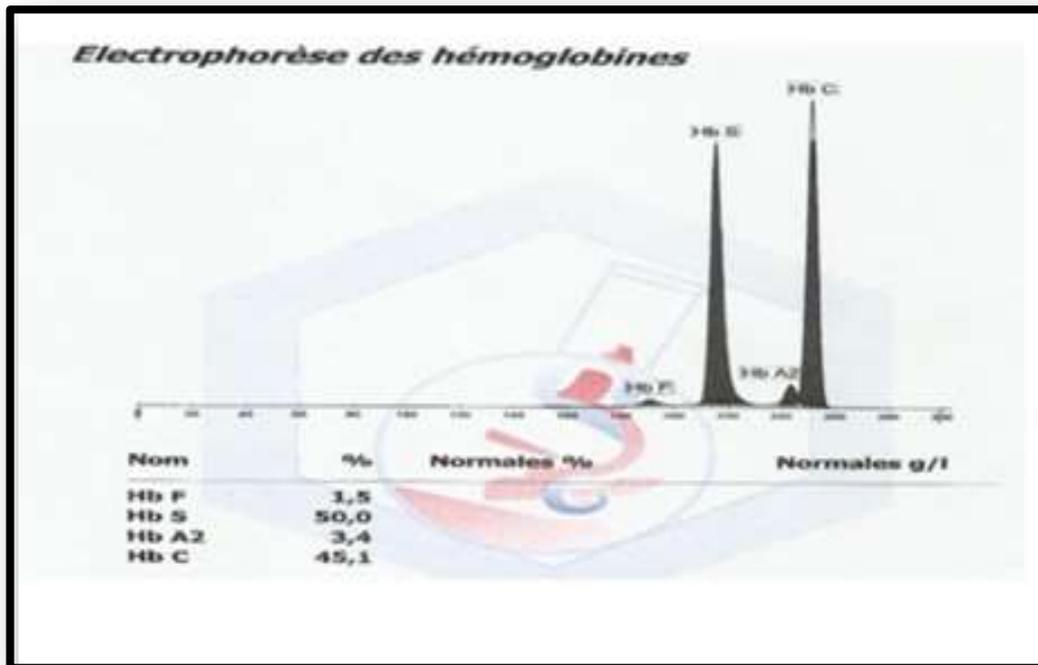


Figure 34 : Tracé électrophorétique des patients avec hétérozygoties S/C

Tableau V : les caractéristiques hématologiques des hétérozygoties S/ β thalassémie et S/C

Hémogrammes	S/ β^0 thalassémie	S/ β^+ thalassémie	S/C
Hb (g/l) VN : 120 - 160	70 - 90	90 - 120	100 - 120
VGM (fl) VN : 80 - 100	70	70	75
Rétic (G/L) VN : 50 - 100	200 - 400 200 - 300		100 - 200
Electro HB			
Hb A VN : 97 - 98 %	00	1 - 25	00
Hb S VN : 00 %	80 - 90	55 - 90	50
Hb F VN : <1 %	<5	5 - 15	2-6%
Hb A2 VN: (2.5 - 3.5)%	4 - 6	4 - 6	-
Hb C VN : 00 %	00	00	50

2.3.2.4.3- Associations Drépanocytose / Alpha Thal.

Tableau VI : les différents taux d'Hb S observés au cours des associations drépanocytose/ α thal.

	Quantité d'Hb S à l'électrophorèse
Hb S hétérozygote sans thalassémie	35 - 45%
Hb S hétérozygote et - α / $\alpha\alpha$	30 - 35 %
Hb S hétérozygote et - α /- α	20 - 30 %
Hb S homozygote et - α /- α	Tableau de drépanocytose biologiquement moins franc (pas de drépanocytes, hyperréticulocytose moins franche).
Le gène – est très rare dans la race noire	Expliquant que la drépanocytose/ α thal est Très rare.

2.3.2.4.4- Hémoglobinoase D et association S/D Punjab Hémoglobinoase D.

L'Hb D résulte d'une Substitution $\alpha 2 \beta 2 121 \text{ glu} \rightarrow \text{gln}$. Appelée également Hb Los Angeles ou Punjab. Elle est surtout retrouvée au nord de l'Inde et migre comme l'Hb S en milieu alcalin (Différence en milieu acide).

Différence avec Hb S : pas d'anomalie du test de falciformation. Clinique sévère. [55]

L'hémogramme montre une anémie modérée :

- Hb: 6-10 g/dl,
- Réticulocyte: 5- 20%,
- VGM > 80 fl,
- Hb S: ~50%.

2.3.2.4.5 – Hémoglobinoses S/E:

La chaîne bêta E est synthétisée en quantités réduites (la mutation crée un site d'épissage faux sens au sein d'un exon) par rapport à l'hémoglobine normale, Hb A, ce qui entraîne des caractéristiques bêta thalassémiques chez les hétérozygotes AE, les homozygotes et les hétérozygotes composites SE, avec pour cette dernière une microcytose sans anémie, et à l'électrophorèse :

- Hb S : 70 %,
- Hb E : 30 %.

Le tableau clinique est similaire à celui des hétérozygotes composites S/β-thalassémiques : anémie hémolytique chronique modérée, avec crises vaso-occlusives rares mais dont la fréquence augmente durant la grossesse.

2.3.2.4.6 - Hémoglobinoses S/Lepore :

L'hémoglobine Lepore résulte d'une fusion par crossing over des gènes δ et β au niveau du chromosome 11.

- Electrophorèse de l'Hb :

- Hb S : 80%
- Hb Lepore: 15 %
- Hb A: absente
- Hb A2: 0-2%
- Hb F: 5 %

2.3.2.4.7 - Association S/O Arabe:

L'hémoglobine S / O Arabe est semblable à l'anémie à hématies falciformes homozygote (S/S) avec des manifestations vaso-occlusives et anémie hémolytique sévère. Elle touche les sujets du pourtour méditerranéen et induit une anémie sévère à l'état **Homozygote**. [37]

Les enfants atteints de cette condition peuvent développer le syndrome main-pied et les crises aiguës de séquestration splénique. Comme pour tous les nouveau-nés atteints de drépanocytose, les nouveau-nés avec l'hémoglobine S / O arabes doivent être placés sous traitement prophylactique à base de pénicilline à partir de deux mois d'âge.

Hb: 6-10 g/dl.

Hb S: ~50%.

Hb O Arab: 36 %.

Réticulocyte : 5- 20%

VGM > 80 fl.

2.3.2.4.8 : Association hémoglobine C hétérozygote et β thalassémie

- Les hétérozygotes composites C/ β -thalassémiques présentent une symptomatologie assez proche de celle des homozygotes C/C, à savoir une anémie modérée à sévère ainsi qu'une splénomégalie. Si l'allèle de la β -thalassémie est de type β^0 , les signes peuvent être plus graves.
- L'association de l'hémoglobine C à l'hémoglobine Lepore, à la β -thalassémie ou encore à l'hémoglobine E conduisent à une clinique comparable.
- Les hétérozygotes composites S/C souffrent de symptômes comparables à ceux de la drépanocytose, mais sont cependant légèrement atténués : anémie hémolytique chronique modérée, avec des crises vaso-occlusives moins fréquentes voire absentes, et risque de syndrome thoracique aigu diminué. [56]

Les complications demeurent toutefois les mêmes et sont même plus fréquentes que chez les patients drépanocytaires dans 2% des cas : nécrose des têtes fémorales, rétinopathies, infarctus spléniques répétés, risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), perte d'audition.

A noter chez ces patients une augmentation de la viscosité sanguine, entraînant des complications, notamment chez la femme enceinte, avec un risque accru de crises vasoocclusives, de syndrome thoracique aigu et de toxémie gravidique [54].

2.3.2.4.9 - Hétérozygotes composites E / β -thalassémie

On retrouve aussi bien des patients hétérozygotes composites E/ β^0 -thalassémiques que des hétérozygotes composites E/ β^+ -thalassémiques.

En général, ces patients présentent une forme de β -thalassémie intermédiaire de sévérité variable. Les cas les plus graves sont dépendants des transfusions sanguines (β -thalassémie majeure), présentent une hépatomégalie ainsi qu'une splénomégalie, un ictère intermittent, un retard de croissance ainsi qu'une extension de la cavité de la moelle osseuse conduisant à des déformations faciales et à une implantation dentaire défectueuse. [53]

Dans ces cas-là, une splénectomie s'avère généralement efficace pour modérer la dépendance aux transfusions. Récemment, un essai de thérapie génique par transfert du gène de la β -globine sur les cellules souches hématopoïétiques d'un patient hétérozygote composite E/ β^0 -thalassémique dépendant aux transfusions a permis de lever cette dépendance transfusionnelle avec succès [57], ce qui redonne espoir à d'autres patients, souffrant de cette maladie mais aussi à ceux atteints d'autres pathologies comme la drépanocytose.

2.3.2.5 - Hémoglobines anormales rares.

Ces hémoglobines rares sont parfois spécifiques de certaines populations et constituent de véritables marqueurs génétiques. [14]

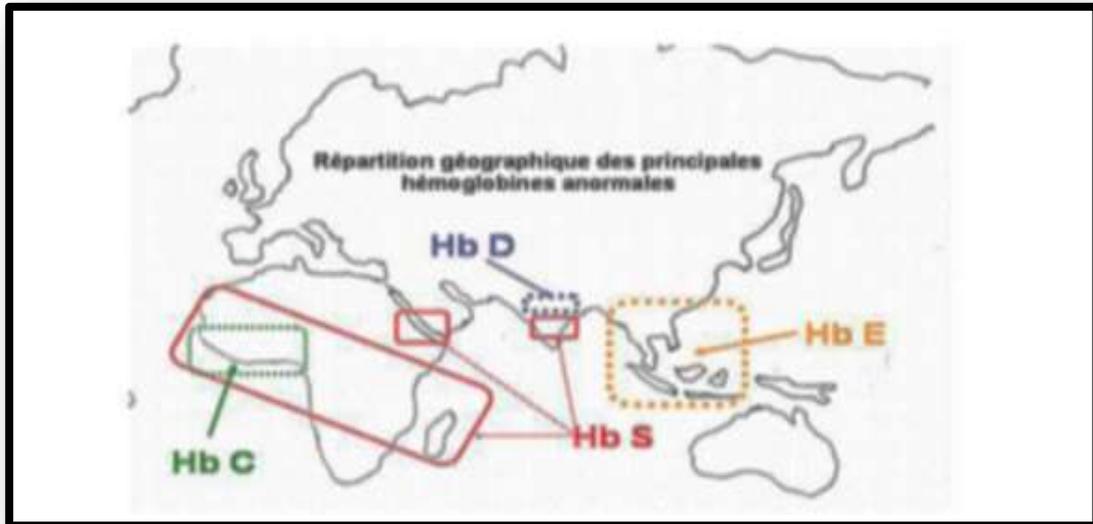


Figure 35 : Répartition géographique des principales hémoglobinopathies anormales.

2.3.2.5.1- L'Hb D Punjab ($\beta 121$ [Gh4] Glu \rightarrow Gln)

Se rencontre avec une fréquence élevée dans la population Sikh du Punjab. De nombreux cas sporadiques ont cependant été décrits dans toutes les populations caucasiennes sans que toute fois une origine commune n'ait été décelée.

2.3.2.3.5.2- Hémoglobinoïse D hétérozygote AD

Absence d'anomalies cliniques et hématologiques (mais nombreuses hématies en cible

- Seule l'électrophorèse de l'Hb est anormale : 40 à 45 % d'Hb D

2.3.2.5.3- Hémoglobinoïse D homozygote DD

Discrète splénomégalie, Parfois anémie discrète et légèrement hémolytique (réticulocytes = 100 à 200G/L). Nombreuses hématies en cible [59].

Electrophorèse de l'Hb :> 95 % d'Hb D : Attention : ressemblance possible avec le double hétérozygote D / bêta⁰ thal : la microcytose est plus nette, et les Hb A2 et F sont >10%.

2.3.2.5.4-L'hémoglobine O-Arab ($\beta 121$ [Gh4] \rightarrow (Glu \rightarrow Lys) [60]

Se rencontre essentiellement dans les régions balkaniques. Ces deux hémoglobines anormales sont parfaitement bien tolérées, même à l'état homozygote. Il faut toutefois noter que dans le bassin méditerranéen, de nombreux cas d'hétérozygote composite avec l'Hb S ont été décrits.

Ces Hb stabilisent la structure de la fibre cristalline de désoxyhémoglobine S et sont donc responsables chez les patients hétérozygotes composites d'un syndrome drépanocytaire, moins grave cependant, que la drépanocytose homozygote classique.

2.3.2.5.5- Hémoglobine D Ouled Rabah ($\beta 9$) [B1] Asn \rightarrow Lys) chez Touaregs.

2.3.2.5.6- Hémoglobine J Mexico ($\alpha 54$ [E3] Glu \rightarrow Gln) fréquente dans certaines régions d'Algérie. [207]

2.3.2.5.7- Hémoglobine G Coughatta ($\beta 22$ [B4] Glu \rightarrow ALa) Décrite chez les Indiens d'Amérique, mais également retrouvée en Afrique du Nord(Algérie) et en Chine. [61]

2.3.2.5.8- Hémoglobine Babinga ($\delta 136$ [H14] Glu \rightarrow Asp)[61]

2.3.2.5.9- Hémoglobine Boumerdès (α^{37} [C2] Pro \rightarrow Arg $\beta 2$) :

Un nouveau variant de la chaîne α associé à l'Hb S a été décrit dans une famille algérienne. [8]

2.3.2.5.10- Hémoglobine J-Biskra : ($\alpha 50-57$, $\alpha 51-58$ ou $\alpha 52-59$)

Une nouvelle molécule instable du gène variant $\alpha 1$ dont la délétion touche les résidus qui font inclure l'histidine distale. Hb J-Biskra trouvée et publiée le 7/11/1997 au laboratoire Central de l'Hôpital Kouba Alger. [62]

La mutation affecte les chaînes α 54Gln \rightarrow Glu. Elle est fréquente dans la population en Algérie la prévalence est de 0.5% sur un échantillon de 32 sujets répartis en sept familles.

Ce travail réalisé par 02 laboratoires (CNTS, CHU Mustapha et le laboratoire Central de hôpital de Kouba Alger, Algérie et Institut de pathologie moléculaire INSERM, CHU Cochin Paris France 20/11/1975 par Trabuchet, M Dahmane & Col. [62]

2.3.2.6-Autres anomalies

2.3.2.6.1- Hémoglobines hyperaffines et hémoglobines hypoaffines

Certaines mutations entraînent une modification de l'affinité pour l'oxygène de la Molécule d'hémoglobine. On obtient ainsi une courbe de dissociation de L'oxyhémoglobine qui dévie vers la droite ou vers la Gauche, selon que l'affinité pour l'oxygène est diminuée ou au contraire augmentée.

2.3.2.6.1.1- Les hémoglobines hyperaffines

2.3.2.6.1.1.1- Définition

Les hémoglobines hyperaffines sont des mutants de l'hémoglobine à affinité anormalement élevée pour l'oxygène, la 1ère d'entre elles ayant été décrite par Charache en 1966, et fut nommée l'hémoglobine Chesapeake (92 Arg Leu). A l'heure actuelle, plus de 200 mutants ont été décrits, [63].

Pour ces variants, on observe une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

2.3.2.6.1.1.2- Physiopathologie

Chaque fois, la mutation est responsable d'une anomalie structurale, localisée de façon spécifique au niveau de certaines zones de la molécule d'hémoglobine, et le plus souvent en favorisant la forme R (en la stabilisant ou en déstabilisant la forme T).

Dans la majorité des cas, l'anomalie porte sur le contact $\alpha 1-\beta 2$, car c'est là que se situe l'essentiel du mouvement accompagnant la transition de la forme R vers la forme T [63].

Cependant, il arrive que la mutation porte sur la liaison entre le 2,3-BPG et l'hémoglobine, par exemple par perte de l'un des sites de fixation du 2,3-BPG, ce qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour celui-ci, favorisant ainsi la forme R [64].

2.3.2.6.1.1.3- Clinique

Les hémoglobines hyperaffines sont toujours retrouvées à l'état hétérozygote, on peut supposer que la forme homozygote serait létale. Chez certains patients, l'affinité du variant pour l'oxygène n'est que très modérément augmentée, et il n'y a donc aucune traduction clinique. Mais dans les cas les plus graves, l'affinité de l'hémoglobine mutée est équivalente à celle d'une chaîne isolée de globine, toute notion de coopérativité entre les globines pour la fixation de l'oxygène est alors abolie, et les patients présentent une polyglobulie sévère. Environ 1/3 des patients porteurs d'une hémoglobine hyperfine présentent une polyglobulie [63], les signes cliniques sont alors corrélés à son importance.

On observe notamment des symptômes aspécifiques, reliés au syndrome d'hyperviscosité : érythrose faciale et muqueuse, céphalées, vertiges, acouphènes, Erythromélagies...

Ce tableau est aggravé par le tabagisme, une carence martiale y est souvent associée en raison de besoins accrus en fer, et une anémie hémolytique est possible si le variant hyperaffine est instable, ce qui complique davantage le diagnostic.

Les complications thrombotiques sont rarement observées, et il n'y a généralement pas de

splénomégalie. L'espérance de vie reste sensiblement normale. Cette polyglobulie est détectable dans l'enfance dès l'âge de 3 mois [64], cependant la polyglobulie sévère néonatale reste exceptionnelle (cas rapportés avec l'hémoglobine Suresnes) [63].

2.3.2.6.1.1.4- Traitement

La majorité des patients ne bénéficie d'aucun traitement en raison d'une polyglobulie qui demeure modérée et de l'absence de signes cliniques. Seulement quelques mesures hygiéno-diététiques sont recommandées, comme l'arrêt du tabac, et la vie en altitude déconseillée. Chez les patients pour qui l'hyperviscosité est importante, le risque thrombotique peut être maîtrisé par la pratique de saignées afin de maintenir un hémocrite aux alentours de 50%. Cette pratique est cependant controversée, car elle aggrave l'hypoxie tissulaire et majore paradoxalement la production érythrocytaire et donc la polyglobulie. Un traitement par hydroxyurée n'est pas indiqué car il potentialiserait la synthèse de l'hémoglobine fœtale, ayant une affinité pour l'oxygène supérieure à celle de l'hémoglobine A, ce qui ne résoudrait pas le problème. [63].

2.3.2.6.1.2- Les hémoglobines hypo affines.

Comme on peut s'y attendre, les hémoglobines hypo affines sont des mutants à affinité diminuée pour l'oxygène. La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est alors déviée vers la droite (Figure 19). A l'heure actuelle, très peu de variants de ce type ont été décrits, parmi lesquels on peut noter l'hémoglobine Kansas (102 Asn Thr), l'hémoglobine Yoshizuka (108 Asn Asp), ou encore l'hémoglobine Agenogi (90 Gln Lys).

Pour la majorité de ces variants, la délivrance d'oxygène aux tissus est favorisée, ce qui entraîne une diminution de la synthèse d'érythropoïétine et par conséquent une discrète anémie. Ce tableau n'est pas celui retrouvé pour l'hémoglobine Kansas, pour laquelle l'affinité pour l'oxygène est si basse que la désaturation est suffisante pour que l'on observe une cyanose clinique. Dans ce cas, il est important de faire le diagnostic différentiel avec toutes les autres causes de cyanose, notamment l'exposition à des toxiques, ou encore une anomalie cardiaque ou pulmonaire. Une fois le diagnostic d'hémoglobine hypo affine établi, un traitement spécifique n'est que très rarement mis en place [65]. [64]

2.3.2.5.6.1.3- Hémoglobines M.

2.3.2.5.1.3.1- Définition.

Les hémoglobines M sont connues de longue date, puisqu'elles ont été les premières

hémoglobines anormales à avoir été décrites en 1948 par Horlein et Weber [125].

Leur transmission est autosomique dominante.

2.3.2.6.1.3.2- Physiopathologie.

Quel que soit le variant d'hémoglobine M, la mutation entraîne une oxydation de l'atome de fer de l'hème de la chaîne mutée, formant ainsi un dérivé phénolate ou carboxylate très résistant à la réduction enzymatique cellulaire [64].

L'hémoglobine M est en fait une méthémoglobine anormale, dont le spectre d'absorption est différent de la méthémoglobine A non mutée, et correspondant à un tétramère hybride où un type de chaîne est à l'état Fe^{3+} , et l'autre à l'état normal Fe^{2+} , entravant la fixation et le transport de l' O_2 .

Les chaînes normales restent capables de transporter l'oxygène.

La mutation peut toucher la chaîne de **globine α** comme la **chaîne β** , certaines mutations touchent même la **chaîne γ** , entraînant alors une cyanose néonatale, qui se résout spontanément avec le remplacement progressif de l'Hb F par de l'Hb A.

Les principaux variants d'hémoglobine M et d'hémoglobine fœtale M sont répertoriés dans le tableau VII.

Tableau VII : Variants d'hémoglobine M et d'hémoglobine fœtale M et mutation Incriminées.

Nom du variant	Mutation
Hb M Boston	$\alpha 58$ His→Tyr
Hb M Iwate	$\alpha 87$ His→Tyr
Hb M Auckland	$\alpha 87$ His→Asn
Hb M Saskatoon (Hb M Kurume)	$\beta 63$ His→Tyr
Hb M Hyde Park (Hb M Milwaukee-2)	$\beta 92$ His→Tyr
Hb M Milwaukee (Hb M Milwaukee-1)	$\beta 67$ Val→Glu
Hb M Chile	$\beta 28$ Leu→Met
Hb FM Fort Ripley	$\gamma 92$ His→Tyr
Hb FM Osaka	$\gamma 63$ His→Tyr

Horlein et Webers ont été les premiers à décrire une famille présentant une cyanose congénitale à transmission autosomique dominante, due à une anomalie du GR qui présentait un pigment différent de la méthémoglobine et dont l'origine se trouvait dans la globine. Shibata et al résolvent le problème des enfants à bouches noires dans le village de Shiden la région d'Iwate au Japon.

Quatre des Hb M décrites sont dues à une mutation de l'histidine distale ou proximale, remplacée par une tyrosine ; pour la cinquième, l'Hb M Milwaukee, la valine en position $\beta 67$ est remplacée par l'acide glutamique. Hb M Saskatoon ou la mutation histidine distale ou proximale est remplacée par l'acide **aminé tyrosine**. Toutes les mutations décrites stabilisent l'atome de fer de l'hème dans état oxydé, Induisant la formation d'une méthémoglobine anormale dont le spectre est différent de celui de la méthémoglobine A non mutée.

2.3.2.6.1.3.3- Clinique

Chez les patients porteurs d'une hémoglobine M, le taux dépasse rarement 25 à 30 %.

Cliniquement on observe une cyanose isolée, cutanéomuqueuse, présente dès la naissance. Quand la mutation touche la chaîne (présente dans l'Hb F), et d'apparition plus intense et à partir de l'âge de 3 mois pour les mutations touchant la chaîne α , progressant au fur et à mesure du remplacement de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte. [63].

2.3.2.6.1.3.4- Traitement

Le plus souvent cette cyanose est parfaitement tolérée, et ne nécessite aucun traitement. Le diagnostic restant utile pour éviter au patient des investigations plus lourdes.

2.3.2.6.1.4- Une hémoglobine instable : l'Hb Djelfa ($\beta 98$ [FG5] Val \rightarrow Met).

Les hémoglobines instables : La première description d'anémie hémolytique par hémoglobine instable a été effectuée en Grande-Bretagne chez un enfant ayant une cyanose associée à une splénomégalie. Il s'agissait de l'hémoglobine Köln dont la chaîne β présente une méthionine en position 98 à la place d'une valine. Actuellement une centaine de ce type de mutants de l'hémoglobine est connue. Certaines hémoglobines instables, détruites précocement dans l'érythrocyte, correspondent pratiquement à des thalassémies. L'hémoglobine Djelfa est caractérisée par la substitution d'une valine par une alanine en position 98 de la chaîne β de la globine, [60]

Cette mutation est située sur l'exon 2 du gène β de la globine. Elles constituent un groupe particulier d'hémoglobines anormales responsables d'anémies hémolytiques caractérisées par la présence de corps de Heinz. [58]

2.3.3 –Anomalies de synthèse de l'hémoglobine (Syndrome Thalassémie)

Les syndromes thalassémiques sont des maladies héréditaires autosomales de l'hémoglobine caractérisées par un déficit partiel ou total de synthèse d'une des chaînes de globine normales (le plus souvent α ou β).

Le déséquilibre du rapport des chaînes α et non α - entraîne la précipitation des chaînes non appariées dans les érythroblastes, ce qui conduit à une érythropoïèse inefficace et à une anémie.

Les signes cliniques dépendent étroitement du nombre de chaînes de globine mutées ou déficientes, allant de l'affection inapparente à des formes très sévères d'anémie hémolytique microcytaire. [27]

On peut ainsi classer les thalassémies à l'aide d'une définition clinique :

On distingue, selon l'intensité de l'anémie et les besoins transfusionnels,

- les thalassémies intermédiaires qui ont une production spontanée d'Hb entre 7 et 11 g/dl
- les thalassémies majeures, dépendantes de transfusions sanguines répétées.

A noter la fréquence d'une hypersécrétion d'érythropoïétine pour compenser l'anémie, avec hyperplasie érythroblastique entraînant des déformations osseuses chez les patients symptomatiques, ainsi que d'une hyperhémolyse périphérique [65].

Ces anomalies de synthèse des chaînes de globines étant fréquentes, il existe de nombreux hétérozygotes composites pour la thalassémie et une hémoglobine anormale, avec ou sans expression clinique.

Ils ont été décrits pour la première fois en 1925 par Thomas Cooley et Pearl Lee, suite à leurs observations faites chez des enfants de la région méditerranéenne d'une anémie sévère associée à une hépatosplénomégalie, pigmentation anormale de la peau et de déformations osseuses.

Le nom thalassémie a été donné à ce désordre en 1932 par George H. Whipple, venant de Thalassa signifiant « la mer », puisque les patients qu'il avait étudiés venaient de la région méditerranéenne.

Ce déficit a pour conséquence un déséquilibre entre les chaînes, associé à un excès de chaînes non appariées responsable d'anomalies au niveau de l'érythropoïèse.

Les thalassémies ou syndromes thalassémiques sont parmi les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde : on estime à 1.67% la prévalence des α et β thalassémies hétérozygotes. [66]

Les deux principaux syndromes thalassémiques sont les bêta-thalassémies et les alpha-thalassémies, en fonction du type de chaîne de globine dont la synthèse est anormale.

L'alpha et bêta thalassémies ont une fréquence maximale dans les pays à forte endémie paludéenne. [2].

- Historique

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et dans sa physiopathologie. Dans les années 1800, Vonjaksch découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie et qui mourut avant l'âge de deux ans.

En 1925, Cooley décrit à Detroit des enfants souffrant d'anémie splénique qui, selon lui, étaient atteints d'anémie de Von Jaksch. Le terme thalassémie pour désigner une anémie fut introduit par Whipple et Brad-Ford en 1932.

En 1959, Ingram et Stretto, suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie α et la thalassémie β . Deisseroth a démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes. Fessas trouve que ce sont les chaînes libres α ou β qui lèsent les globules rouges et causent l'hémolyse. Lie-Injolaneng à découvert en Indonésie l'hydropsie fœtale à hémoglobine Bart's (γ_4). Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie non seulement au niveau des symptômes cliniques, des paramètres hématologiques, des études de familles, de la source même de la maladie : séquence et structure de l'ADN. [51]

Epidémiologie

Les plus fortes densités de β -thalassémies sont décrites sur le pourtour méditerranéen Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce (la fréquence du trait est de l'ordre de 8 % de la population) [13, 57], Afrique du Nord, Proche et Moyen-Orient sauf le Japon.

En Afrique intertropicale, la fréquence varie de 1 à 5 % selon les régions.

Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations localisées dans le gène bêta-globine, responsables d'un défaut de synthèse des chaînes bêta-globine. [67]

Les formes majeures de bêta-thalassémie, initialement décrites chez des enfants originaires de pays du pourtour méditerranéen, sont également très répandues en Asie du Sud-Est

Chine, Inde et Moyen-Orient. Environ 10 000 patients atteints de formes sévères de bêta-thalassémies vivent actuellement en Europe et en Amérique du nord. [27]

Les bêta thalassémies sont exceptionnelles dans la population d'origine française sauf en Corse, où l'on retrouve 3% de sujets porteurs du trait β thalassémique (Hétérozygotes) [67]

Les formes mineures ou silencieuses d'alpha-thalassémies sont extrêmement fréquentes en Afrique et aux Antilles, en Asie du Sud-Est, Inde, Moyen-Orient et pays du pourtour méditerranéen. [68].

Les formes cliniquement symptomatiques (hémoglobinoses H, hydrops fœtal de Bart) surviennent principalement chez des patients originaires du Sud-Est asiatique et sont très rarement rencontrées en Afrique. [69]

Une étude de dépistage de la thalassémie sur la population du Nord-Ouest du Maroc est estimée à 5% effectuée sur un échantillon de 3500 cas en 2003. [38]

Ce sont des β thalassémie, par ailleurs 4% de la population étudiée est porteuse d'une anomalie de l'hémoglobine. [70]

En Algérie, la fréquence du gène bêta est estimée de 2 à 3% ; Une enquête menée sur 23453 personnes, estime le trait thalassémique à 3% [2]. Ce sont des porteurs d'une anomalie de

l'hémoglobine, le nombre de malades ne cesse de croître comme le montrent les nombreuses études réalisées à des périodes différentes. Le travail effectué en 2006 dénombre 750 malades et le trait thalassémique est estimé à 2 %. [71]

2.3.3.1-- Béta thalassémies

2.3.3.1.1 - Définition

Les β -thalassémies sont définies par un déficit total ou partiel de synthèse de chaînes de globine β de l'hémoglobine.

On peut notamment distinguer les β^0 -thalassémies où la synthèse est absente et les β^+ thalassémies où la synthèse est présente mais diminuée (classification phénotypique et non clinique).

La β -thalassémie est une anémie hémolytique de transmission autosomique récessive.

Elle se caractérise par la réduction (β^+ thalassémie) ou de l'absence (β^0 thalassémie) de production de la chaîne β -globine. [27]

Cette hémoglobinopathie possède des présentations cliniques très variables : Certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger.

Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 et 12 mois) ou plus tardivement.

A l'origine décrite dans le bassin méditerranéen, c'est là que la β -thalassémie est la plus répandue : Italie, Grèce, Sardaigne, Sicile.

Néanmoins on la retrouve assez fréquemment dans tout le Moyen-Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique du nord et de l'ouest ainsi qu'aux Antilles. [71]

2.3.3.1.2- Physiopathologie :

2.3.3.1.2.1- Bases moléculaires

Dans le cas le plus fréquent, le défaut de synthèse des chaînes β résulte d'une mutation ponctuelle portant sur un des gènes β ou sur les deux.

On distingue les mutations qui abolissent totalement la synthèse d'Hb A, ou mutations β^0 thalassémiques, de celles qui diminuent le taux de synthèse ou mutations β^+ thalassémiques.

Dans quelques rares cas, les β thalassémies résultent d'une délétion.

Certaines délétions affectant une région étendue du gène β sont responsables de β^0 thalassémies. [72] (Figure 36)

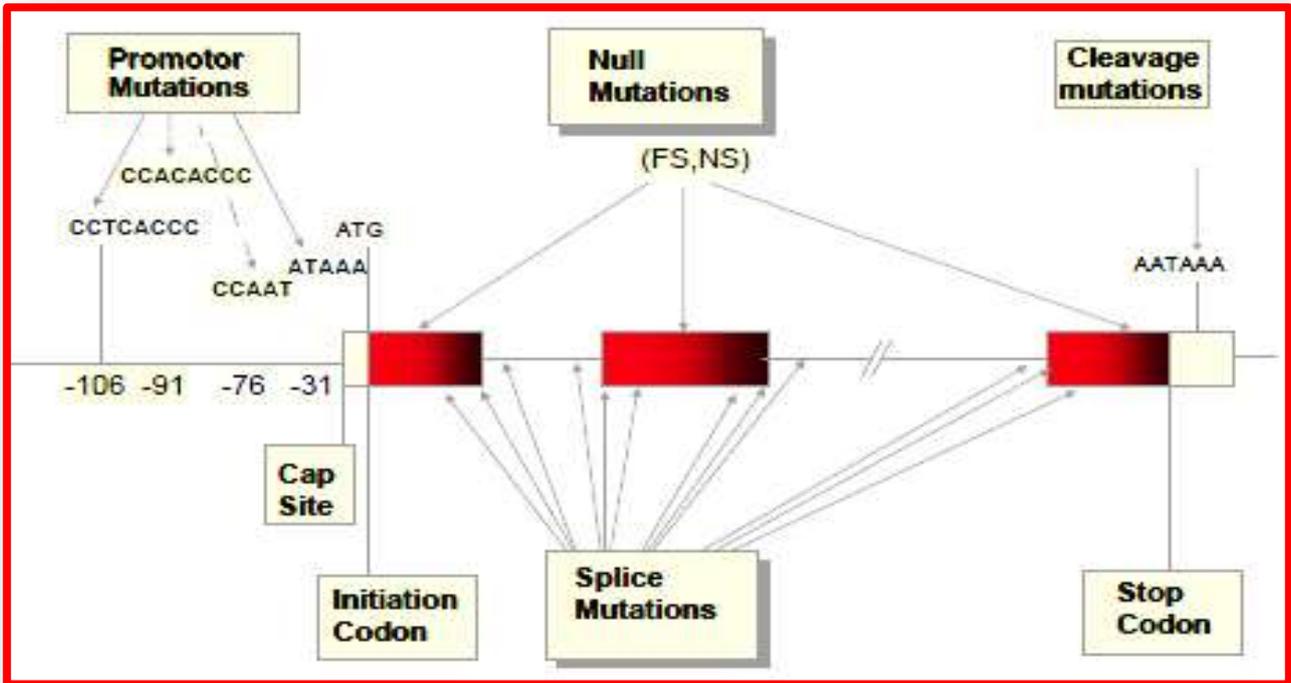


Figure 36 : Mutation responsable de la Béta thalassémie [73].

Transmission

La thalassémie est une maladie héréditaire, ce qui signifie qu'elle est transmise des parents à leur enfant par leurs gènes selon un mode autosomique récessif.

Les deux parents doivent avoir un trait thalassémique afin de transmettre la maladie à leurs enfants [73]. (Figure 37).

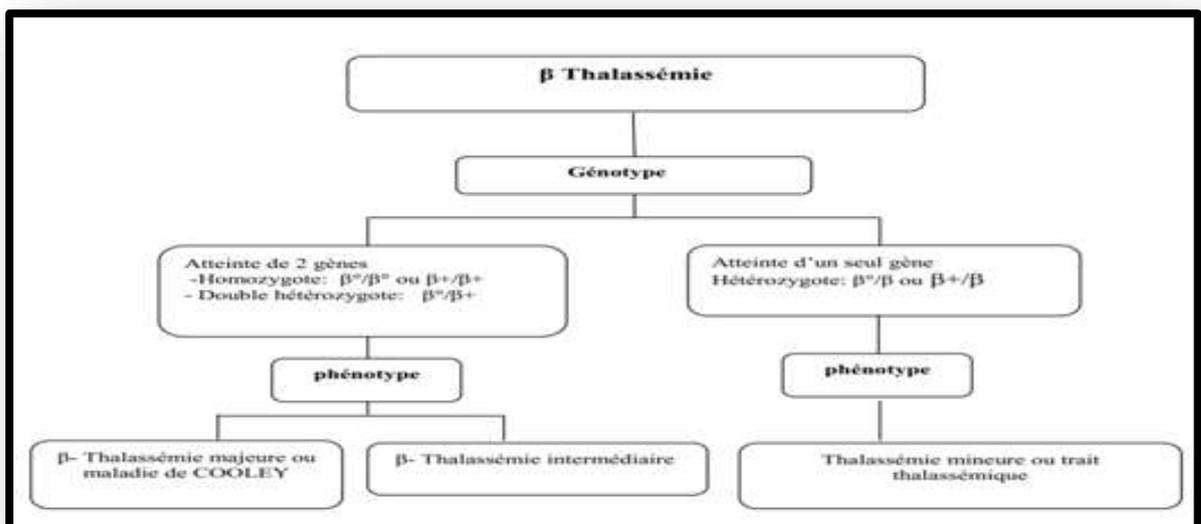


Figure 37 : Résultats des mécanismes moléculaires [55]

2.3.3.1.3.- Mécanisme et conséquences de l'anémie :

Dans la β thalassémie homozygote, l'accumulation de chaînes α non appariées dans les érythroblastes entraîne une érythropoïèse inefficace et favorise leur apoptose, responsable d'une hémolyse intra médullaire et d'une hémolyse prématurée de GR passés dans la circulation.

Il résulte de ces phénomènes une hyperplasie érythroblastique avec hyperplasie des os plats responsable de **déformations squelettiques**, une érythropoïèse extra médullaire avec **Hépatosplénomégalie** et une **surcharge en fer** aggravée par une augmentation de l'absorption digestive du fer. (Figure 38).

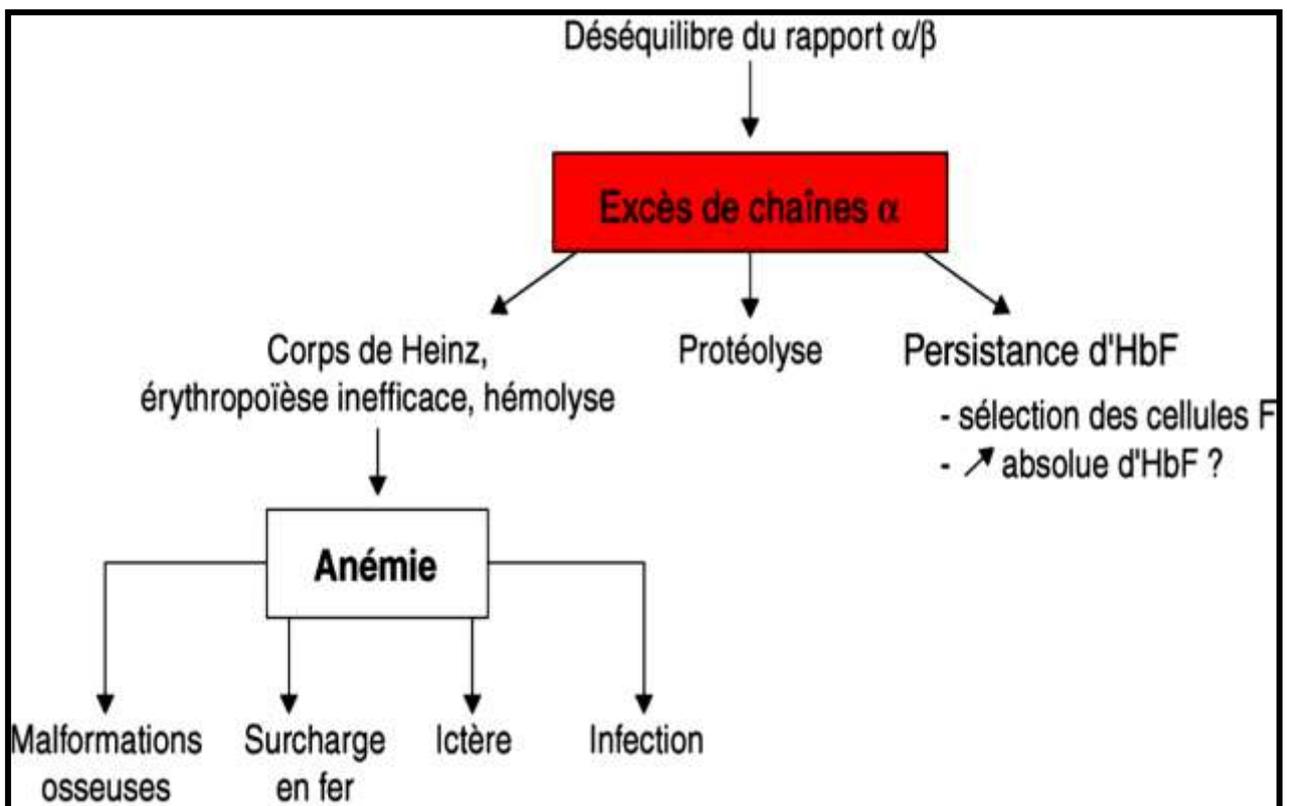


Figure 38 : Schéma physiopathologique des troubles observés au cours d'une β -thalassémie homozygote.

Ainsi, l'anémie de la β thalassémie homozygote aura une composante centrale (l'érythropoïèse inefficace en est le fait majeur), une composante hémolytique et une composante d'hémodilution (liée à l'hépatosplénomégalie).

L'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production d' Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$).

Les formes hétérozygotes sont peu symptomatiques et l'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production d'Hb A2 (α_2, δ_2) [56].

2.3.3.1.4- Diagnostic

2.3.3.1.4.1- Circonstances de découverte :

Différentes formes de β -thalassémie se distinguent en fonction de la sévérité de présentation clinique. (Tableau VIII).

2.3.3.1.4.1.1- Bêta-thalassémie homozygote : forme majeure

Sous sa forme homozygote β^0 / β^0 , également nommée anémie de Cooley, la β -thalassémie est responsable d'une anémie sévère, débutant chez le nourrisson, avec pâleur cutanéomuqueuse et ictère conjonctival. La présence d'une hépatosplénomégalie est constante. L'hyperplasie des os plats confère un faciès particulier (mongoloïde).

On observe également un retard staturo-pondéral et pubertaire ainsi que des infections à répétition. [74]

L'évolution peut être marquée par la survenue d'une insuffisance cardiaque et d'une hémossidérose. Le risque thromboembolique est accru.

2.3.3.1.4.1.2- Bêta-thalassémie homozygote : forme intermédiaire

Au niveau génétique, les 2 gènes sont atteints, soit sous la forme homozygote, soit sous la forme hétérozygote composite.

On retrouve pour la β -thalassémie intermédiaire un tableau clinique relativement hétérogène, mais le critère principal est l'absence de dépendance transfusionnelle.

L'anémie est plus ou moins marquée, modérée le plus souvent avec aggravation possible au décours d'une infection ou d'une grossesse, on la découvre plus tardivement que dans la β -thalassémie majeure. Les mêmes signes cliniques (complications osseuses, splénomégalie, ictère...) sont retrouvés mais la croissance staturo-pondérale s'effectue ici normalement. [75]

C'est une forme atténuée de la maladie qui se déclare après la deuxième année de vie. La croissance des patients est normale ou retardée.

2.3.3.1.4.1.3- Bêta-thalassémie hétérozygote :

La β -thalassémie hétérozygote est asymptomatique, on ne retrouve aucun signe clinique d'anémie, c'est pourquoi on parle de thalassémie mineure (le volume globulaire moyen est alors diminué) ou silencieuse (aucune anomalie de l'hémogramme). [76]

Néanmoins, il existe un intérêt non négligeable à la diagnostiquer, celui de connaître le risque de transmission aux éventuels descendants.

Découverte souvent fortuite puisque les sujets porteurs sont asymptomatiques, exceptionnellement une splénomégalie peut être constatée. [77]

2.3.3.1.5- Examens d'orientation :

2.3.3.1.5.1- Bêta-thalassémie homozygote :

2.3.3.1.5.1.1- Forme majeure.

L'hémogramme montre une anémie constante et sévère (4 à 7 g /dl d'Hb), microcytaire (VGM : 60-65 fl) et hypochrome(T CMH< 26 Pg).

Les réticulocytes sont normaux ou peu élevés ($100 \cdot 10^9 /L$).

Les frottis sanguins sont caractéristiques : une anisocytose, une poïkilocytose, hypochromie, des hématies à ponctuations basophiles et une érythroblastose. [78]

La bilirubine non conjuguée est augmentée du fait de l'hémolyse chronique.

Le bilan du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion, du fait de L'hyper absorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse

2.3.3.1.5.1.2- Bêta-thalassémie intermédiaire :

L'anémie est modérée (entre 7 à 9,5 g/dl d'Hb), en général bien tolérée.

2.3.3.1.5.1.3- Bêta-thalassémie hétérozygote :

L'hémogramme retrouve un pseudo polyglobulie microcytaire et hypochrome.

Généralement il n'y a pas d'anémie, parfois le taux d'hémoglobine est peu diminué. [79]

(Tableau VIII)

Tableau VIII : Caractéristiques biologiques des bêta- thalassémies

<i>Anomalies</i>	<i>Numération</i>	<i>Electrophorèse de l'hémoglobine</i>
<i>Bthalassémie Homozygote</i>	<i>Hb <7 g/dl VGM<60fl TCMH<22Pg</i>	<i>Hb A= Absente Hb F= 90 % majoritaire Hb A 2 = normal</i>
<i>Bthalassémie Intermédiaire</i>	<i>Hb =10 à 12 g/dl VGM = 60 à 75 fl TCMH > 25 Pg</i>	<i>Hb A > 10 % Hb F= 90 % majoritaire Hb A 2 = normal</i>
<i>Bthalassémie Hétérozygote</i>	<i>Hb = 10 à 13 g/dl VGM =< 70fl TCMH >17 PG</i>	<i>Hb A = 92 à 96 % Hb F > 1 % Hb A 2 > 4 %</i>

2.3.3.1.6- Diagnostic de certitude :

2.3.3.1.6.1- Bêta-thalassémie homozygote :

L'étude de l'hémoglobine montre que le pourcentage d'Hb F est constamment augmenté (50- 98%) ; avec présence de l'Hb A (5-45%) (Forme bêta+) ou non (Bêta°). [79]

2.3.3.1.6.2 - Bêta-thalassémie hétérozygote :

L'électrophorèse de l'Hb chez les bêta thalassémies hétérozygotes ou mineurs montre un taux augmenté d'Hb A2 (> 3.5%).

A noter que le diagnostic peut être délicat lorsqu'une carence martiale est associée, déprimant la synthèse des chaînes d'Hb, y compris celle de l'Hb A2.

L'électrophorèse redevient caractéristique après correction de la carence. [80,81] (figure 39)

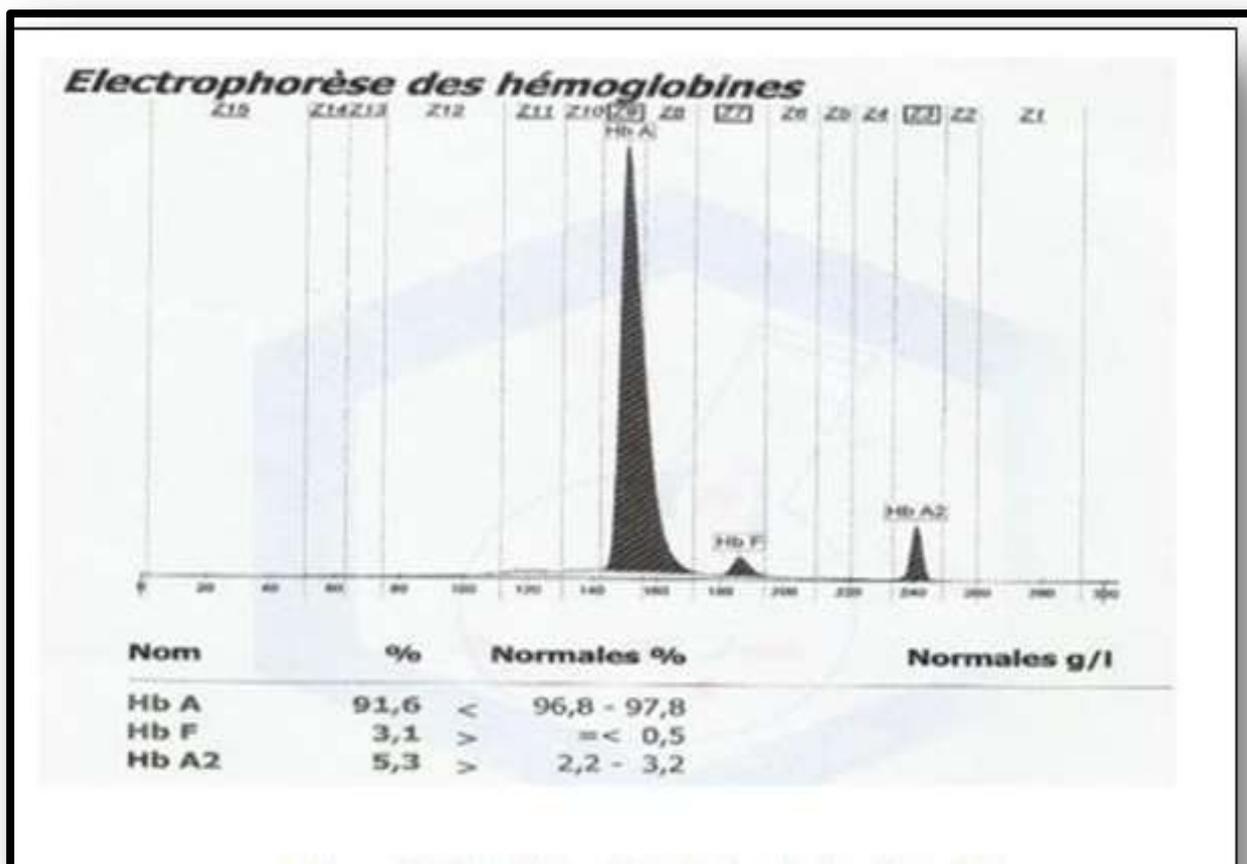


Figure 39 : Tracé électrophorétique d'une bêta thalassémie hétérozygote [82].

2.3.3.1.7- Prise en charge :

2.3.3.1.7.1 -Traitement :

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique permettant de corriger les défauts structuraux des hématies thalassémiques. On n'a qu'à utiliser une thérapeutique palliative. En l'absence de traitement transfusionnel correctement pratiqué, la mort survient pour la moitié des enfants avant l'âge de 4 ans, les autres dépassent rarement l'âge **de 10 ans**.

Quelques très rares sujets porteurs d'une forme homozygote atténuée atteignent l'âge adulte.

La mort se produit dans tous les cas, dans un état de dégradation générale et d'insuffisance pluri viscérale. Les traitements évoqués ci-dessous concernent les formes sévères de bêta thalassémie (forme majeure). Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe transfusion, chélation du fer et splénectomie. [83]

2.3.3.1.7.1.1- Les transfusions :

La majorité des enfants atteints de la forme homozygote majeure nécessite des transfusions mensuelles dès la première année de vie. Le traitement transfusionnel vise à maintenir une Hb supérieure à 10 g/ dl, afin d'empêcher l'hyperplasie de la moelle osseuse responsable des déformations squelettiques et l'hématopoïèse extra médullaire responsable de l'hépatosplénomégalie. [77].

Il faut utiliser uniquement des suspensions d'hématies phénotypés, déplasmatisées, déleucocytées et déplaquetées. Les transfusions doivent être habituellement répétées toutes les 4 à 6 semaines ; Selon l'âge des patients, les quantités de sang utilisées varient entre 250 ml et 1500 ml.

2.3.3.1.7.1.2- Le traitement de la surcharge en fer :

Le traitement chélateur doit être systématique pour prévenir la surcharge en fer d'origine transfusionnelle, à laquelle s'ajoute la constante hyper absorption intestinale du fer chez ces patients.

- La desferrioxamine (Desféral) reste le traitement chélateur du fer de référence. Cette molécule est utilisée par voie SC (30mg/KG /J) en infusion nocturne pendant 8 à 10 heures à la pompe électrique portable à domicile 5 jours sur 7 jours. La voie IV peut être nécessaire en cas de surcharge importante.
- La déféripone (Ferriporox), chélateur actif par voie orale, peut être utilisée (75mg/kg/J) pour améliorer la compliance au traitement, mais elle a une plus grande toxicité. [98]. L'association à la desferrioxamine a un effet synergique. [84]

2.3.3.1.7.1.3- Splénectomie :

La splénectomie est effectuée sur la base de l'hypersplénisme évalué grâce à des examens Isotopiques ou en comparant les besoins transfusionnelles théoriques et les besoins réels. Elle est évitée chez l'enfant avant 5 ans du fait du risque infectieux plus tard elle sera suivie d'une Antibiothérapie systématique pendant 2 à 5 ans, les résultats de la splénectomie sont transitoires mais constants si l'indication opératoire est correcte. [25]

2.3.3.1.7.1.4 – Supplémentation diverses :

Quelques médicaments peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Cooley. L'administration de Vitamine B6 et l'acide folique peuvent améliorer dans une certaine mesure l'érythropoïèse de ces enfants, qui, du fait de leur hyperactivité médullaire ont des

besoins accrus en ces vitamines. L'administration d'androgènes a été proposée par analogie avec certaines insuffisances médullaires, en dehors d'une amélioration certaine de l'état général, leur effet sur l'érythropoïèse thalassémique n'est pas démontré.

Enfin, on signale que la calcitonine est une thérapeutique très efficace des formes sévères de l'ostéoporose thalassémique.

2.3.3.1.7.1.5- La thérapie génique :

Un dernier remède pour la thalassémie majeure, nécessite le transfert de gènes sains dans les cellules souches de la moelle osseuse, une approche appelée thérapie génique. Au cours des 10 dernières années, il y a eu d'énormes progrès dans le développement de systèmes biologiques capables d'introduire le gène sain dans les cellules souches du patient. Ces dernières années, les microorganismes viraux (rétrovirus) ont été utilisés avec des résultats prometteurs. Cependant, il faut veiller à ce que les chaînes , produites à la suite des gènes ainsi introduits, demeurent de bonne quantité et de bonne qualité durant une longue durée de temps [57].

2.3.3.1.7.1.6 - La greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Une greffe de CSH est une transplantation de cellules souches médullaires ou sanguines sans rétablissement de la vascularisation. à partir d'un don d'un individu à un autre.

Différents types de greffe sont :

- Allogreffe :

La greffe est réalisée entre 2 individus différents de même espèce. Le prélèvement de CSH sur un donneur bénévole, familial ou non apparenté HLA compatible sélectionné sur fichier est réinjecté au malade après conditionnement. C'est le type utilisé pour la drépanocytose et la bêta thalassémie homozygote.

- Autogreffe :

Consiste à prélever les CSH chez un patient puis de les réinjecter au même patient à un autre moment après conditionnement.

2.3.3.1.7.7– Le Conseil génétique :

Faire une enquête familiale, afin de pouvoir reconnaître un couple dont les membres seraient porteurs d'une bêta-thalassémie hétérozygote, et de leur proposer un conseil génétique qui

puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote. [85].

La thalassémie est une maladie évitable, un fait bien démontré par des pays tels que l'Italie, la Grèce et Chypre, qui ont été parmi les premiers à établir avec succès des programmes nationaux, en réduisant de manière significative la naissance d'enfants touchés, dans certains cas, à près de zéro.

En revanche dans le RU, où des programmes de prévention de bonne qualité sont disponibles depuis un certain temps, mais où il n'y avait pas de politique nationale visant à la prévention, le taux de naissances d'enfants touchés a diminué seulement de 50%.

2.3.3.1.7.8– Le Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal des thalassémies doit être proposé chaque fois qu'une union risque d'engendrer un enfant thalassémique majeur.

Il est réalisé par étude de l'ADN fœtal par prélèvement de villosités chorionales (à la 10^{ème} semaine de grossesse) ou de liquide amniotique (à la 17^{ème} semaine). [86]

2.3.3.2 - Les apparentés aux béta thalassémies :

2.3.3.2.1-Hémoglobine Lepore :

L'hémoglobine Lepore est le produit d'un gène hybride résultant d'un crossing over inégal entre les loci β et δ .

Elle est ainsi constituée de 2 chaînes α et de 2 chaînes non- α résultant d'une fusion $\delta\beta$.

Elle se traduit par un syndrome thalassémique. L'hémoglobine Lepore migre près de l'hémoglobine S et un peu plus rapidement que L'Hb A2.

Chez l'homozygote, c'est cliniquement une β thalassémie intermédiaire, l'électrophorèse de l'Hb ne montre ni Hb A1, ni l'Hb A2 mais uniquement de l'Hb F à un taux avoisinant les 75 % et le reste représenté par l'Hb Lepore.

Par contre chez l'hétérozygote, l'électrophorèse montre un taux d'Hb Lepore de 8 à 12 %, Hb A2 normal ou diminué, Hb F de 2 à 5%, le reste étant pour l'Hb A. [87].

L'Hb-Lepore à l'état homozygote ou hétérozygote composite avec un autre défaut β -thalassémique est responsable d'une thalassémie intermédiaire. L'Hb-Lepore en association avec l'Hb S est responsable d'un Syndrome drépanocytaire majeur (**SDM**) atténué

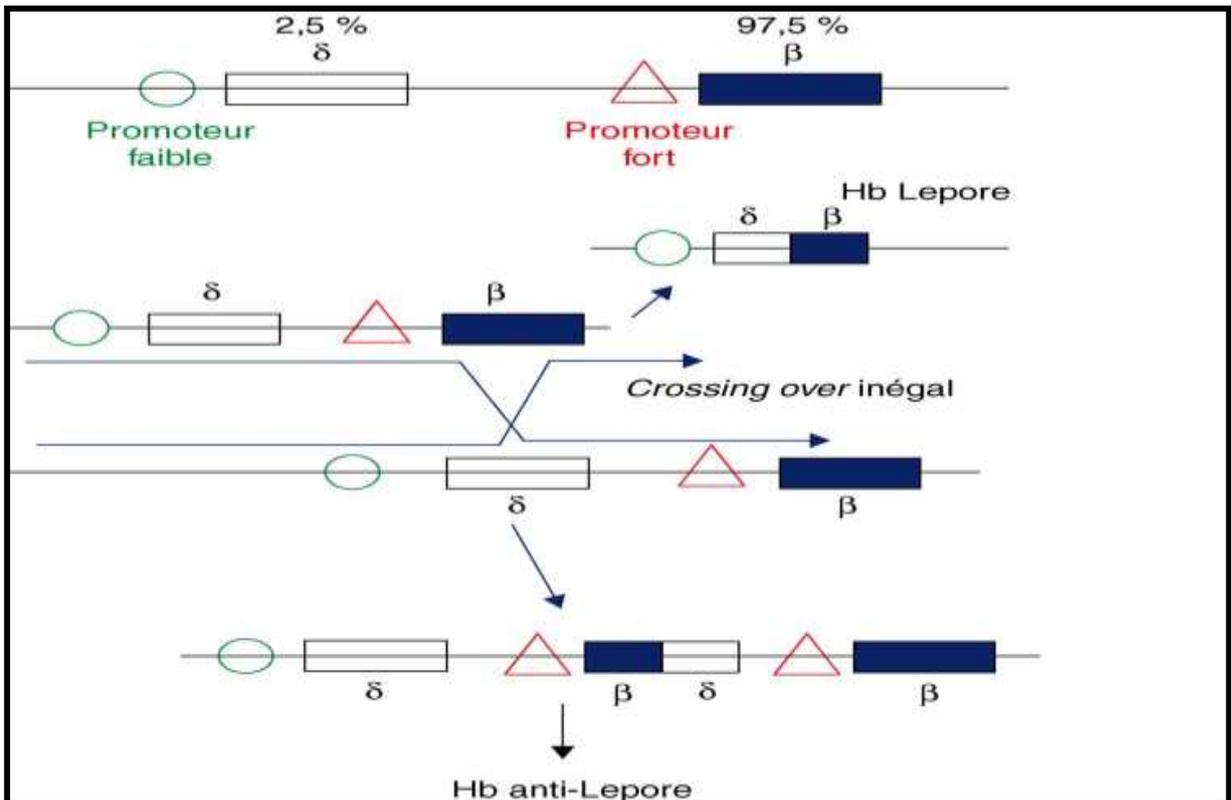


Figure 40 : Hémoglobines Lepore. Représentation du mécanisme par lequel se produisent les gènes de fusion : crossing-over inégal au niveau de séquences identiques dans deux gènes de la même famille.

2.3.3.2.2 -Les persistances héréditaires de l'hémoglobine fœtale (PHHF).

Il s'agit d'un état non pathologique au cours duquel les gènes γ demeurent actifs au cours de la vie adulte, il est lié à divers types de délétions ou de mutations.

Elle correspond biologiquement à une β thalassémie alors qu'elle est cliniquement asymptomatique. L'Hb A est remplacée par l'Hb F. Suivant les types observés, l'Hb F est répartie de façon homogène ou hétérogène dans les GR, l'étude de l'Hb montre jusqu' à 30% d'Hb F ou uniquement de l'Hb F dans de très rares formes homozygotes. [88]

2.3.3.2.2.1- Définition :

Les sujets ayant une persistance héréditaire d'hémoglobine fœtale (PHHF) sont cliniquement bien portants, sans anémie.

Du point de vue biologique, la PHHF est à rapprocher des syndromes bêta thalassémies en ce sens qu'il existe chez eux une insuffisance de synthèse des chaînes β et δ de globine, compensée toutefois par une synthèse accrue de chaînes γ : plus de cinquante mutations sont aujourd'hui rendues responsables d'une PHHF. [86, 88].

2.3.3.2.2 - Mécanismes physiopathologiques :

Les syndromes de PHHF résultent de délétions chromosomiques importantes, incluant les gènes δ et β dont la longueur et la localisation varient d'un cas à l'autre.

Pour expliquer l'augmentation de synthèse d'Hb F plusieurs mécanismes ont été proposés :

*L'inclusion dans la zone délétée, en amont du gène δ d'une séquence régulatrice freinant la production de chaînes γ .

*Un rapprochement, consécutif à la délétion de séquences stimulatrices (Enhancer) vers les gènes γ .

*l'architecture chromatinienne, les délétions ayant la taille d'une boucle chromatinienne il faut distinguer la PHHF délétionnelle des syndromes résultant de mutations ponctuelles dans les zones Enhancer des gènes γ , qui ne modifient nullement l'expression du gène β , de ceux qui se limitent à une stimulation de la synthèse de chaînes γ . L'Hb F produite est alors du seul type G γ [24].

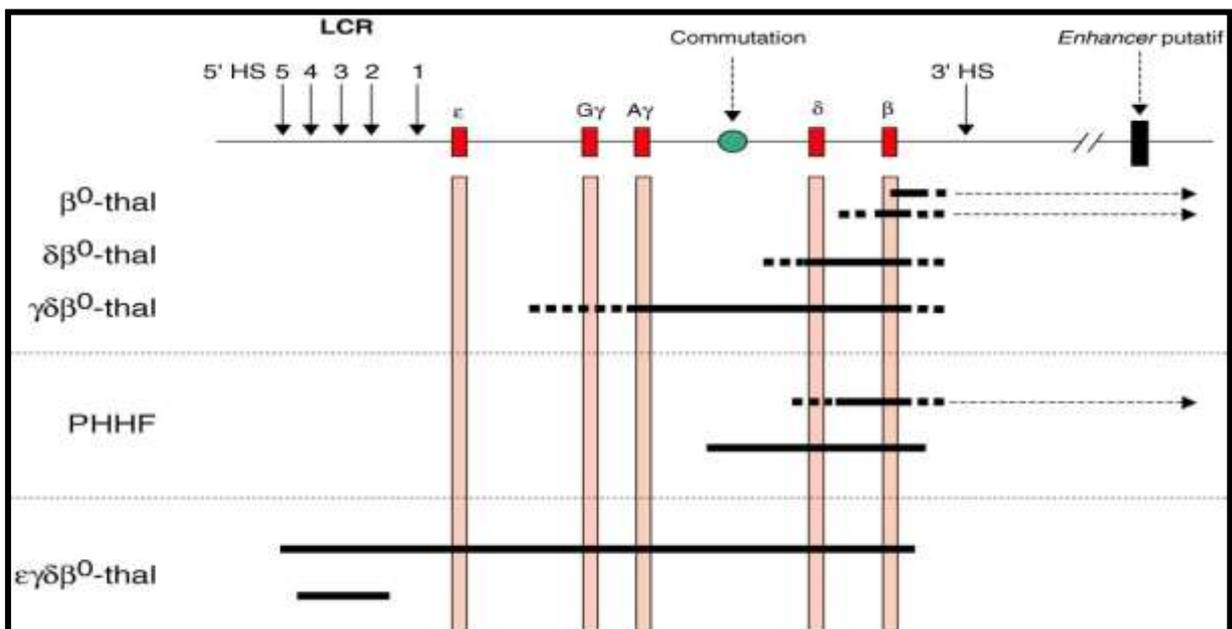


Figure 41 : β -thalassémies et PHHF délétionnelles

2.3.3.2.3- Diagnostic clinique :

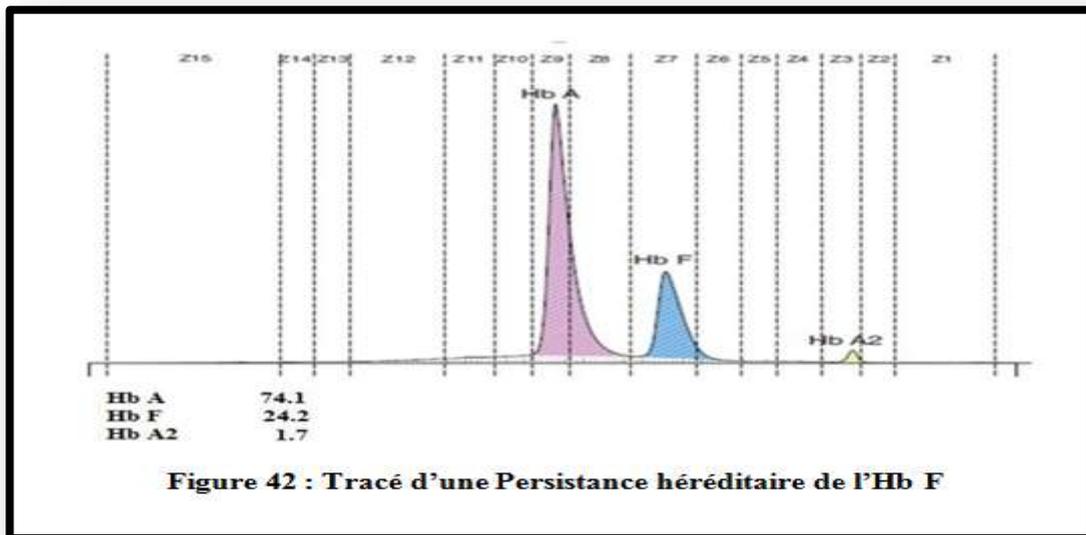
La PHHF est bien tolérée sur le plan clinique, même chez les patients homozygotes car il existe une augmentation vraie de synthèse de l'Hb fœtale, les délétions touchant le gène A γ se manifestent par une anémie modérée existant dès la naissance.

La forme hétérozygote se caractérise par l'absence de signes cliniques et hématologiques.

Les cas de PHHF homozygote sont rares et sont bien tolérés puisqu'il existe une augmentation vraie de la synthèse de l'hémoglobine F.

2.3.3.2.4- Diagnostic biologique :

Dans la PHHF, l'augmentation de synthèse de l'Hb F peut intéresser toutes les hématies (Pan cellulaire) ou bien la synthèse de l'HB F ne concerne qu'un nombre limité d'entre eux (hétérocellulaire). L'examen hématologique est variable.



La biologie moléculaire détermine avec précision l'origine ponctuelle ou délétionnelle de la lésion moléculaire. [89]

2.3.3.2.3- Hb E Knossos (HBE: p. Glu 26 →Lys)

Ce variant de l'hémoglobine est fréquent en Asie, tout particulièrement en Asie du Sud- Est (Laos, Cambodge, Thaïlande), dans le sud de la Chine et au nord du sous-continent Indien.

2.3.3.2.3.1-Formes biologiques

L'hémogramme montre une anémie microcytaire, presque toujours hypochrome avec de nombreuses cellules cibles à l'électrophorèse à PH alcalin, l'Hb E migre à la même position que les Hb C et O Arab ; elle s'en distingue à l'électrophorèse sur gel ou migre comme l'Hb A contrairement aux deux autres.

2.3.3.2.3.2-Formes cliniques

Les homozygotes pour l'Hb E réalisent un tableau d'anémie hémolytique modérée, bien supporté, voisin de celui d'une thalassémie mineure. Le tableau clinique associe une pâleur cutanéomuqueuse, un subictère conjonctival et une discrète splénomégalie.

2.3.3.2.3.3- Défauts moléculaire

La mutation ponctuelle à l'origine de ce variant présente une double propriété : d'une part, elle est responsable d'une substitution faux sens touchant le codon 26 de la chaîne bêta et créant un mutant de surface ; d'autre part, elle crée un site cryptique d'épissage partiellement utilisé, qui dévie une partie de l'ARNm vers une maturation anormale aux dépens de la production d'ARNm normal. La substitution n'affecte pas la fonction de l'hémoglobine, mais la diminution de l'ARNm normal conduit à un défaut de production et constitue donc un défaut bêta- thalassémique. [90]

2.3.3.3 -- Alpha-thalassémie :

Les α thalassémies ont d'abord été décrites dans le sud Est asiatique et en Extrême- Orient mais elles sont en réalité aussi fréquentes dans les pays méditerranéens 10% en Algérie [128]. Leur prévalence est de 3 à 5% à Hong Kong et peut atteindre 30 à 40% en Thaïlande et au Laos. Elles sont fréquentes en Afrique du Nord, surtout équatoriale [1].

Elles sont très hétérogènes. En Côte d'Ivoire qui a rapporté une fréquence de 4,1 %, au Togo (fréquence de 5,7 %) de l' α thalassémie. Médecine Tropicale 2002 (62- 1)

Les α -thalassémies traduisent un défaut d'expression d'un ou de plusieurs gènes codant pour les chaînes α de globine. Le mécanisme moléculaire le plus souvent incriminé est la délétion des gènes α . Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction de la chaîne α ont été également décrites.

Elles ont une fréquence encore plus importante que les β -thalassémies en Afrique, en Asie et autour de la Méditerranée. [91]

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. [7].

2.3.3.3.1-Définition

Les alpha-thalassémies constituent un groupe d'anomalies génétiques à transmission autosomique récessive. Elles sont caractérisées par un défaut de synthèses de chaînes de globine α . Elles sont très fréquentes dans le Sud-est asiatique, mais aussi en Afrique noire, plus rares dans le bassin méditerranéen et au Moyen –Orient. [91].

2.3.3.3.2 - Physiopathologie :

2.3.3.3.2.1- Bases moléculaires :

Le sujet normal a deux gènes alpha sur chaque chromosome 16, donc quatre gènes alpha fonctionnels. La plupart des alpha-thalassémies sont expliquées par des délétions d'un ou de deux gènes alpha. L'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes alpha va se traduire par des tableaux cliniques différents. [154]. Seules les délétions de trois ($--/\alpha$ ou $--/\alpha-$) ou de quatre gènes ($--/--$) globine α conduisent respectivement à une anémie hémolytique chronique (hémoglobinoses H) et à un Hydrops fœtal (figure 43)

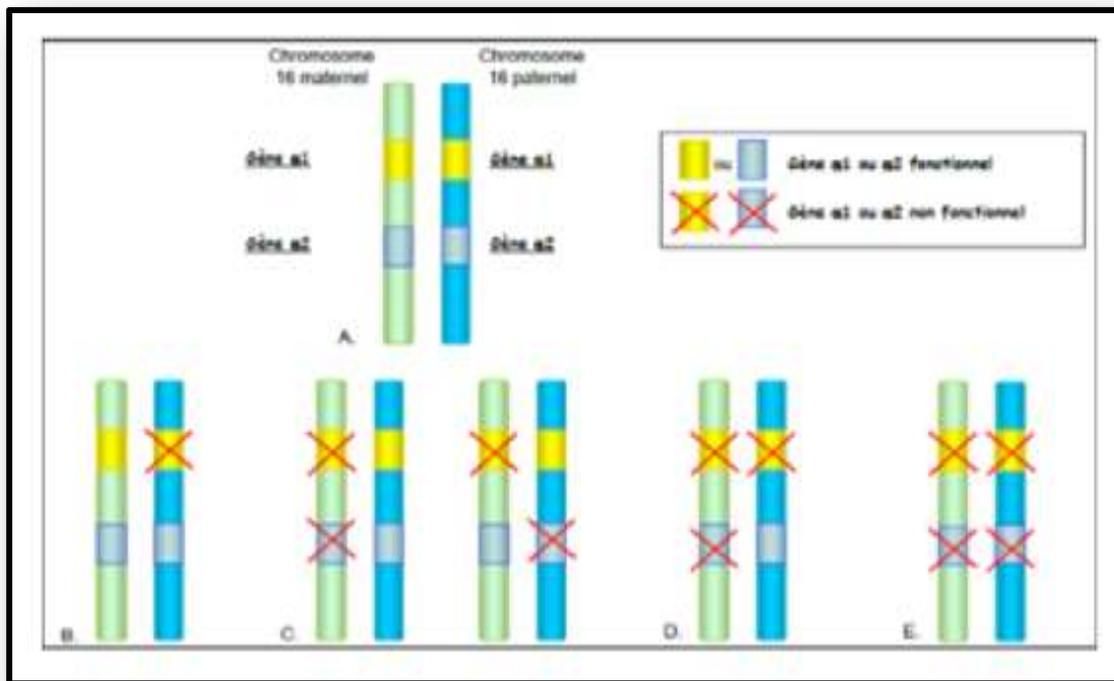


Figure 43 : Délétions des gènes alpha globine [91]

Les α thalassémies sont parfois secondaires à une mutation ponctuelle. La plus fréquente est celle qui aboutit à l'Hb Constant Spring qui correspond à une mutation non-sens sur le codon terminal du gène α et aboutit à une chaîne α allongée de 31résidus. [92].

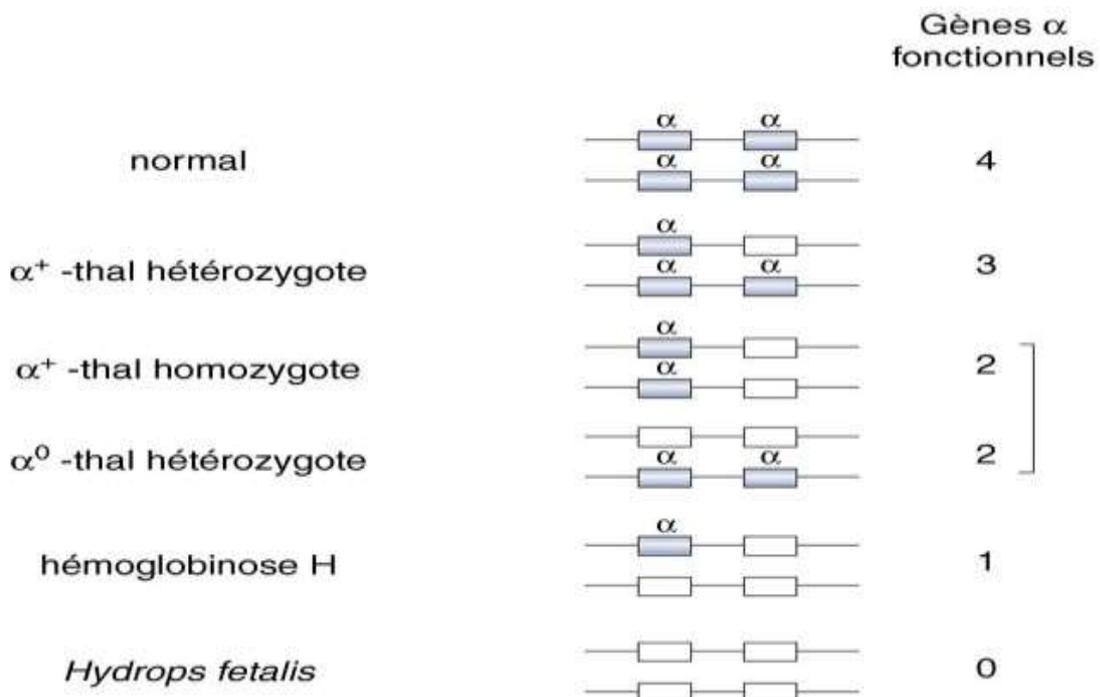


Figure 44 : Classification des α -thalassémies

Tableau IX : Anomalies génotypique et formes cliniques [77]

Phénotype	Nombre de gènes α fonctionnels	Génotype
Normal	4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
α -thalassémie -1 α^+ -thalassémie hétérozygote	3	$\alpha\alpha/-\alpha$
α -thalassémie -2 α^+ -thalassémie homozygote α^0 -thalassémie hétérozygote	2	$-\alpha/-\alpha$ $\alpha\alpha/--$
Hémoglobinoze H	1	$-\alpha/--$
Hydrops foetalis	0	$--/--$

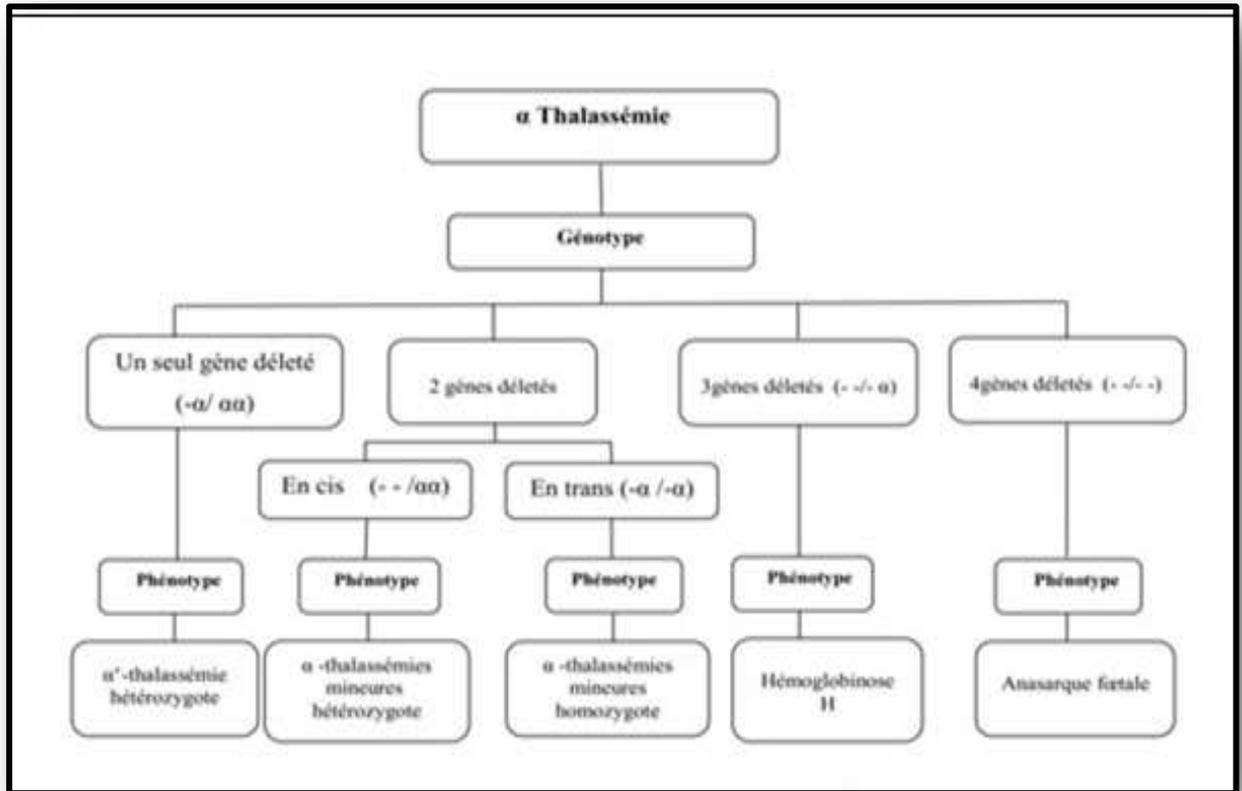


Figure 45 : Résultats des mécanismes moléculaires [92]

Transmission

Les mécanismes génétiques de la transmission de l'alpha thalassémie sont beaucoup plus complexes que ceux qui règlent la transmission de la thalassémie β ; ils sont assez mal élucidés à l'heure actuelle. [91].

2.3.3.3.2.2 - Mécanisme et conséquences de l'anémie :

Dans l' α thalassémie, l'excès relatif de chaînes non- α entraîne leur précipitation dans les GR circulants et leur hémolyse prématurée. Les chaînes α apparaissant dès la vie fœtale, leur défaut retentit sur la formation de l'Hb F, de l'HB A2 et de l'Hb A. Les formes sévères sont létales in utero ou se révèlent à la naissance. Elles se traduisent par la formation de tétramères de chaînes γ (Hb Bart's, γ_4) ou de chaînes β (Hb H, β_4). Les formes modérées ne se traduisent par aucune conséquence clinique directe sur le porteur. [93]

2.3.3.3- Diagnostic :

2.3.3.3.1- Circonstances de découverte :

On décrit quatre formes cliniques de gravité croissante en fonction du nombre de gène α délétés.

2.3.3.3.1.1–Anasarque fœtale :

L'absence totale d'expression des quatre gènes α est incompatible avec la vie, entraînant la mort in utero ou à la naissance dans un tableau d'anasarque, fœto-placentaire.

2.3.3.3.1.2–Hémoglobinose H :

Elle traduit l'atteinte de trois gènes α . Le tableau clinique est celui d'une anémie hémolytique proche de celui de la β thalassémie intermédiaire.

2.3.3.3.1.3-Formes mineures de l'alpha thalassémie :

La perte de deux gènes α (α^0 thalassémie hétérozygote ou α^+ thalassémie homozygote) correspond à l' α thalassémie mineure ou de type 1. Elle est cliniquement asymptomatique.

2.3.3.3.1.4-Formes silencieuse de l'alpha thalassémie :

La perte d'un gène α (α^+ hétérozygote) correspond à l' α thalassémie silencieuse ou de type 2. Elle est cliniquement asymptomatique. Les alpha-thalassémies les plus fréquentes n'altèrent qu'un gène α et ne sont responsables d'aucune pathologie : l' α -thalassémie hétérozygote silencieuse ($-\alpha / \alpha\alpha$). Pour ces deux formes, elles sont souvent découvertes fortuitement lors d'une enquête familiale.

2.3.3.3.1.5-Mutation α Constant Spring :

Le phénotype est celui d'une absence de synthèse de chaîne α par le chromosome correspondant. Le tableau clinique se rapproche d'une hémoglobinose H peu sévère. L'Hépatosplénomégalie est retrouvée dans 50% des cas. [94].

2.3.3.3.4– Examens biologiques :

2.3.3.3.4.1- l'alpha-thalassémie hétérozygote silencieuse (- alpha/alpha alpha) :

L'hémogramme est normal, parfois une microcytose modérée est retrouvée. L'électrophorèse montre un taux normal de l'HbA2. Le diagnostic se fait par la mise en évidence de la délétion responsable par biologie moléculaire.

2.3.3.3.4.2-L'alpha-thalassémie hétérozygote mineure (--/alpha alpha ; -alpha/- alpha) :

Elle est responsable d'un pseudo polyglobulie microcytaire et hypochrome comme dans la β thalassémie hétérozygote. L'étude de l' Hb montre, à la naissance 5 % d'Hb Bart's. [203]Elle est normale chez l'adulte ou montre quelquefois une diminution de l'Hb A2 inférieure à 2 ,5%.Le diagnostic ne peut être fait que sur les antécédents familiaux et après s'être assuré de l'absence de carence martiale .L'étude in vitro de la biosynthèse des chaines α n'est pas réalisable en routine. La biologie moléculaire permet d'évaluer le nombre des gènes α . [95]

2.3.3.3.4.3 - l'hémoglobinoase H :

On retrouve une anémie microcytaire hypochrome (Hb 60 à 100 g/l).

L'hémoglobine H est visible sous formes de précipités en mottes dans les hématies colorées au bleu de crésyl brillant (corps de Heinz).L'étude de l'Hb montre 70% d'Hb A, jusqu'à 30% d'Hb H qui migre en avant de l'Hb A et des traces d'Hb Bart's .Ces patients nécessitent une supplémentation régulière en acide folique. [94]

2.3.3.3.4.4 – Hydrops foetalis :

L'anémie est sévère, macrocytaire. L'électrophorèse de l' Hb montre 80 % d'Hb Bart's, 10% d'Hb H, 10% d'Hb embryonnaire Portland, sans Hb F ni Hb A, étant incompatible avec la vie. Cette complication grave doit être prévenue par la détection des hétérozygotes avec délétion de deux gènes alpha en cis et un diagnostic anténatal doit être proposé aux couples à risque. [96]

2.3.3.3.4.5 -Constant Spring :

L'anémie est modérée (9 - 11 g/dl) présence de quelques GR d'aspect en balle de golf au bleu de crésyl. A l'électrophorèse : présence d'Hb Constant Spring est une Hb anormale à l'état de traces migrant en arrière de l' Hb A2. Surveiller les complications : lithiases vésiculaires, hyper uricémie, hypersplénisme. [97] (Tableau X), (figure 46)

Tableau X : Variation de l'hémogramme et du frottis sanguin des anomalies génotypique

Anomalie	Nuération	Aspect sur lame
α -thal hétérozygote : déletion d'1 gène	Hb : 12-14 g/dl VGM : 62-78 fl	Normal
α^0 thal homozygote α^+ thal hétérozygote: déletion de 2 gènes α	Hb : 11-12 g/dl VGM : 62-78 fl	anisocytose, hypochromie poikilocytose
Hémoglobinosse H : déletion de 3 gènes	Hb : 6-10 g/dl VGM : 50 fl réticulocytose,	anisocytose Hypochromie, poikilocytose Schizocytose, cellules cibles

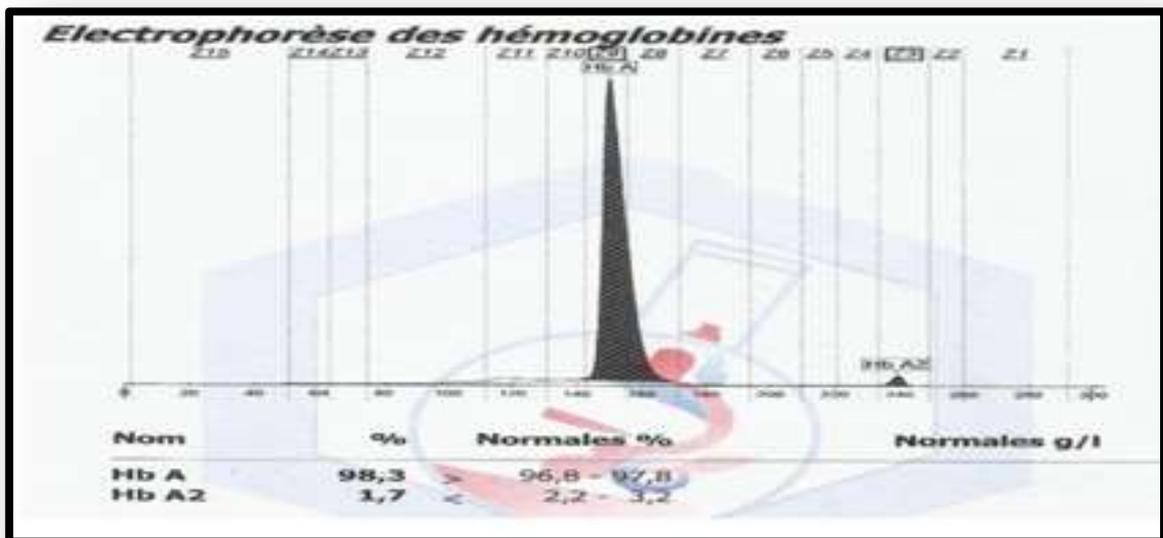


Figure 46 : Tracé électrophorétique d'une α thalassémie suspecte [98]

2.3.3.3.5- Prise en charge :

2.3.3.3.5.1-Traitement

Il est possible de limiter l'anémie et de prévenir au mieux les complications de l'alpha thalassémie. En revanche, on peut difficilement prévenir les infections, qui aggravent l'anémie. Les traitements évoqués ci-dessous concernent uniquement la forme d'alpha-thalassémie avec hémoglobine H, puisque les formes moins sévères n'ont pas de manifestations particulières. La prévention et le conseil génétique restent le meilleur choix thérapeutique. [77]

Dans la forme à 3 gènes délétés : Le traitement comprend la transfusion sanguine, La Chélateur du fer et la splénectomie ; la greffe de la MO reste de loin le traitement de choix.

2.3.3.3.5.1.1- Traitement transfusionnel :

Le concentré globulaire doit être déleucocyté (sang filtré), phénotypé dans les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd. Le patient est transfusé avec du sang ABO, Rhésus, Kell compatible après recherche systématique d'agglutinines irrégulières [92]. Le rythme des transfusions est mensuel pour maintenir le taux d'Hb à 10 g/dl.

2.3.3.3.5.1.2- Traitement chélateur de fer :

La surcharge secondaire est provoquée par un excès d'absorption du fer, par des transfusions sanguines répétées, ou par un excès d'absorption orale, généralement chez des patients qui souffrent de troubles de l'érythropoïèse. Les conséquences peuvent comprendre des symptômes systématiques, troubles hépatiques, une cardiomyopathie, diabète, des troubles de l'érection et des arthropathies. Des taux sériques élevés de ferritine, de fer et de saturation de la transferrine permettent de poser le diagnostic. Le traitement est habituellement la chélation du fer. Complément indispensable pour toute thérapeutique transfusionnelle de longue durée, déferoxamine (Desféral) pour équilibrer le bilan martial, les voies d'administration peuvent être IV ou sous cutané pendant 10 à 12 H.

2.3.3.3.5.1.3-Splénectomie

Une splénectomie se définit par l'ablation chirurgicale de la rate. La rate est un organe lymphopoiétique situé en haut de l'abdomen au niveau de l'hypocondre gauche, elle a deux fonctions principales : l'hématopoïèse et la défense antimicrobienne.

La splénectomie est envisagée en cas d'hypersplénisme, car elle provoque une augmentation des besoins transfusionnels.

2.3.3.3.5.1.4-La Greffe de Moelle :

Définition :

La greffe de moelle osseuse (GMO) consiste à prélever la moelle osseuse d'un sujet donneur bien portant, pour la transférer à un patient receveur.

Une GMO peut être réalisée pour de nombreuses raisons. Cette technique médicale lourde n'est pratiquée que dans certains centres spécialisés du fait des difficultés techniques et de ses risques. Elle permet cependant de sauver la vie de patients pour lesquelles elle représente l'unique espoir thérapeutique.

Elle peut être envisagée en cas de disponibilité de donneurs compatibles, mais elle nécessite un suivi rigoureux en cas de tout éventuel rejet. Sur un plan pratique, une GMO se déroule comme suit :

1/ Le donneur :

Contrairement à la plupart des autres greffes, le donneur est ici vivant. Ses cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont prélevées soit par ponctions osseuses (sous anesthésie péridurale ou générale), soit par cytophérèse après mobilisation des CSH.

2/ Le receveur.

Quelques jours avant la date prévue pour la GMO, le sujet receveur subit un «conditionnement », c'est-à-dire qu'il va recevoir une chimiothérapie intensive parfois accompagnée d'une irradiation corporelle totale, afin de détruire sa moelle osseuse.

2.3.3.3.5.1.5- Conseil génétique et dépistage :

Faire une enquête familiale, afin de pouvoir reconnaître un couple dont les deux membres seraient porteurs d'un trait α -thalassémie, et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant atteint d'une hémoglobinose H ou d'Hydrops fœtal. Le diagnostic anténatal ainsi que celui des 4 niveaux de délétion est possible par PCR. Le prélèvement de villosités chorioniques permet un diagnostic anténatal à 10 -12 semaines [99].

Tableau XI : Résumé des caractéristiques hématologiques et électrophorétiques des patients thalassémiques.

Diagnostic (Génotype)	Données hématologiques	Profil électrophorétique
Alpha-thalassémie : porteur silencieux ($\alpha\alpha/ -\alpha$)	Bilan hématologique normal ou association d'une discrète microcytose (VGM < 80 fl) et/ou d'une discrète hypochromie (TCMH < 27pg)	Normal chez l'adulte : Taux Hb A2 < 3.2% Taux Hb F < 1% A la naissance présence possible d'Hb Bart's (≈ 1 à 4%)
Trait alpha thalassémique ($-\alpha/ -\alpha$ ou $\alpha\alpha/--$)	- Discrète pseudo-polyglobulie (parfois absente) - Microcytose - Hypochromie	Normal chez l'adulte : Taux Hb A2 < 3.2% Taux Hb F < 1% A la naissance présence possible d'Hb Bart's ($\approx 10\%$)
Alpha-thalassémie intermédiaire ($\alpha/--$)	-Anémie régénérative d'intensité variable -Microcytose -Hypochromie	Présence à la naissance -d'Hb Bart's ($\approx 20\%$ à 40%) Puis apparition précoce d'Hb H (≈ 5 à 30%)
Alpha-thalassémie majeure ($--/--$)	Anémie sévère microcytaire et hypochrome en période fœtale	Présence Hb Bart's (100%) -Absence l'Hb A -Absence d'Hb F
Trait bêta-thalassémique (β/β^0 ou β/β^+)	- Pseudo-polyglobulie franche (sauf pour les formes atténuées) - Microcytose - Hypochromie	Taux Hb A2 > 3.2% Taux Hb F normal a légèrement augmenté
Bêta-thalassémie intermédiaire (β^0/β^+)	- Pseudo-polyglobulie -Anémie régénérative d'intensité variable - Microcytose -Hypochromie	Faible taux d'Hb A Taux (relatif) élevé d'Hb F Taux d'Hb A2 > 3.2%
Bêta-thalassémie majeure (β^0/β^0)	Anémie sévère microcytaire et hypochrome associée à une érythroblastose importante	Absence d'Hb A Taux (relatif) élevé d'Hb F Taux d'Hb A2 > 3.2%

Chapitre 2 (suite)

Diagnostic Biologique Des hémoglobinopathies

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETIF**

2.3.4- Méthodes d'étude des hémoglobinopathies.

2.3.4.1 –Données biologiques d'orientation :

En pratique courante, le diagnostic d'hémoglobinopathie repose sur des données biologiques associées aux données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Des renseignements précis sont indispensables lors de la demande d'examens biologiques :

- L'origine géographique de l'enfant et ses antécédents cliniques,
- Le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen et le nombre d'hématies doivent être interprétés en fonction de l'âge de l'enfant,
- Le taux de réticulocytes,
- L'examen du frottis sanguin doit permettre de reconnaître d'éventuelles anomalies des globules rouges : anisocytose, microcytose, polychromatophilie, présence de cellules cibles, de drépanocytes, de ponctuations basophiles intra-érythrocytaires....
- Le bilan martial, s'il est connu, doit être précisé car il est primordial pour l'interprétation de certains examens comme celui du dosage de l'Hb A2 et le test de Coombs,
- Toute transfusion récente, datant de moins de trois mois, doit être signalée, car elle risque de rendre difficile, voire erronée, l'interprétation des résultats. [39]

En outre, il faut disposer des résultats d'un hémogramme récent, accompagnés de manière idéale d'un décompte des réticulocytes.

- De nombreuses techniques de séparation des hémoglobines existent, elles sont essentiellement basées sur les différences de charge entre les différentes fractions d'hémoglobine
 - L'électrophorèse à pH alcalin (sur acétate de cellulose ou en capillaire)
 - La focalisation isoélectrique
 - La chromatographique

Néanmoins, une seule technique n'est jamais suffisante pour détecter avec certitude un variant de l'hémoglobine ou pour affirmer le type exact de l'hémoglobine anormale.

- La focalisation isoélectrique et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) sont actuellement, grâce à leur excellent pouvoir résolutif, les
- Une quantification des fractions d'hémoglobine peut être réalisée par toutes ces techniques, mais seule l'HPLC ou la technique d'électrophorèse capillaire à pH alcalin permet de quantifier les petites fractions comme l'hémoglobine A2.
- Cependant, l'identification de mutants nécessite parfois des techniques plus complexes mises en œuvre dans des laboratoires spécialisés, phénotypiques ou génotypiques avec

comparaison des comportements dans des conditions expérimentales différentes. [39]

➤ Actuellement ce sont les techniques de biologie moléculaire qui permettent de déterminer les défauts moléculaires.

➤ Dans le cadre d'un conseil génétique, lorsqu'il est détecté une anomalie de l'hémoglobine chez un parent, il est important que l'autre parent soit examiné.

*** Les Prélèvements :**

Le sang est habituellement recueilli sur EDTA ou sur ACD (solution anticoagulante contenant de l'Acide citrique, du Citrate de sodium et du Dextrose).

Le prélèvement doit être transporté rapidement au laboratoire, soit à température ambiante si l'acheminement dure moins de 24 h, soit conservé à + 4 °C sans excéder une semaine. Sinon, l'apparition de bandes parasites sur les gels d'électrophorèse, correspondant à des formes dégradées de l'hémoglobine, rend l'interprétation des résultats délicate.

En cas de recherche d'une hémoglobinopathie par instabilité, l'échantillon devra être traité dans les 2 à 3 heures qui suivent le prélèvement. [100]

2.3.4.2- Les méthodes d'étude séparatives : Examen de certitude.

2.3.4.2.1- L'électrophorèse.

2.3.4.2.1.1- Principe :

Le mélange à séparer est déposé sur un support solide d'acétate de cellulose, de gel d'agarose ou de gel de polyacrylamide, lui-même imbibé d'une solution facilitant le passage du courant. Les particules chargées négativement vont migrer vers l'anode, les particules chargées positivement vers la cathode, la migration des particules dépend aussi de la température, du pH du milieu et de l'intensité du champ électrique [22].

A la fin de l'opération, le support est séché et les différentes molécules révélées grâce à des colorants ou des révélateurs spécifiques. On peut faire une analyse qualitative et quantitative des fractions. Ce sont des techniques de dépistage. [52].

2.3.4.3.2- L'électrophorèse de zone à pH alcalin

L'électrophorèse de zone a PH alcalin (pH = 8,6), en tampon tris EDTA –Borate, sur support solide (acétate de cellulose ou agarose) est encore une technique rarement utilisée.

- À pH alcalin, les hémoglobines sont chargées négativement et migrent vers l'anode (+). Si le variant de l'hémoglobine présente un acide aminé de surface ayant un résidu qui modifie sa charge, soumis au champ électrique, il va être séparé de l'Hb A :

On parle de mutant « *rapide* » s'il est plus chargé négativement que l'Hb A et donc migre plus près de l'anode que l'Hb A, ou de mutant « *lent* » s'il est moins chargé négativement et donc migre moins près de l'anode que l'Hb A.

- La coloration avec un colorant protéique (le Bleu d'Amidoschwarz ou le Rouge Ponceau) permet une meilleure visualisation des bandes. Cinq grands groupes se distinguent en fonction de leur migration électrophorétique : A, N, J, S et C. [183]

La séparation des principaux mutants d'intérêt à pH alcalin est représentée. (Figure 46).

Cette technique permet donc la séparation des principales hémoglobines : Hb A, Hb F, Hb S/D/G et Hb C/E/O-Arab.

Elle est facile à mettre en œuvre, mais présente l'inconvénient de ne pas permettre une quantification fiable des fractions mineures et d'être peu résolutive. [102]

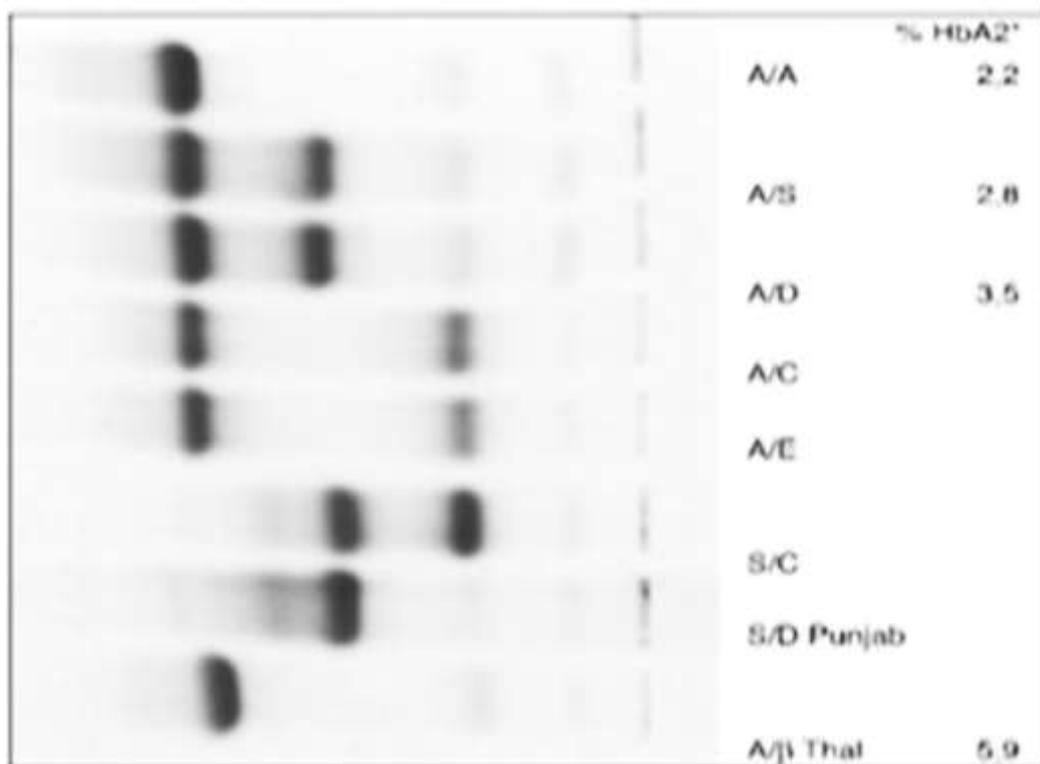


Figure 47 : électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

2.3.4.2.3- L'électrophorèse à pH acide : (pH = 6)

L'électrophorèse à pH acide (pH = 6) sur support solide, citrate agar ou agarose, est une technique de seconde intention.

Son principal avantage est qu'en complément de l'électrophorèse à pH alcalin, elle peut séparer l'Hb S des mutants « S-like », et l'hémoglobine C (Hb C) de l'hémoglobine E (Hb E). (Figure 48).

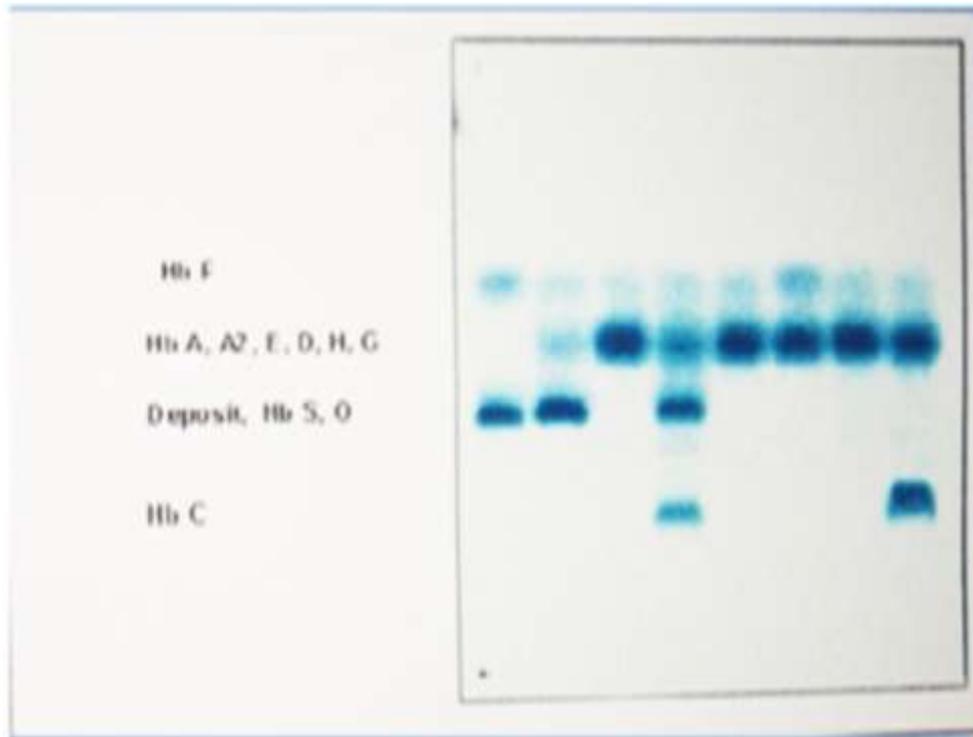


Figure 48 : Electrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH 6,2) sur aga

2.3.4.2.4- L'Isoélectrofocalisation (IEF) :

L'IEF, consiste à établir un gradient de pH, de 5 à 8, grâce à des ampholines, en gel d'agarose ou de polyacrylamide. Les différentes fractions d'hémoglobines soumises à un champ électrique migrent jusqu'au niveau du pH correspondant à leur point isoélectrique (pI), où elles s'immobiliseront puisque leur charge nette sera alors nulle.

Cette technique sensible et résolutive permet de séparer un grand nombre de fractions d'hémoglobines.

Elle ne requiert, de plus, qu'une faible quantité de prélèvement, si bien qu'elle est très utilisée pour le dépistage néonatal de la drépanocytose.

Cependant, cette technique a un coût relativement élevé, n'est pas quantitative, et nécessite une certaine expertise [80]. (Figure 49).

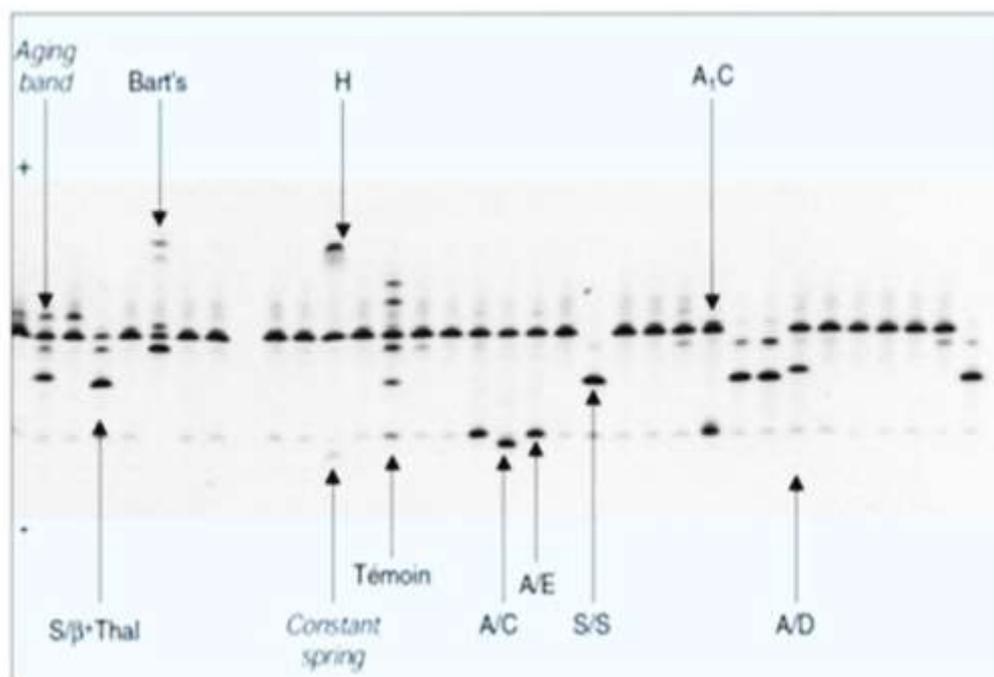


Figure 49 : Isoélectrofocalisation en gel d'agarose [103].

2.3.4.2.5- Électrophorèse Capillaire (EC) :

2.3.4.2.5.1- Principe :

L'Electrophorèse Capillaire est une technique d'électrophorèse liquide plus récemment développée pour l'étude de l'hémoglobine. La migration se fait dans un capillaire de silice avec un tampon alcalin soumis à un haut voltage. Suite à l'injection de l'hémolysat dans le système et à l'application du courant électrique, les différentes fractions d'hémoglobines se séparent en fonction de leur mobilité électrophorétique (donc de leur charge) mais aussi en fonction du courant d'électro- endosmose (donc de leur rapport charge/masse). Les hauts voltages appliqués permettent une séparation rapide et sensible des différentes fractions. L'ordre de séparation est équivalent à celui observé pour l'électrophorèse sur gel à pH alcalin. La détection s'effectue par spectrophotométrie à 415 nm (maximum d'absorption de l'oxyhémoglobine). [104]

Un électrophorégramme est alors généré avec les différentes fractions d'hémoglobines

« Normales » (Hb A, Hb F, Hb A2) et les fractions « anormales » de mutants caractérisés de façon présomptive en fonction de leur position relative dans des zones spécifiques : Hb S, Hb C, Hb E, Hb O-Arab, Hb D-Punjab....

Une quantification relative des différentes fractions est également réalisée.

Cette technique présente l'avantage d'être automatisée, rapide, reproductible et quantitative, avec des tracés simples à interpréter. [105]

2.3.4.2.6- .La chromatographie liquide à haute performance(CLHP):

Il s'agit d'une technique plus difficile à mettre en œuvre, et permet *l'identification* et la *quantification* précise de la plupart des hémoglobines.

2.3.4.3.6.1- Principe :

C'est la seule technique permettant un dosage précis de l'Hb F et de l'Hb A2. La chromatographie liquide à haute performance est une méthode physico-chimique.

Les produits à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant.

Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des produits, ceux-ci sont adsorbés sur une colonne de silice micro-granulaire (colonne chromatographique). [106]

2.3.4.2.7- Chromatographie échangeuse d'ions :

Des micro-colonnes échangeuses d'anions, prêtes à l'emploi, permettent de mesurer rapidement les taux d'Hb A2 et d'Hb S grâce à un système d'élutions différentielles.

Sachant que le taux d'Hb A2 au-delà duquel est évoquée une bêta-thalassémie hétérozygote est précis (3,5 %), il est important de passer régulièrement des contrôles, pour s'assurer de la qualité des résultats obtenus.

Par ailleurs, il est possible grâce à cette méthode de quantifier le taux d'Hb S afin de détecter les associations drépanocytose et thalassémies. [107]

2.3.4.2.8- La spectrophotométrie de masse

2.3.4.2.8.1- Principe :

Cette technique permet la séparation de différents fragments protéiques de masses différentes. La révélation d'une chaîne de globine avec une masse « anormale » et le calcul de la différence de masse permet d'en déduire l'acide aminé impliqué.

Cette technique peut être couplée à des digestions enzymatiques préalables, qui permettent une précision plus importante [108].

Elle est l'apanage de laboratoires spécialisés pour caractériser un nouveau mutant.

2.3.4.2.9- Association de techniques séparatives et quantification

L'association entre une technique électrophorétique et une technique CLHP est classique pour permettre l'identification présomptive des mutants les plus fréquents.

Il est indispensable de mettre en place un contrôle de qualité interne pour chaque technique utilisée, afin de s'assurer d'une identification fiable des hémoglobines normales ainsi que des mutants les plus fréquents [107]

2.3.4.3-*Les méthodes d'études non séparatives.*

2. 1.3.4.3.1- *L'hémogramme :*

L'hémogramme est indispensable : la taille, la forme, la présence d'inclusion, etc... peuvent nous orienter vers une pathologie. Il permet l'étude quantitative et qualitative des différents éléments figurés du sang. Il est aujourd'hui entièrement automatisé.

L'automate mesure certains paramètres [nombre de globules rouges (GR), taux d'hémoglobine (Hb) et volume globulaire moyen (VGM)], et calcule les autres :

- **L'Hématocrite** : Exprimée en (%) (l/l)

$$\text{Hématocrite (Hte)} = \frac{VGM \times GR}{10}$$

- **La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH)** : Exprimée en Pg.

$$\text{Teneur Corpusculaire Moyenne en Hb (TCMH)} = \frac{Hb \times 10}{GR}$$

- **La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)** : Exprimée en g/dl.

$$\text{Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb (CCMH)} = \frac{Hb \times 100}{Hte}$$

- **Indice de Distribution des Globules Rouges (IDR)** : qui étudie la distribution de la taille des GR.

Valeurs de l'hémogramme normal :

Elles sont variables en fonction de l'âge (nouveau-né, enfant, adulte) et du sexe.

Chez la femme enceinte, (au cours du 2ème trimestre), l'Hb est physiologiquement plus basse, jusqu'à 10,5 g/dl. (Fausse anémie). A la naissance, le Nouveau-né présente une polyglobulie physiologique (augmentation de l'hématocrite) et une macrocytose (augmentation du VGM) qui disparaissent en quelques semaines. Chez le nourrisson, on observe souvent une diminution de l'hémoglobine, du VGM, du nombre d'hématies et des paramètres qui en dépendent. [109]. Ceci est dû à la déplétion martiale en partie liée aux conditions nutritionnelles (Tableau XII).

Tableau XII : Valeurs normales de la lignée rouge selon l'âge de l'enfant [110]

Paramètres	Nouveau - Né	nourrisson	Enfant
GR (T/l) – (10^{12}/l)	05- 06	3.2 – 4.8	3.6 – 5.2
Hb (g/dl) (g/l)	160 – 195	105– 135	115 - 155
Ht (%)	44 - 62	33 - 39	37 - 45
VGM (fl), (μ^3)	98 - 120	78 - 95	80 – 98
CCMH (fl), (%)	33 – 36	32 – 36	32 – 36
TCMH (Pg)	34	23 - 31	24 - 30

2.3.4.3.2- La Numération des Réticulocytes :

Les réticulocytes sont les précurseurs anucléés des GR. Ils reflètent quantitativement la production quotidienne de GR par la MO. Leur numération est indispensable dans la démarche diagnostique d'une anémie. Elle permet de connaître la nature régénérative ou non de l'anémie : Ainsi, on considère qu'une anémie est régénérative si les réticulocytes dépassent le seuil de 120 G/L.

Il est impératif de demander une numération des réticulocytes devant tout abaissement de l'Hb. En effet, le nombre de réticulocytes permet d'apprécier le fonctionnement de la moelle. Dans une anémie, leur augmentation est le signe que la moelle réagit normalement par une augmentation de production des globules rouges, d'où la classification physiopathologique des anémies :

- Anémie Régénérative, lorsqu'il y a augmentation des réticulocytes à un taux supérieur à 120G/l, indiquant que la moelle fonctionne normalement
- Anémie Arégénérative, sans augmentation des réticulocytes, inférieur à 120G/l, indiquant une moelle fonctionnant de manière insuffisante, incapable de s'adapter. [111]

2.3.4.3.3 - Le frottis sanguin :

C'est un examen de routine qui fait partie de l'hémogramme et permet de détecter toute anomalie morphologique des globules rouges. Il permet quelque fois de suspecter une hémoglobinopathie, comme c'est le cas en présence de drépanocytes qui sont des 'hématies en

forme de faux et qui apparaissent spontanément sur les frottis sanguins de sujets atteints de drépanocytose homozygote. [100] (Figure 50)

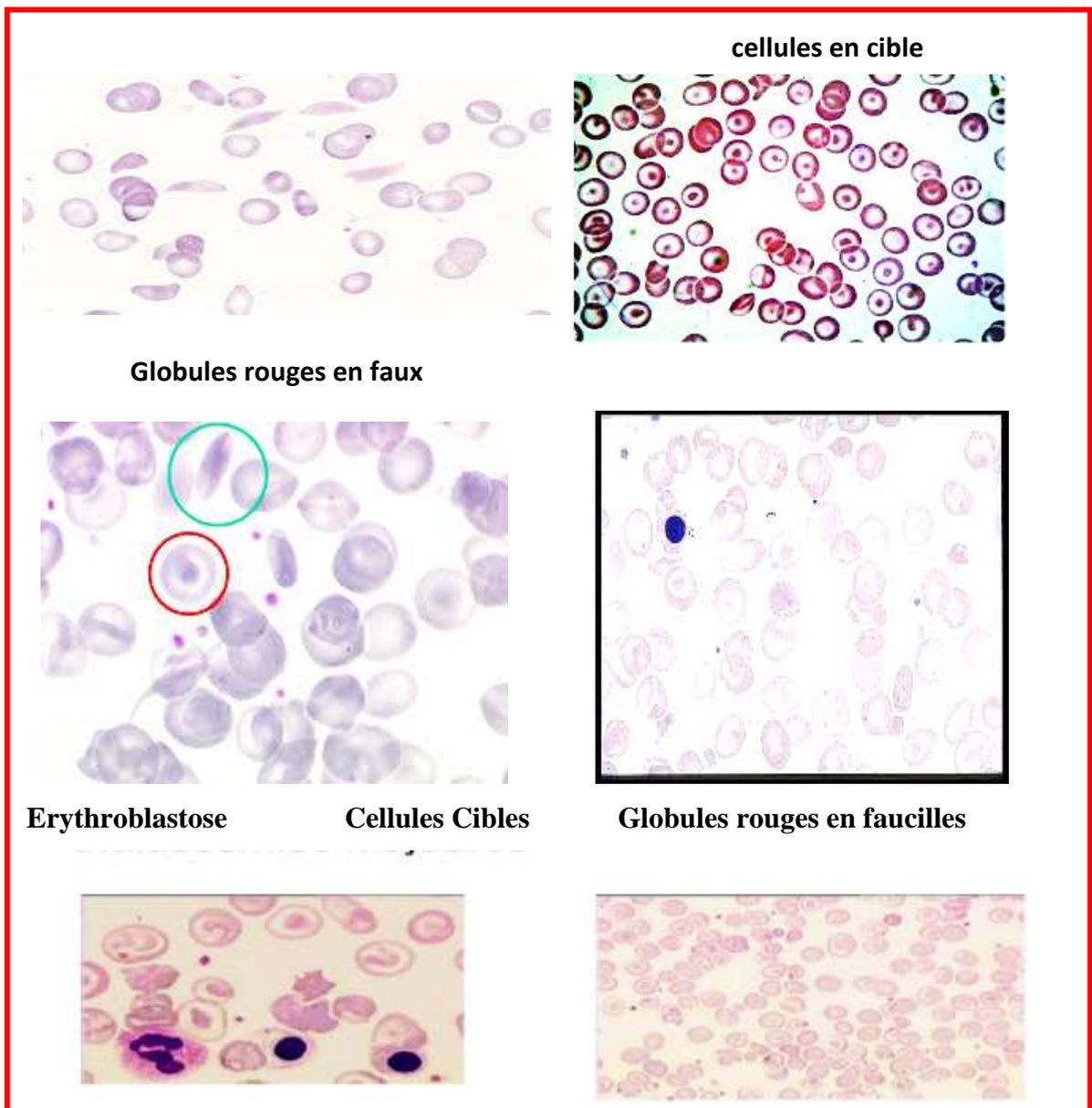


Figure 50 : Les différentes anomalies morphologiques des globules rouges dans les Hémoglobinopathies

2.3.4.3.4-Le Test Direct à l'Antiglobuline (TDA).

Ce test, réalisé à visée de diagnostic différentiel, repose sur la mise en évidence d'éventuels anticorps irréguliers présents à la surface des globules rouges. Sa positivité attesterait d'une anémie hémolytique extra- corpusculaire. Dans les hémoglobinopathies, ce test est Négatif car l'hémolyse n'est pas d'origine immunologique.

2.3.4.3.5-Bilan d'Hémolyse

2.3.4.3.5.1- Dosage de la bilirubine libre

La bilirubine est un pigment présent dans la bile et en faible quantité dans le sérum. Lorsque la bile s'accumule (problème d'élimination), cela provoque un ictère, présente dans les anémies hémolytiques congénitales, corpusculaires et les anémies hémolytiques acquises. On distingue la bilirubine dite « libre » ou « Indirecte », toxique pour le cerveau. Elle risque de s'accumuler chez le nouveau-né, quand le foie n'est pas encore tout à fait mature, conduisant à l'ictère physiologique du nouveau-né. [110]

L'Augmentation de la bilirubine libre (=indirecte) est retrouvée dans :

- les Anémies Hémolytiques, hémolyse toxique, médicamenteuse, infectieuse.
- les Hémoglobinopathies,
- La maladie de Minkowski- Chauffard,
- un accident transfusionnel, et,
- l'Incompatibilité fœto-maternelle.

2.3.4.3.5.2- Dosage des LDH.

La Lacto-Déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres. On la retrouve dans les cellules des différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, foie, cerveau, poumon, peau, et le placenta.

Une augmentation importante du taux de LDH est le signe d'une souffrance cellulaire sans indication (à elle seule) sur l'organe atteint, son dosage est donc couramment associé à d'autres évolutions.

Valeurs normales : Adultes 190 à 430 UI si le dosage est réalisé à 37°C.

2.3.4.3.5.3- Dosage de l'Haptoglobine.

L'Haptoglobine est une protéine de la réaction inflammatoire, qui possède de plus la fonction de fixer l'hémoglobine circulante, et de l'éliminer sous forme de complexe haptoglobine-hémoglobine dans les urines. L'existence d'une hémolyse intra-vasculaire provoque un effondrement de l'Haptoglobine circulante.

L'intérêt du dosage de l'haptoglobine est son abaissement, voire son effondrement dans les hémolyses. Des pathologies associées provoquant l'une une baisse (hémolyse par exemple), et l'autre une augmentation de l'Haptoglobine (inflammation par exemple), font que le taux de Haptoglobine observé est apparemment normal. Les seules causes de diminution de l'haptoglobine sont les hémolyses, mêmes discrètes. [50]. Les concentrations d'haptoglobine peuvent en devenir indétectables.

2.3.4.3.5.4 - Le dosage de la Ferritine plasmatique.

La ferritine est une protéine permettant le stockage du fer. Elle joue un rôle clé dans son métabolisme, permettant de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins de l'organisme. Elle a ainsi une fonction de réserve et de détoxification du fer.

Le dosage de la ferritine plasmatique est le reflet des réserves tissulaires mobilisables. Son dosage permet d'évaluer les réserves en fer et ainsi de dépister précocement une carence en fer ou à l'opposé, d'apprécier une remontée des réserves lors d'un traitement par suppléments ferrique. Les taux physiologiques sont plus élevés chez l'homme que chez la femme.

Les valeurs normales : Homme : 59-158 µg/100 ml Femme : 37-145 µg/100 ml Enfant : 15- 80 µg/100ml

Le taux de ferritine est augmenté dans les formes β thalassémie Homozygotes et Intermédiaires et souvent normal dans la thalassémie hétérozygote

2.3.4.4- Autres Tests.

2.3.4.4.1-Test de solubilité de l'Hb S.

2.3.4.4.1.1- Le test d'Itano :

Ce test est essentiel pour confirmer la présence d'Hb S et repose sur le principe que seule l'Hb S désoxygénée précipite en milieu réduit (16). C'est une technique manuelle facile à mettre en œuvre et rapide (< 10 minutes). Il nécessite de travailler toujours par comparaison avec un échantillon témoin négatif (AA) et un échantillon témoin positif (AS) dans chaque série. Seule l'hémoglobine H, instable précipite dans les mêmes conditions [100].

2.3.4.4.1.2 - Le Test de Falciformation d'Emmel :

Ce test est une alternative au test Itano. Il s'agit d'une technique manuelle qui met en évidence les drépanocytes sur lame lorsque le frottis est mis en condition hypoxique.

Il nécessite plus de temps (45 minutes) et présente les mêmes risques de faux négatifs que le test Itano quand le taux d'Hb S est trop faible (Figure 51).

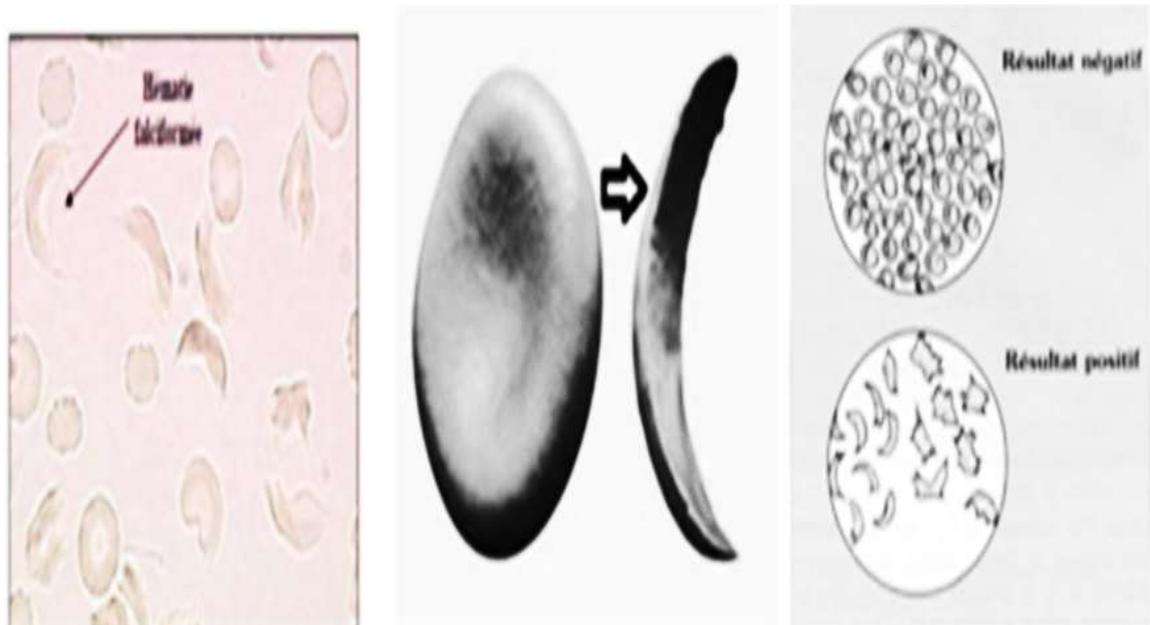


Figure 51 : Tests de Falciformation d'Emmel.

2.3.4.4.1.3- Recherche d'inclusions d'Hb H et recherche de corps de Heinz.

L'hémoglobine H (Hb H), qui correspond à l'association de 4 chaînes β , retrouvée chez les patients atteints d'alpha thalassémie avec plusieurs gènes non fonctionnels, peut être mise en évidence après coloration supra-vitale par des colorants basophiles tels que le Bleu de Crésyl Brillant.

De multiples granules ronds apparaissent colorés en gris-bleu et correspondent à la précipitation d'Hb H, donnant un aspect de « balle de golf ». (Figure 51).

Les corps de Heinz, correspondant à des précipités d'hémoglobine dénaturée, qui apparaissent souvent « Accrochés » au niveau de la membrane du globule rouge, sont mis en évidence avec cette même coloration et sont notamment présents en cas d'hémoglobine instable et dans les déficits en G6PD. [98]

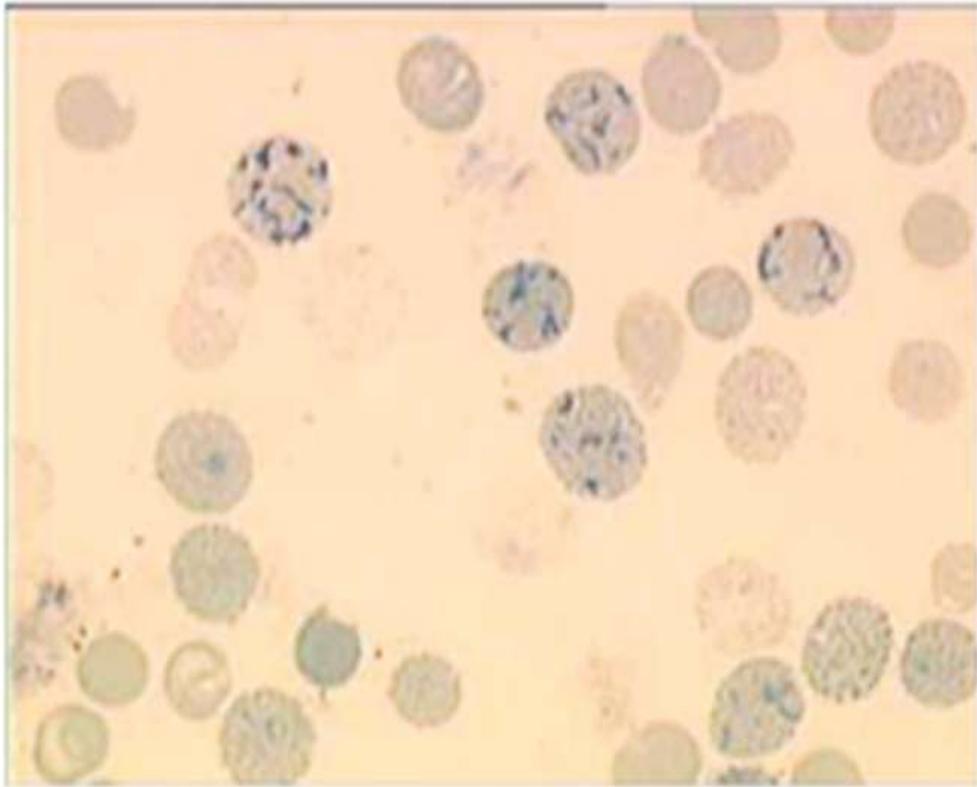


Figure 52 : Aspect des corps de Hein

2.3.4.4.1.4 -Test d'Instabilité au Bleu de Crésyl.

Après incubation du sang 20 minutes à 37 °C avec le bleu de crésyl brillant, utilisé habituellement pour mettre en évidence les réticulocytes, l'examen microscopique d'un frottis montre des précipités dans les hématies notamment en cas d'hémoglobines instables.

La plus fréquente est l'Hb Köln, ou l'Hb H (β_4) présente chez les sujets alpha-thalassémiques adultes avec trois gènes alpha atteints. [113]

2.3.4.4.1.5- Test de Kleihauer- Betke :

Il s'agit d'une technique cytologique qui permet de repérer les hématies contenant de l'hémoglobine F et de connaître la distribution de cette hémoglobine au sein de la population érythrocytaire. Cette technique permet de préciser le caractère pancellulaire ou hétérocellulaire d'une Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale [111] (Figure 53).

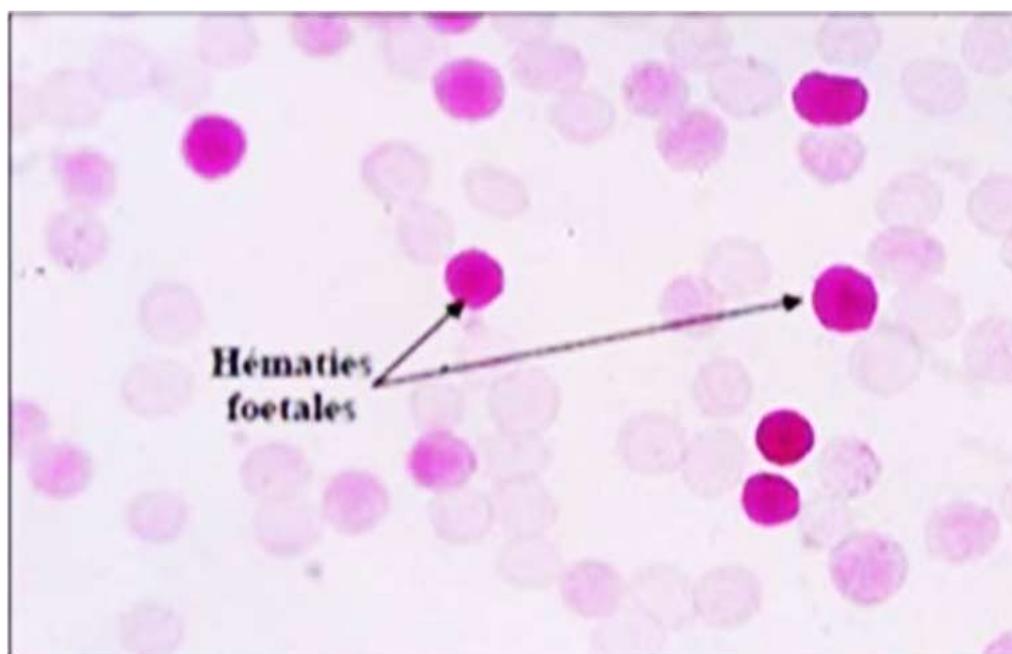


Figure 53 : test de Kleihauer

2.3.4.4.1.6- Dosage de l'Hb Fœtale.

L'Hb F peut être quantifiée par une technique basée sur sa Résistance à la Dénaturation Alcaline (RDA) dont la cause est inconnue.

Le dosage de l'Hb F par la mesure de résistance à la dénaturation alcaline est une technique qui, bien qu'elle oblige à suivre un protocole rigoureux, ne nécessite aucun matériel spécifique. Néanmoins, sa précision est insuffisante pour des taux d'Hb F supérieurs à 12%. [112], [51].

2.3.4.4.1.7- Test d'Instabilité à l'Isopropanol :

Les forces de cohésion internes de la molécule d'hémoglobine diminuent dans un milieu apolaire que constitue l'isopropanol. Quand celui-ci est à la concentration de 17% VN, l'hémoglobine A précipité après 50 à 60 minutes à 37°C. L'instabilité d'une hémoglobine se manifeste par une précipitation précoce (de 5 à 20 minutes). L'incubation d'un hémolysat à 37 °C en présence d'isopropanol à pH 7,4 n'entraîne pas de précipitation de l'Hb A avant 50 minutes. Les hémoglobines instables donnent un trouble ou un précipité avant la 30^{ème} minute. [114]

2.3.4.5- Les Explorations génomiques.

2.3.4.5.1- Haplotypes.

Il existe dans le génome de nombreuses substitutions ou insertions nucléotidiques sans expression phénotypique mais détectables par les enzymes de restriction. Ces enzymes clivent l'ADN quand elles rencontrent une séquence de bases spécifiques (d'où leur caractère de

restriction). Elles donnent lieu à des différences (« polymorphismes ») de la longueur des fragments de l'ADN générés par les clivages. En effet une mutation sur l'ADN peut abolir (-) ou générer (+) un site de clivage.

Actuellement une vingtaine de sites de restriction ont été identifiés le long du complexe β . La combinaison des sites de restriction polymorphes observés sur chaque chromosome permet définir un haplotype chromosomique. [115]

2.3.4.5.2 - La biologie moléculaire :

Les méthodes de biologie moléculaire font appel classiquement à la PCR (Polymerase Chain Reaction), suivie d'études de modification de site de restriction (RFLP) et de séquençage. [3]

2.3.4.5.2.1-Principe :

Ces techniques reposent sur l'extraction de l'ADN à partir des précurseurs érythroblastiques, dénaturation, amplification et étude de l'ADN par des techniques :

- De basse résolution (RFLP).
- De moyen débit (séquençage).

Intérêts : Mise en évidence des mutations et des délétions.

Le diagnostic prénatal des hémoglobinopathies est réalisé par des méthodes classiques de biologie moléculaire à partir de l'ADN fœtal isolé des cellules amniotiques, de biopsies de placenta ou de biopsies de villosités choriales.

Ces dernières permettent d'obtenir des quantités d'ADN plus importantes et sont réalisées plus précocement (10 ou 11ème semaine).

Actuellement, la quasi-totalité des diagnostics proposés pour les maladies de l'hémoglobine repose sur la mise en évidence directe de la mutation responsable de la maladie.

En effet, les types de mutations et leur distribution dans les différentes populations sont assez établis. [3]

De plus, les gènes de globine sont de petite taille et ils peuvent être rapidement testés en totalité par séquençage ou par des méthodes de dépistage des mutations, ce qui permet de mettre directement en évidence le défaut moléculaire en cause, même s'il est rare.

Dans le cas de la drépanocytose, la mutation étant quasiment toujours la même, l'étude en biologie moléculaire des parents n'est nécessaire que pour sécuriser le résultat.

En revanche, le spectre de mutations responsables de β -thalassémie est très large et il est

préférable d'effectuer la caractérisation des mutations des parents avant le diagnostic prénatal [170].

La PCR permet un diagnostic anténatal au cours de la grossesse. La PCR est la technique de diagnostic la plus fiable à l'heure actuelle. [21].

2.3.4.6-Stratégie diagnostique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype :

L'électrophorèse à pH alcalin sur acétate de cellulose ou sur agar fait partie des examens de base pour le dépistage des hémoglobinopathies.

Certains laboratoires lui préfèrent la focalisation isoélectrique, technique plus délicate à mettre en œuvre mais plus sensible.

Cependant l'électrophorèse capillaire est rapide et permet une nette séparation des différentes bandes des protéines de l'hémoglobine. [116]

Dans ces deux systèmes électrophorétiques, l'absence de bande de migration anormale permet simplement de conclure à une électrophorèse normale de l'hémoglobine.

Il ne faut jamais oublier qu'un tracé électrophorétique normal ne permet pas d'exclure certaines hémoglobinopathies, en particulier certaines thalassémies.

En revanche, la présence d'une bande de migration anormale va déterminer différents examens complémentaires, dont le premier est une électrophorèse sur agar à pH acide.

Dans tous les cas, l'hémogramme, les données cliniques, l'origine ethnique et éventuellement une étude familiale des patients participent au diagnostic. [100]

2.3.4.6.1- Présence d'une bande anormale migrant au niveau de l'Hb S après électrophorèse à pH alcalin :

L'Hb S migre à pH alcalin à égale distance des Hb A1 et A2. Cependant, d'autres hémoglobines anormales co-migrent à ce niveau : c'est le cas de l'Hb D, mais aussi de l'Hb Lepore. Une électrophorèse en agar à pH acide est indispensable afin de distinguer l'Hb S d'autres hémoglobines anormales.

Si la présence d'Hb S est confirmée après électrophorèse en agar à pH acide et par un test d'Itano ou un test de falciformation positif, l'orientation diagnostique est différente selon qu'il existe ou non de l'Hb A. (Figure 53).

- En l'absence d'Hb A, l'Hb S est soit, nettement majoritaire et en général associée à une bande minoritaire d'Hb F, soit l'Hb S est associée à une autre hémoglobine anormale. [114]

- En présence d'Hb A, il faut évoquer une drépanocytose hétérozygote AS. Il est alors important de quantifier les différentes fractions Hb A, Hb S et HbA2

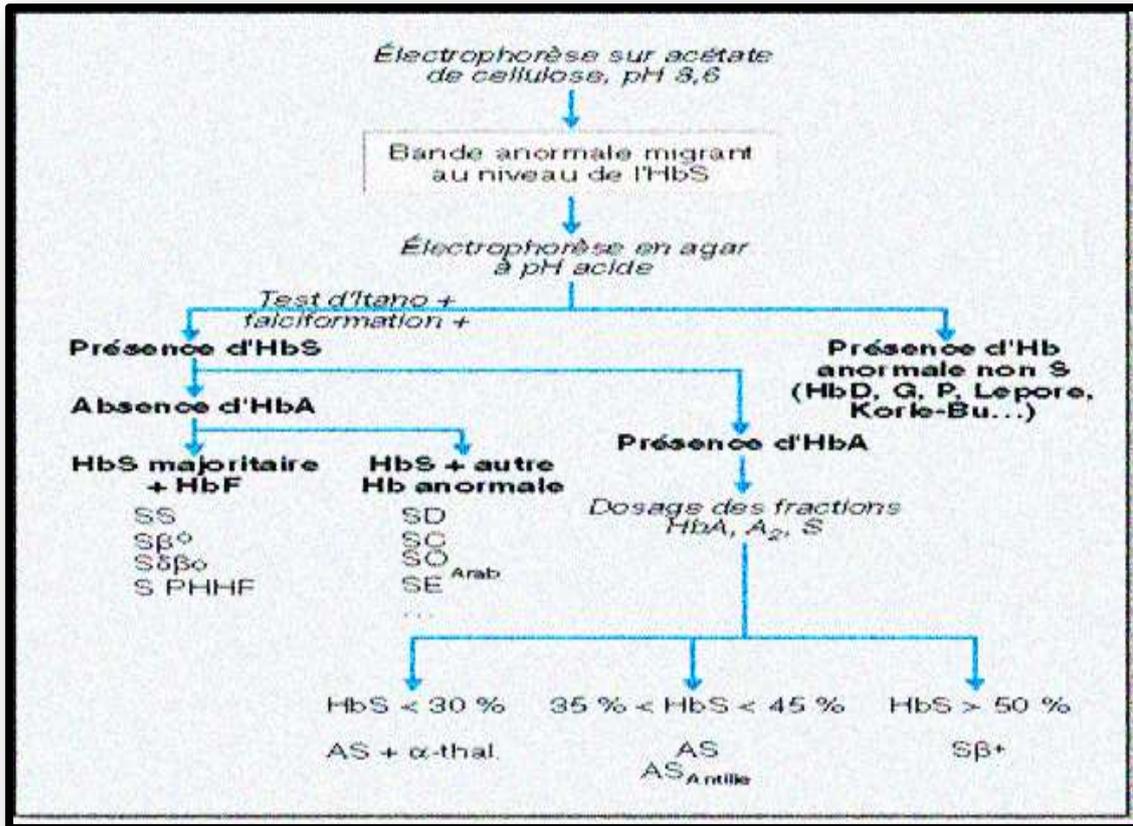


Figure 54 : Schéma général simplifié sur la démarche diagnostique en cas de détection d'une bande anormale. [109]

2.3.4.6.2 -Présence d'une bande anormale migrant au niveau de l'Hb A2 après électrophorèse à pH alcalin :

L'électrophorèse en gel d'agar à pH acide permet de distinguer les Hb C, E et O Arab, qui migrent au même niveau que l'Hb A2 à pH alcalin.

- Les sujets drépanocytaires hétérozygotes AS, les sujets hétérozygotes AC et AE ne présentent pas d'anémie en l'absence de thalassémie associée.
- Chez les sujets homozygotes CC ou EE, l'anémie est modérée ; chez les sujets EE, il existe une pseudo-polyglobulie microcytaire (VGM < 70 fl) en l'absence de trait thalassémique.
- L'association d'une Hb C, fréquente en Afrique, avec l'Hb S, est responsable d'un syndrome drépanocyttaire, mais plus modéré que celui des homozygotes SS.

Les sujets SC ont un taux d'Hb S d'environ 50 %, associé à une anémie modérée microcytaire ou normocytaire. En revanche, les sujets SE, dont le taux d'Hb S est d'environ 70 %, n'ont pas d'anémie mais sont microcytaires. [118]

2.3.4.6.3- Présence d'une hémoglobine à migration plus rapide que celle de l'Hb A après électrophorèse à pH alcalin ou après focalisation isoélectrique.

Des bandes discrètes d'hémoglobines migrant plus rapidement que l'Hb A sont parfois observées elles peuvent correspondre à une Hb Bart's (γ_4), témoin d'un alpha-thalassémie Cette anomalie n'est repérable qu'à la naissance. À l'âge adulte, ces sujets ont généralement une électrophorèse normale lorsqu'un ou deux gènes alpha sont atteints ; ils ne présentent pas d'anémie. Cependant, lorsque trois gènes alpha sur quatre sont atteints, une bande de 10 à 30 % d'Hb H (β_4) à migration rapide persiste chez l'adulte ; ces sujets présentent alors une anémie microcytaire. [119]

2.3.4.6.4 - Hémoglobines donnant un Test de Falciformation positif.

En dehors de l'Hb S, plusieurs hémoglobines sont responsables d'un phénomène de pseudo-falciformation, ce qui doit rendre prudent toute interprétation de ce test.

L'une des plus connues est ***l'Hb Sétif***, mutant de la chaîne alpha en position 94 (Asp --> Tyr), qui migre à l'électrophorèse à pH alcalin entre Hb S et Hb C ; dans ce cas, la falciformation est surtout déclenchée par la simple déshydratation des hématies. [120]

2.3.4.6.5- Augmentation du taux d'HbA2 :

Un taux d'Hb A2 supérieur à 3,5 %, généralement entre 4 et 8 %, est le plus souvent associé à une bêta-thalassémie. Par ailleurs, l'Hb A2 peut s'élever modérément au cours d'anémies mégalo-blastiques, d'hyperthyroïdies ou d'Erythro-leucémies. [121]

2.3.4.6.6- Diminution du taux d'HbA2 :

Une diminution du taux d'Hb A2 est observée notamment au cours des alpha-thalassémies, avec 2 ou 3 gènes atteints, au cours des -delta-béta-thalassémies hétérozygotes, ou au cours de l'hémoglobinosose Lepore.

Il existe également une diminution acquise de l'Hb A2 dans les carences martiales sévères, au cours d'anémies sidéroblastiques congénitales ou acquises. [122]

2.3.4.6.7- Absence de fractions anormales à l'électrophorèse à pH alcalin :

- **En cas d'augmentation de La fraction Hb A2** (dosée par chromatographie) à un taux > 3,2 %, sans carence martiale, avec microcytose : une β -thalassémie hétérozygote peut être évoquée et confirmée par l'étude familiale pouvant aboutir à un conseil génétique, à la suite duquel une étude de l'ADN pourra être proposée.

- Si la fraction Hb A2 est à la limite supérieure de la normale et le bilan hématologique peu significatif, sans carence martiale : une β -thalassémie hétérozygote sera néanmoins évoquée, surtout s'il s'agit d'une femme enceinte.

Une étude de l'hémoglobine du père sera conseillée (la méconnaissance d'une β -thalassémie dans un tel cas de figure peut entraîner la naissance d'un enfant atteint de β -thalassémie majeure).

- La fraction Hb A2 est normale, avec une hypochromie, une microcytose et un taux d'hémoglobine normal : il s'agit d'une α -thalassémie probable (être particulièrement vigilant chez les patientes originaires du Sud-Est asiatique où l' α^0 Thal est fréquente) ou β -thalassémie dite silencieuse. [123]

Là-encore, s'il s'agit d'une femme enceinte, un examen de l'hémoglobine du père (avec hémogramme) est souhaitable. En cas de carence martiale, il est conseillé de renouveler l'examen de l'hémoglobine après correction de la carence, si la microcytose persiste.

2.3.4.6.8- Augmentation du taux d'Hb F :

Chez l'adulte normal, le taux d'Hb F est inférieur à 1 % mais il existe des variations génétiques et liées à l'âge.

- La coexistence d'un taux d'Hb F supérieur à 20 % et surtout dépassant 50 % et d'une anémie microcytaire hypochrome évoque une β -thalassémie majeure.

- Le test de Kleihauer-Betke permet de mettre en évidence une répartition hétérogène de l'Hb F dans les hématies : une population d'hématies contient de l'Hb F, l'autre non. [121, 88]

- Au cours de syndromes delta-beta thalassémiques hétérozygotes, des taux d'Hb F de l'ordre de 5 à 15 % sont retrouvés chez l'adulte. [124]

- Un taux élevé d'Hb F sans anémie, ni microcytose, ni signes cliniques correspond en général à une PHHF.

- Rappelons qu'au cours de différents syndromes drépanocytaires, il existe une augmentation de l'Hb F, de quelques pourcents à 30 % selon les cas. [125]

- Enfin, une élévation acquise modérée de l'Hb F, de l'ordre de quelques pourcents, peut être observée au cours de la grossesse, d'hyperthyroïdies ou d'hémopathies. [126]

• Un tracé normal de l'électrophorèse d'hémoglobine avec une microcytose dans les paramètres d'hématologie, un taux d'Hb A2 inférieur à 2.5%, et un bilan martial normal doit conduire à analyser l'ADN du patient car l' α thalassémie est probable. [92]

• Un tracé normal de l'électrophorèse d'hémoglobine avec une microcytose dans les paramètres d'hématologie, un taux d'Hb A2 supérieur à 3.5%, une Hb F augmentée et un bilan

martial normal, il s'agit d'un porteur de bêta thalassémie confirmé.

- Tracé anormal : indique la présence d'une hémoglobine anormale tel que Hb C, Hb E, Hb D, Hb S : les tests spécifique seront positifs, ils mettent en évidence la présence d'hémoglobine S. L'analyse de l'ADN est nécessaire pour évaluer les risques surtout pour l'hémoglobine D, E et, C. (Figure 55).

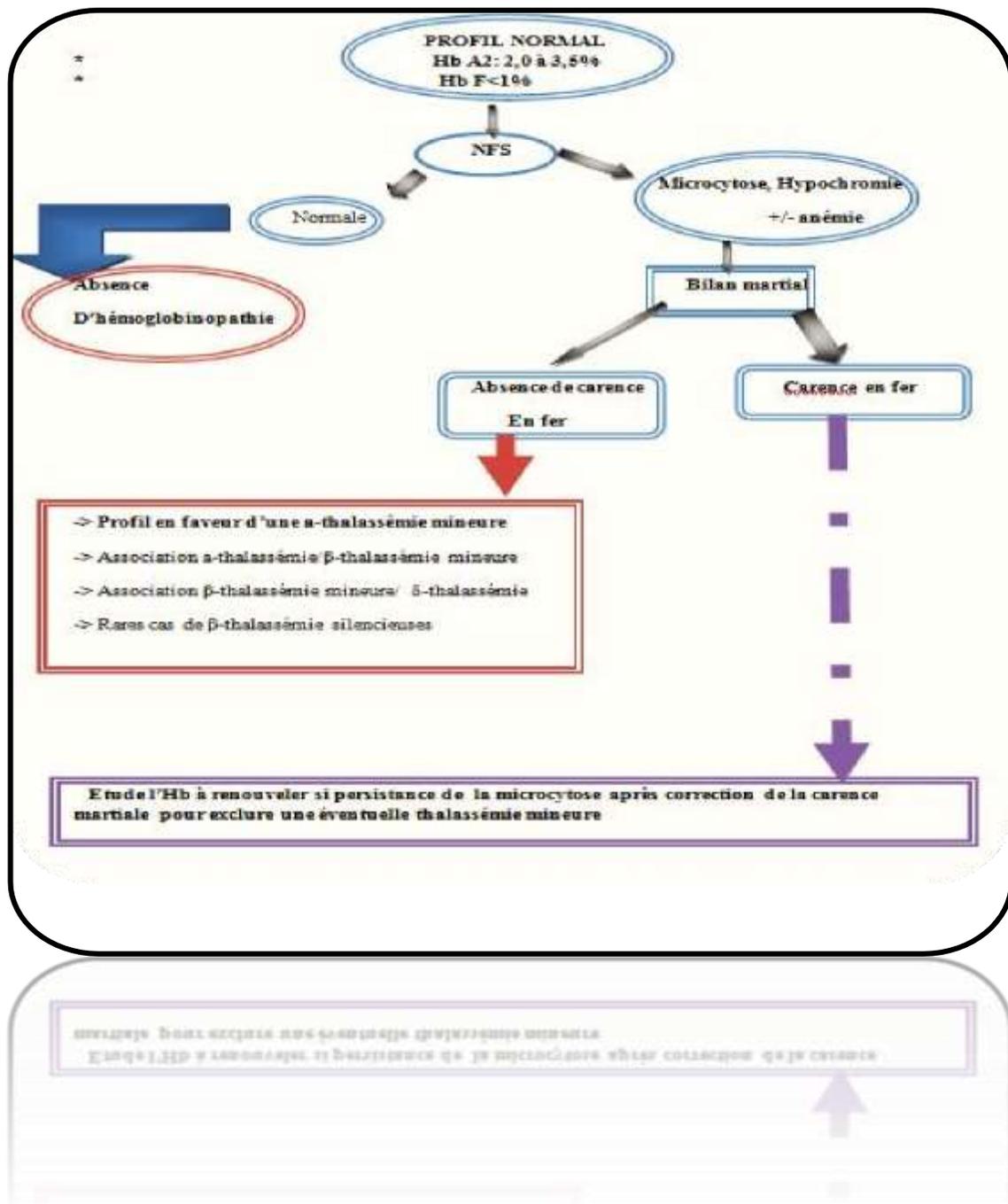


Figure 55 : Démarche diagnostique devant une microcytose et une hypochromie

Buts

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANSLA VILLEDESETTE**

1. But de l'étude :

- Déterminer la prévalence des hémoglobinopathies à Sétif.
- Le dépistage précoce des formes infra cliniques (formes hétérozygotes) afin d'éviter les formes majeures de ces maladies génétiques.

CHAPITRE 3

METHODES.

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANSLA VILLEDESETTE**

3.1- Matériel et méthodes :

3.1.1- Matériel humain « Population d'étude ».

Notre population d'étude est constituée d'un échantillon de 1000 nourrissons et enfants représentatifs tirés par la technique de sondage stratifié (au hasard) et proportionnel selon le lieu de résidence et le sexe.

Nous avons choisi cette tranche d'âge pour la faisabilité du travail car les nourrissons et les enfants se présentent dans les centres de santé de proximité pour la vaccination ou le contrôle de cette dernière.

D'autre part, à partir de 6 mois, le nourrisson présente les mêmes taux d'hémoglobine que l'adulte.

Il s'agit d'un dépistage de la maladie dans une population d'enfants sains des deux sexes, âgés de 06 à 168 mois dans la ville de Sétif et dans quatre autres communes avoisinantes.

➤ Critères d'inclusion :

- Enfant et nourrissons dont l'âge est compris entre 06 mois et 168 mois,
- Originaire de Sétif,
- Consentement des parents pour interrogatoire avec remplissage du questionnaire, l'examen clinique par le pédiatre du centre et le prélèvement sanguin pour le dépistage de leur enfant.

• Critères de non inclusion :

- Etre âgé de plus de 168 mois,
- Ne pas être originaire de Sétif,
- Le refus absolu des parents pour l'interrogatoire, l'examen clinique et le prélèvement sanguin.

3.1.2- Matériel biologique.

3.1.2.1- Les échantillons biologiques.

Les échantillons biologiques sont représentés par du sang total prélevé par ponction veineuse franche et recueilli sur un tube contenant de l'EDTA 0.34M (Bouchon Rose - violet) **et** sur 1 tube sec avec gel séparateur (Bouchon rouge) ou sur un tube contenant de l'héparine (Bouchon vert).

Les prélèvements du sang ont été effectués dans les meilleures conditions d'asepsies avec des aiguilles à usage unique, par des préleveurs spécialisés dans les soins pour enfants. (Figure 56).

Lors du prélèvement, le tube doit être agité doucement, par retournement afin éviter la formation de microcaillots ou l'hémolyse.

Après étiquetage, l'identité de chaque patient a été enregistrée, et les tubes transportés dans des conteneurs au Laboratoire Central du CHU de Sétif.



Figure 56 : Des enfants et les préleveurs sur un lieu de dépistage.

➤ Les échantillons sanguins recueillis sur EDTA, serviront à :

➤ *La réalisation d'un hémogramme Complet.*

NFS, taux de Réticulocytes et Frottis sanguin.

- *L'étude de l'Hb.*

Les échantillons sanguins servant à l'étude de l'Hb, peuvent être conservés au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Cependant, l'idéal est d'utiliser du sang frais datant de moins de quatre jours afin de minimiser les difficultés d'interprétation liées à l'apparition de fractions hémoglobiques dénaturées ou à l'augmentation possible de la méthémoglobine dans les prélèvements vieillis.

➤ Les prélèvements recueillis sur tubes secs (et héparinés), serviront à la réalisation du bilan biochimique : dosage de la ferritine plasmatique, des LDH et de la bilirubine, après séparation du sérum et/ou du Plasma.

3.1.2.2- Conditions de prélèvement :

Le jeûne n'est pas obligatoire avant la réalisation de ces examens.

Le prélèvement devra, néanmoins, être fait à distance d'une ingestion de corps gras notamment pour l'hémogramme et le bilan biochimique. L'étude du profil électrophorétique de l'Hb doit se faire à distance de toute transfusion sanguine (délai supérieur à 3mois) ; En effet, la transfusion sanguine peut fausser l'interprétation des résultats et doit absolument être connue du biologiste [109].

3.1.3- Matériel non biologique.

• Les Equipements de laboratoire.

- Deux automates Compteurs d'Hématologie de type MEDONIC, ADVIA.
- 01 microscope optique pour la lecture des frottis de sang.
- 01 automate de coloration des frottis sanguins.
- 01 appareil d'électrophorèse d' Hb : Le Capillarys (SEBIA).
- 02 automates de biochimie (COBAS 400 et Intégra).
- 01 Centrifugeuse de paillasse pour les tubes de 5cc.
- Un bain Marie.

• Les consommables.

- Des micropipettes.
- Embouts, Lames porte objets,
- papier filtre,
- Des tubes EDTA, et des Héparinés.

• Les Réactifs :

- Diluants, Lyse, Calibrant et Témoins pour les compteurs d'Hématologie,
- *Blocs Colorants pour l'automate de coloration.*
- *-Colorants May Grunwald (MG) et GIEMSA (MGG) pour coloration manuelle*
- *Diluant, lyse et les contrôles pour l'électrophorèse capillaire,*
- *Kits pour le dosage de la Ferritine, les LDH et l'haptoglobine sur automates de biochimie COBAS et Intégra.*

3.2- Méthodes.

3.2.1- Protocol et caractéristiques de l'étude.

A. Présentation de la ville de Sétif.

La ville de Sétif est une des soixante communes de la Wilaya de Sétif (Figure 55), elle est limitée :

- Au Nord par les wilayas de Bejaia et Jijel,
- À l'Est par la wilaya de Mila,
- Au Sud par les wilayas de Batna et de M'sila,
- À l'Ouest par la wilaya de Bordj Bou Arreridj.

Sétif compte :

- **370344** personnes pour la ville de Sétif,
- **57 676** habitants pour la commune d'Ain Arnet,
- **46 710** habitants à Ain El Kébira,
- **218435** habitants à El Eulma,
- **23610** personnes à Béni Aziz.

Le nombre de personnes habitant de Sétif est de : **716 775.**



Figure 57 : Carte géographique des soixante communes de Sétif.

- *Les données sanitaires de Sétif.*

❖ *Les Centres de santé de proximité.*

Nous avons attribué un numéro à chacun de ces centres afin de les codifier. (Figure 58)

➤ *La commune de Sétif.*

- Secteur Sanitaire Hachmi, (01)
- Secteur Sanitaire de HidHab, (02)
- Secteur Sanitaire de BelAir, (03)
- Secteur Sanitaire de Bizar, (04)
- Secteur Sanitaire des Cheminots, (05)

➤ *En dehors de la commune de Sétif.*

- Secteur Sanitaire d'Ain Arnet, (06)
- Secteur Sanitaire d'Ain Elkébira, (07)
- Secteur Sanitaire de Béni-Aziz, (08)
- Secteur Sanitaire D'El-Eulma, (09)

➤ *Centre hôpital-universitaire de Sétif(10)*

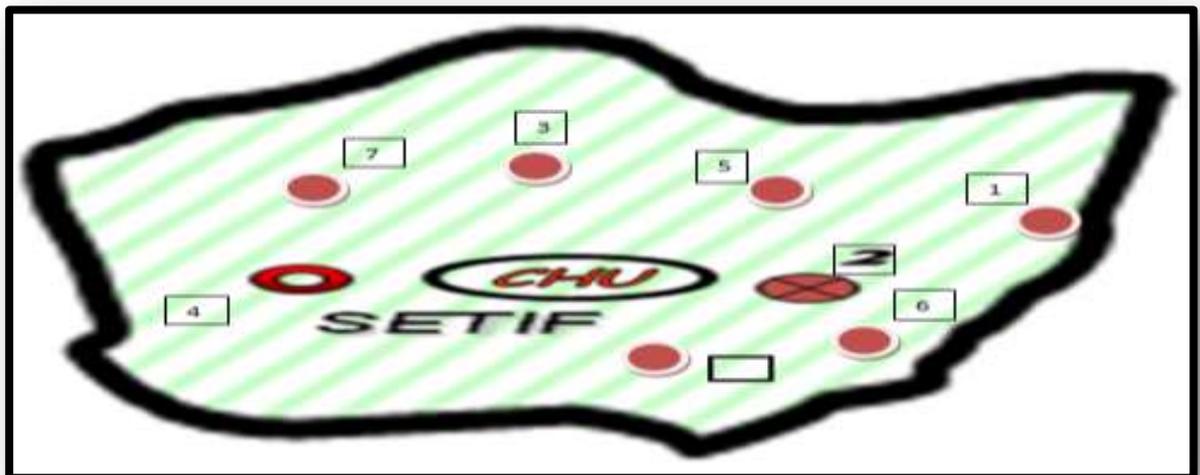


Figure 58 : Carte Sanitaire de la Ville de Sétif

Le choix des lieux a été étudié par trois organismes :

- La Direction de la Santé et de la Population (DSP),
- Le service de prévention,
- Le service de Pédiatrie selon la fréquence de la vaccination des nourrissons et la vérification de celle –ci pour les enfants.

B. Caractéristiques de l'étude.

➤ Type de l'étude.

Pour répondre à la question de recherche, notre enquête ne pouvait être que :

- Transversale, dans son exécution ;
- Descriptive, quant à ses résultats ;
- Opérationnelle, pour ses perspectives.

Il s'agit d'une enquête épidémiologique des hémoglobinopathies dans la Ville de Sétif et les quarte autres communes avoisinantes portant sur 1000 nourrissons et enfants.

Cette étude a été menée de mois d'Octobre2014 au mois d'Aout 2015 (11 mois).

➤ Lieux et durée de l'enquête.

Notre étude a été réalisée dans les secteurs sanitaires équipés d'un laboratoire d'analyses médicales.

Dans la ville de Sétif il y a 14 centres dont 11 sont des polycliniques et 03 des salles de soins.

Sur les 11 polycliniques, seulement 07 possèdent des laboratoires d'analyse.

Notre étude est prospective ; elle a été réalisée dans 05 centres sanitaires de la ville de Sétif :

Centre Hachmi – Centre el Hidbe- Centre de Bizar- Centre de Bel Air et le centre de Cheminots, Et quatre autres centres en extra-commune de Sétif : Ain Arnet- Ain Elkébira- El Eulma et Béni-Aziz.

Nous avons recensés tous les enfants se présentant au centre pour une éventuelle vaccination.

La taille de l'échantillon a été calculée en fonction de l'effectif de la population cible et a été actualisé à la vaccination.

La durée prévue était de 12 mois.

➤ Le déroulement de l'enquête.

D'abord un entretien se déroule avec les parents pour expliquer le but et l'intérêt de ce dépistage. Si ces derniers sont d'accord et répondent aux conditions de recrutement, nous passons aux étapes suivantes : remplissage du questionnaire, examen clinique de l'enfant puis le prélèvement pour la réalisation des différents examens biologiques à la recherche d'une anomalie ou non de l'hémoglobine.

L'équipe était constituée :

- D'un maître assistant en Hémobiologie et Transfusion Sanguine (moi-même),
- D'internes en pharmacie de 6^{ème} année dans le cadre d'un mémoire de fin d'études.
- Des étudiants en biologie dans le cadre d'un mémoire pour les masters.
- Des étudiants de l'école paramédicale inscrits en 3ème année laborantin dans le cadre d'un mémoire de fin de cycle.
- Des enseignants de l'école Para médicale de Sétif dans le cadre de la formation des étudiants de l'école durant leurs stages.
- Des préleveurs spécialisés dans les soins des enfants du service de pédiatrie du CHU de Sétif.

L'étude biologique a été réalisée au niveau du laboratoire Central du C H U de Sétif.

Le personnel est constitué de : 04 laborantins, 04 biologistes, 01 informaticien.

Numéro d'identification (ID).

Un numéro d'identification personnel à quatre chiffres a été attribué à chaque participant à l'étude. Cet identifiant comprenait successivement :

- Un numéro à un chiffre pour l'équipe enquêtrice : 1 (l'étude a été effectuée par une seule équipe).
- Un numéro à deux chiffres pour le secteur sélectionné : 01 à 09
- Un numéro à un chiffre pour le NRS ou l'enfant participant à cette enquête.

Ex : 1/01/01. Equipe (1), Secteur Sanitaire Hachmi (01), Sahnoune – Lyed (01)

➤ ***Supports de l'enquête.***

Nous avons élaboré une fiche de renseignements du NRS/ enfant qui comporte :

Nom, Prénom, Date et lieu de naissance des nourrissons et des enfants,

Origine, coordonnées et renseignements sur la consanguinité des parents,

Renseignements cliniques à savoir :

- Une pâleur sévère (nécessitant des transfusions) débutant vers l'âge de 6 mois
 - Ictère, splénomégalie,
 - Retard de croissance et retard pubertaire,
 - Dymorphisme, déformations osseuses, hyperplasie maxillaire suite à la prolifération de la moelle osseuse
- Complications à long terme : hémochromatose (due à l'hémolyse et aux multiples transfusions), ostéoporose et fractures pathologiques, lithiase biliaire, ulcères cutanés, hypersplénisme Sensibilité aux infections.

➤ **Support d'information.**

Nous avons sollicité le directeur de la Santé et de la population de la wilaya de Sétif par voies orale et manuscrite explicative sur le thème intitulé :

« **Prévalence et hémoglobinopathies dans la Ville de Sétif** » et la réponse fut favorable.

Nous avons également informé les directeurs généraux des secteurs sanitaires de la commune de Sétif et extra-Sétif.

Les avis furent très favorables, mais nous avons également informé les médecins chef des secteurs pour préciser l'objet du travail, la période, l'heure prévue de la visite des enquêteurs et la sensibilisation de la population sur ce sujet.

Remarque :

Une seule réponse fut défavorable, celle de monsieur le **directeur de l'Education**

Évoquant que l'état des élèves ne le permettaient pas et que le programme de l'enseignement était trop chargé.

▪ **Enquête Familiale.**

Pour tous les enfants ayant présenté une anomalie au tracé électrophorétique de l'hémoglobine, nous avons convoqué les parents et la fratrie pour une enquête familiale.

3.2.2- Méthodes analytiques.

3.2.2.1- Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS).

L'hémogramme, ou NFS, consiste en une étude quantitative (Numération) et qualitative (Formule) des cellules sanguines. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie de l'Hb.

Il reprend les paramètres de base qui sont pour, la lignée Rouge :

- la numération des globules rouges en T/L.
- l'hémoglobine en g/dl,
- Le Volume Globulaire Moyen ou VGM en fl,
- La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ou CCMH en g/dl,
- La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ou TGMH en Pg.

Au cours de ce travail, les NFS ont été réalisées sur des compteurs d'Hématologie de type ADVIA 2120 et MEDONIC.

➤ **Principe.**

Il existe deux principes très différents : la variation d'impédance et la mesure optique

La Variation d'impédance.

Egalement appelé principe Coulter, du nom des inventeurs Wallace and Joe Coulter- 1953, C'est la Méthode de référence et aussi la plus répandue, utilisée pour les numérations, et la formule leucocytaire approchée.

Ce principe est à la base du fonctionnement des automates Coulter et Médonic.

La mesure optique :

La mesure optique associe les principes de bases de la Cytométrie en Flux (1977) :

-La Focalisation hydrodynamique

-La Diffraction lumineuse recueillie à différents angles /incidence.

La mesure optique est utilisée surtout pour la numération des GB associée à la FL, cependant quelques automates utilisent la mesure optique pour les numérations des 3 lignées GR, GB, PLT (Bayer automate **ADVIA 120**, Sysmex automate XT2000) (Figure 58)

L'automate ADVIA 2120 est un cytomètre de flux entièrement automatisé utilisant la diffraction lumineuse sous deux angles, la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myéloperoxydase pour caractériser les cellules, avec une cadence de 120 analyses par heure.

La cellule passe individuellement devant un faisceau lumineux conventionnel (lampe halogène, à vapeur de Hg ou de Xe) ou LASER (Argon, Krypton-Argon, Hélium-Néon...) l'intensité de la lumière diffractée peut être corrélée à des caractéristiques morphologiques cellulaires ;

- L'Intensité de la lumière diffractée par la cellule, recueillie dans l'axe de la lumière incidente, dite "**diffraction aux petits angles**" (2 à 6°), est en relation proportionnelle avec la taille cellulaire, la forme cellulaire, et l'indice de réfraction cellulaire,
- L' Intensité de la lumière diffractée par la cellule, recueillie de 8° à 90° de l'axe de la lumière incidente, dite "**diffraction aux grands angles**», est en relation proportionnelle avec l'hétérogénéité du contenu cellulaire, présence/absence et taille des granulations cytoplasmiques, forme et taille du noyau, rapport N/C, densité chromatinienne du noyau... Ce Paramètre est appelé « Granularité»

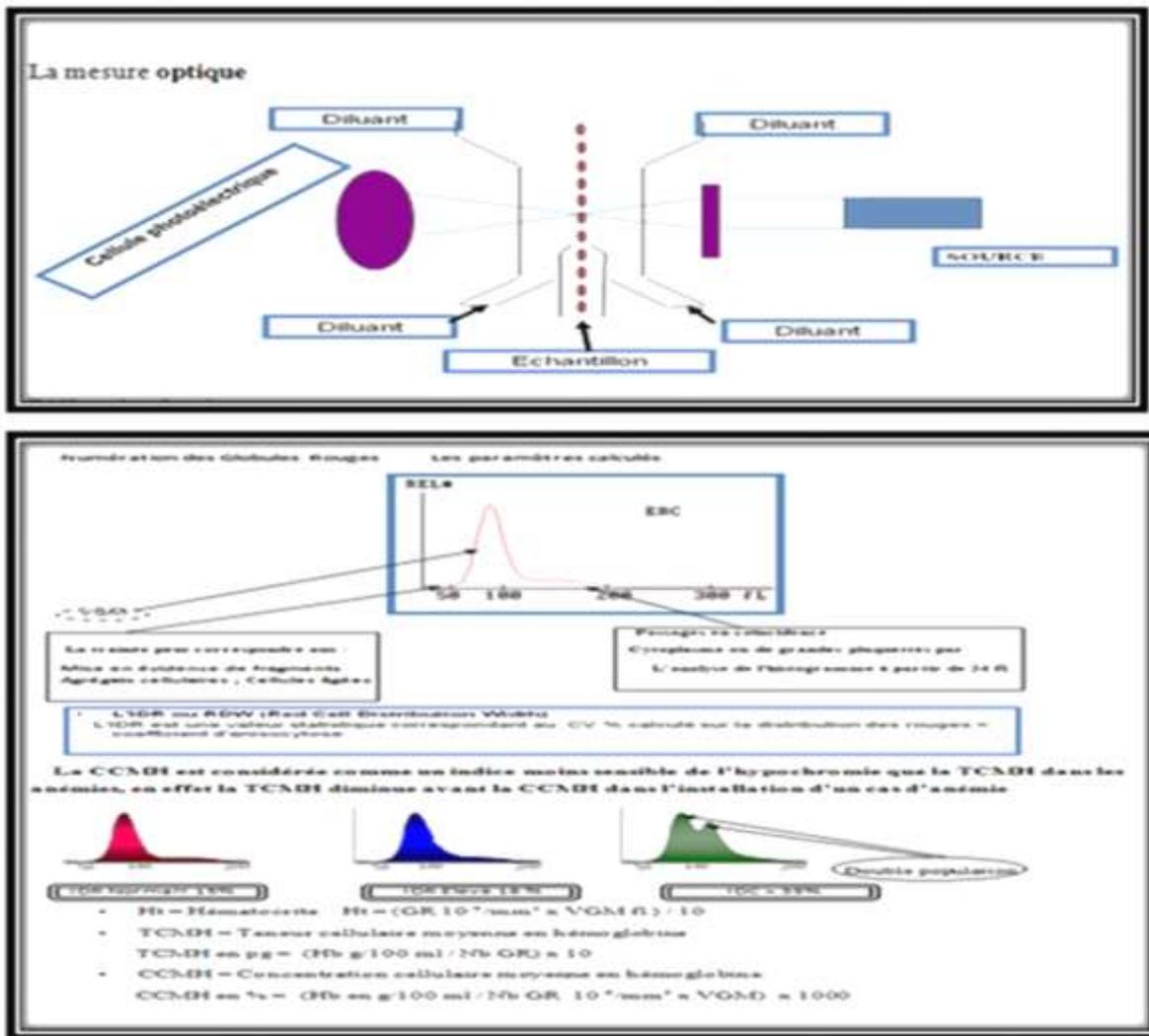


Figure 59 : Comptage et mesure de volume suspension ciblée en solution isotonique

➤ **Technique :**

Le Comptage et la mesure du volume des GR sont réalisés à partir d'une suspension sanguine diluée en solution isotonique. Le taux de dilution est élevé, 1/10 000 ème à 1/20 000ème, ce qui permet de rendre négligeable une interférence des GB.

Le comptage des globules rouges et des plaquettes est réalisé dans le même bac :

- Toute particule d'un volume **supérieur à 25 fl** (et inférieur à 250 fl) est comptée comme un GR,
- Toute particule d'un volume supérieur à **2 fl** (et inférieur à 25 fl) est comptée comme une plaquette. Chaque particule est placée dans un histogramme de distribution volumétrique.

Le comptage des globules blancs et la mesure de l' Hb sont effectués dans un Deuxième bac.

NB.

Pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte, l'examen doit être réalisé rapidement (< **2h**) après le prélèvement.

La numération et la formule sanguine sont maintenant réalisées sur des automates de façon suffisamment fiable. En conséquence, en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable.

➤ **Interprétation :**

Les valeurs Normales de l'hémogramme varient en fonction de l'**âge** (nouveau-né, enfant, adulte) et du **sexe**. (Tableau XIII).

Tableau XIII : Valeurs Normales de l'hémogramme chez l'enfant [110]

Age (M)	GR 10 ⁹ /l	Hb g/l	VGM fl	Rétic 10 ⁹ /l	GB 10 ⁹ /l	Neutro 10 ⁹ /l	Lym 10 ⁹ /l	Plaq 10 ⁹ /l
6 m	3.5 - 4.2	110 - 130	75 - 85	40 - 80	8 - 12	3.0 - 5.0	4.0 - 6.0	200 - 300
12 m	4.1 - 5.1	110 - 150	75 - 82	40 - 80	7 - 11	3.5 - 6.0	3.5 - 5.0	200 - 300
72 m	4.2 - 5.2	125 - 150	78 - 88	40 - 80	7 - 11	3.5 - 6.0	3.5 - 4.5	200 - 300
120 m	4.5 - 5.5	135 - 150	80 - 90	40 - 80	6 - 11	4.0 - 6.0	2.5 - 4.5	200 - 300
148 m	4.5 - 5.5	135 - 150	80 - 90	40 - 80	6 - 11	4.0 - 6.0	2.5 - 4.5	200 - 300

Tableau XIV : Valeurs Normales de l'hémogramme chez l'adulte [110]

Globule rouge (GR)	Homme 4,5 à 6 .10⁶ /mm³ Femme 3,8 à 5,5 .10⁶ /mm³
Hématocrite (Ht)	Homme 40 à 54 % Femme 37 à 47 %
Hémoglobine (Hb)	Homme 14 à 17 g/100ml Femme 12 à 14 g/100ml
Volume globulaire moyen (VGM)	80 à 100 fl
Concentration corpusculaire moyenne d Hb (CCMH)	32 à 36 %
Teneur corpusculaire moyenne d'Hb (TCMH)	27 pg -32pg
Indice de distribution des rouges (IDR)	<15 %
Plaquettes (Plq)	150 000 à 450 000 /mm³
Globules Blancs (GB)	4000 à 10 000 /mm³
Granulocyte neutrophile (GN)	1800 à 7000 /mm³
Granulocyte éosinophile (GE)	0 à 400 /mm³
Granulocyte basophile (GB)	0 à 100 /mm³
Lymphocyte (Ly)	1700 à 4000 /mm³
Monocyte (Mn)	200 à 1000 /mm³

3.2.2.2-Confection et coloration du Frottis sanguin.

Le frottis sanguin est un complément à l'hémogramme qui permet le dépistage éventuel d'anomalies morphologiques orientant le diagnostic des anémies.

❖ *Confection du Frottis Sanguin.*

Le frottis sanguin est réalisé par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre puis coloré au May-Grunwald-Giemsa (coloration manuelle) et Wright (coloration automatique).

➤ *Principe.*

Une goutte de sang, étalée de façon uniforme sur une lame de verre, permet d'obtenir une seule couche de cellules. Un tel frottis, après fixation et coloration, permet une étude morphologique des éléments sanguins et révéler des anomalies.

➤ *Technique.*

- Ne mettre qu'une microgoutte de sang (capillaire ou veineux) à 1 cm de l'extrémité de la lame porte-objet.
- Placer une seconde lame au-devant de la goutte et l'incliner de **30-45°**, le sang suit alors l'arête par capillarité,
- Etaler la goutte de sang d'un seul geste en levant la main.
- Sécher rapidement à l'air (figure 60).

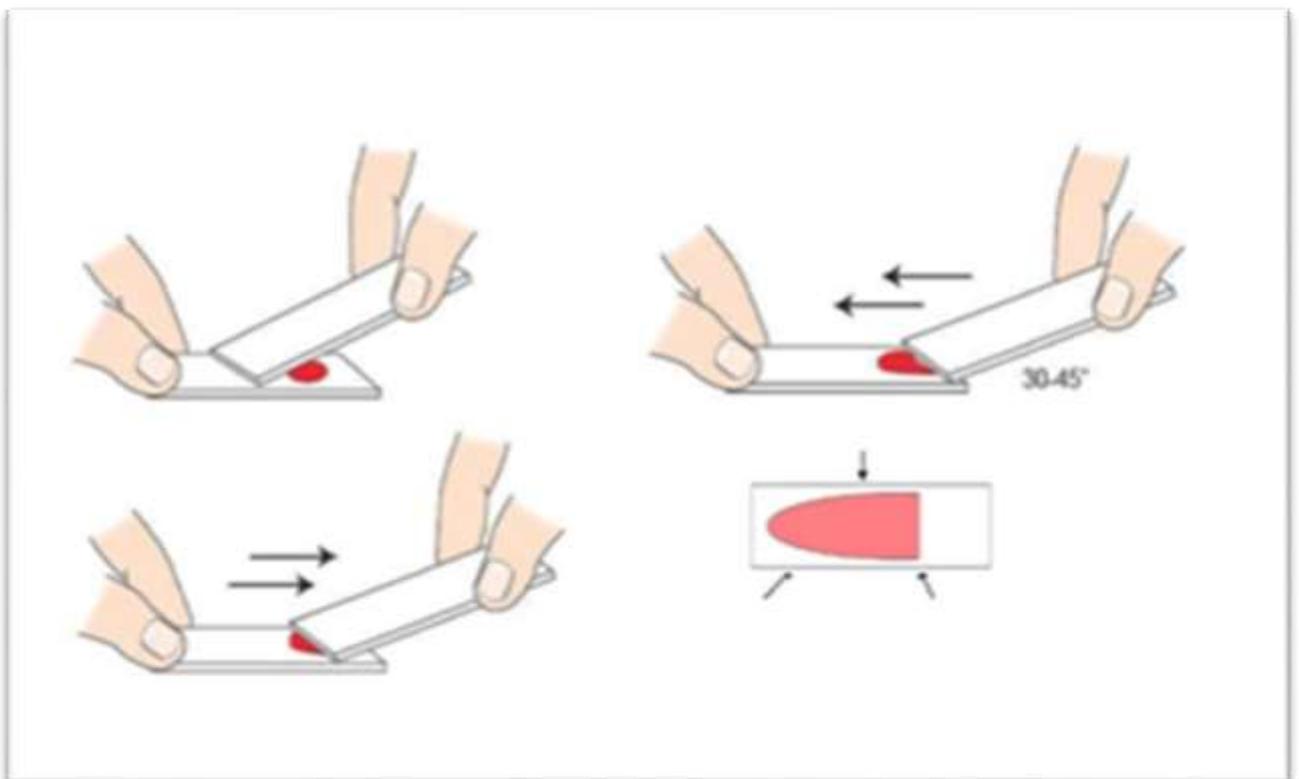


Figure 60 : Confection d'un frottis sanguin.

❖ *Coloration des frottis sanguins.*

➤ *La coloration manuelle au May Grünwald Giemsa (MGG).*

- Couvrir le frottis avec 1 ml de solution de May-Grünwald pure Pendant 3 minutes.
- Rincer la lame puis l'égoutter afin d'éliminer l'excès de colorant.
- Couvrir le frottis avec la solution de Giemsa diluée dans de l'eau Distillée au 1/10 pendant 15 à 20 minutes.
- Rincer correctement à l'eau tamponnée (pH=7).
- Laisser la lame sécher à l'air.

➤ *La coloration automatisée (WRIGHT) :*

Elle est réalisée sur un automate de type Hema-Tek 2000 Slide Stainer (Bayer). Cet automate est conçu pour produire des lames colorées de qualité constante dans un processus continu. Ceci est réalisé en une durée de temps déterminée pour chacune des trois phases de coloration, tampon, et rinçage, ainsi que d'un rapport prédéterminé de volumes colorant/tampon dans la phase tampon.

Résultats :

- Les noyaux des cellules sont colorés en rouge-violet ou rouges.
- Les cytoplasmes acidophiles sont colorés en rose (polynucléaires et hématies).
- Les cytoplasmes basophiles sont colorés bleus (lymphocytes).
- Les cytoplasmes polychromatophiles colorés sont gris (monocytes)
- Les granulations neutrophiles apparaissent violet lilas.
- Les granulations éosinophiles sont orangées,
- Les granulations basophiles sont violet foncé,
- Les granulations azurophiles sont rouges.

La population érythrocytaire normale est homogène, ce qui peut s'apprécier selon les 3 critères suivants :

➤ **La forme** : disques biconcaves se présentant sur les frottis sur leur face arrondie.

➤ **La taille** : s'écartant très peu du diamètre moyen de 7, 2 microns.

➤ **La coloration** : liée au contenu en hémoglobine, éventuellement variable d'une lame à l'autre, mais sur une même lame tous les G.R doivent avoir la même coloration avec une petite dépression centrale correspondant à la partie moins épaisse (concave).

Toute population érythrocytaire qui ne correspond pas à ces 3 critères **est pathologique** et Les anomalies des GR seront classées selon ces critères : (Figure 61).

▪ **Anomalies de forme :**

- **Drépanocytes** : hématies falciformes, observées dans les Hémoglobinoses S.

- **Cellules Cibles** : particulièrement fréquentes dans les Thalassémies.
- **Poikilocytose** : correspond Présence d'hématies de formes variées, aberrantes.
- **Anomalies de taille** :
- **Anisocytose** (sans spécificité): correspond à la présence de GR de tailles différentes (Mélange de microcytes, macrocytes..).
- **Anomalies de coloration.**

Il peut s'agir de :

- **Hypochromie** : G.R clairs, pauvres en hémoglobine, souvent microcytaires.
- **Polychromasie** : Lorsque des hématies plus grisâtres parsèment le frottis.

Elles correspondent aux images de G.R immatures (donc des réticulocytes) mais ne sont repérables que s'il y en a un nombre plus élevé que la normale.

▪ **Présence d'inclusion.**

- **Hématies à granulations basophiles** ou hématies ponctuées.
- **Corps de Jolly** : correspond à des restes nucléaires dans le G.R.

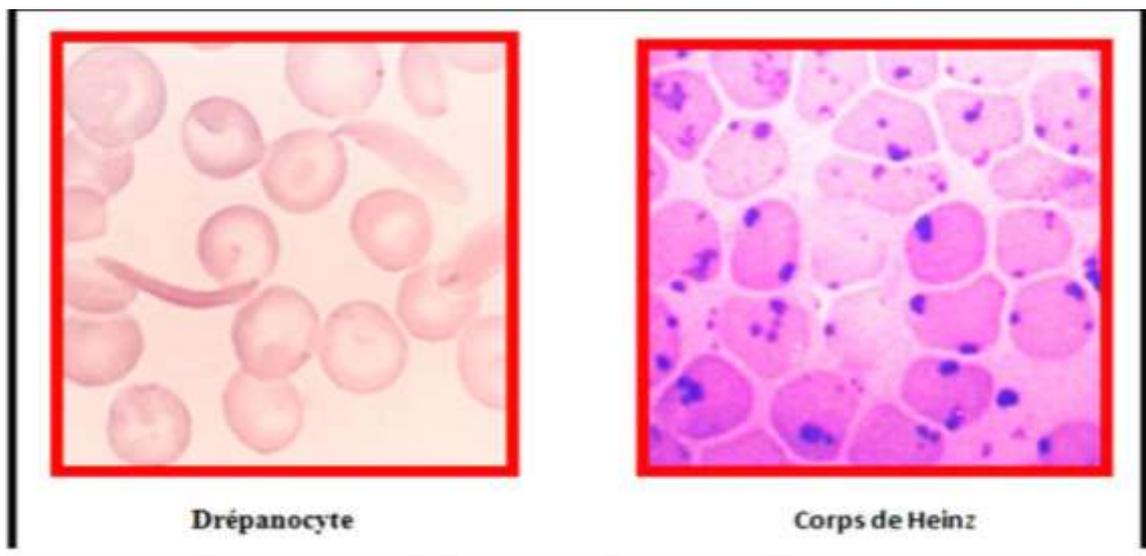


Figure 61 : Anomalies de formes et d'inclusion de globules rouges malades

3.2.2.3- Numération des réticulocytes.

➤ **Principe :**

Le réticulocyte représente le dernier stade de maturation de la lignée érythrocytaire. Après un séjour de 48h dans la moelle osseuse, il est libéré dans le sang. Il se différencie d'une hématie adulte par un diamètre légèrement plus grand et surtout par la présence dans son cytoplasme d'un reste d'ARN. Pour le distinguer parfaitement d'une hématie mature, on utilise une

coloration supra-vitale au Bleu de Crésyl Brillant. Ce colorant précipite et colore l'ARN résiduel en un réseau de petites granulations ou filaments constituant la substance granulo-filamenteuse. Facilement différenciables ces éléments seront colorés en bleu foncé. Cet examen est indiqué dans le cadre de l'exploration d'une anémie. Il permet d'apprécier le caractère régénératif ou non d'une Anémie.

➤ **Technique :**

- Dans un tube à hémolyse, mélanger un volume de sang total et un volume de réactif le Bleu de Crésyl Brillant (conservé à la température du laboratoire).

NB.

En cas d'anémie sévère et si nécessaire, lorsque les globules rouges sont très diminués, on peut mettre 2 volumes de sang pour un volume de réactif.

- Placer le tube à 37°C, dans un bain- marie, pendant 15 à 20 minutes, sans surchauffer.
- Réaliser des frottis très minces, laisser sécher à l'air libre en agitant pendant quelques minutes puis identifier les lames.
- Effectuer la lecture et le comptage au microscope. (Figure 62)

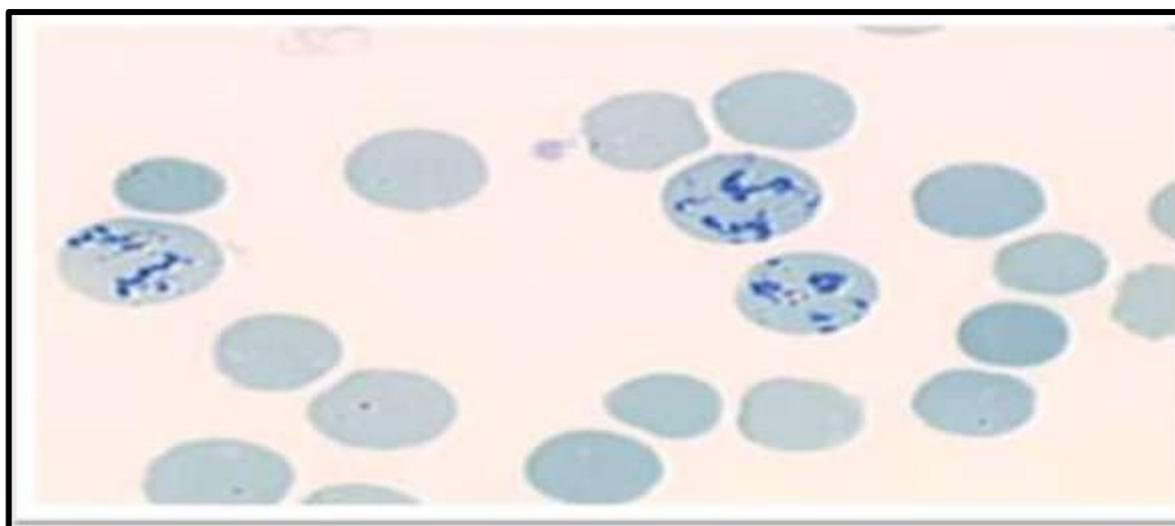


Figure 62 : Réticulocytes

➤ **Interprétation :**

Le taux des réticulocytes permet d'estimer le degré de régénération de la moelle et de déterminer le mécanisme d'une Anémie :

Le taux de réticulocytes Normal, en l'absence d'Anémie est de 20-80G/L.

Un Taux de Réticulocytes Supérieur à 120 G/L définit une Anémie régénérative, (Liée à un mécanisme périphérique).

Un taux de Réticulocytes Inférieur à 120 G/L définit une Anémie arégénérative (Liée à un mécanisme central).

Remarque.

Cette numération a été effectuée chez tous les enfants (1000 cas avec ou sans anémie).

3.2.3-Les Tests Spécifiques.

3.2.3.1- Le Test de Coombs Direct (TCD).

Il a été réalisé chez toute la population étudiée.

➤ **Principe.**

Le Test de Coombs Direct ou test à l'Antiglobuline (TAD) consiste à mettre en évidence, chez les patients, la présence d'immunoglobulines (IgG, IgM) ou des fractions du complément à la surface des hématies, par addition d'une anti globuline polyvalente spécifique. C'est un test important en pathologie médicale. Sa positivité atteste d'une origine immunologique de l'anémie (extra corpusculaire).

➤ **Technique.**

- Lavage du culot globulaire du patient : 3 à 5 lavages successifs à l'eau physiologique à 0.09% de NaCl.
- Dans un tube à hémolyse ou sur une plaque d'opaline, mettre en contact les globules rouges du patient et l'antiglobuline humaine (anti Ig G, anti Complément).
- Noter l'absence ou la présence d'agglutination.

➤ **Résultats et Interprétation.**

L'agglutination des GR témoigne d'une réaction positive : donc les GR présentent à leurs surfaces des anticorps. L'Anémie est d'origine Immunologique.

L'absence d'agglutination témoigne d'une réaction négative. L'origine immunologique de l'Anémie est écartée.

Dans les hémoglobinopathies, l'Anémie est d'origine corpusculaire et le TAD est négatif.

3.2.3.2- Le bilan biochimique.

Pour un bon déroulement de la phase analytique il faut s'assurer des points suivants :

- Les automates doivent être mis en condition : bien entretenus, calibrés si besoin et contrôlés.
- Toutes les prescriptions du fabricant doivent être respectées.

3.2.3.2.1- Dosage de la bilirubine libre. INTEGRA

➤ **Principe** : Il s'agit d'un test colorimétrique.

En présence d'un agent solubilisant adapté, la bilirubine totale est couplée à un ion Diazonium dans un milieu fortement acide. L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en bilirubine totale et est mesurée par photométrie.

Acide

Bilirubine + ion Diazonium  **Azobilirubine**

➤ **Technique** :

Les Méthodes par Diazo- réaction sont les plus utilisées. Elles sont basées sur la formation de deux azobilirubines à partir d'une molécule de bilirubine.

Les différentes techniques varient en fonction :

- de l'agent diazotant (le plus courant est l'acide sulfanilique diazoté) ;
- de l'emploi et la nature de l'accélérateur, qui permet de différencier les formes conjuguées (appelées directe car mesurées sans accélérateur) des non conjuguées appelées aussi indirecte.
- du pH de la Diazo réaction;
- du pH du milieu de lecture.

L'étalonnage est délicat en raison de la forte instabilité de la molécule de bilirubine.

Les techniques de validation doivent être étalonnées avec des solutions préparées par solubilisation de bilirubine dont les critères de pureté sont bien définis (matériel de référence n° 916 du National Bureau of Standards), dans une matrice protéique, le plus souvent de l'albumine bovine. Depuis 1992, un dérivé conjugué de synthèse, le ditaurate de bilirubine permet de calibrer le dosage de la bilirubine directe.

➤ **Résultats et Interprétations** :

Valeurs usuelles :

- *Nouveau-né : Variable mais dépasse rarement 250 $\mu\text{mol/l}$ (ictère prématuré)*
- *Enfant et adulte < 17 $\mu\text{mol/l}$ (bilirubine totale)*
- *Bilirubine libre < 6 $\mu\text{mol/l}$ pour l'enfant et l'adulte*
- *>25 $\mu\text{mol/l}$ la bilirubine es pathologique*

3.2.3.2.2- Dosage de la LDH : COBAS

➤ Principe :

La LDH catalyse la réaction entre le pyruvate et le NADH pour former le lactate et le NAD⁺.

LDH



La vitesse initiale d'oxydation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de la LDH.

Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

➤ Technique :

Une méthode de référence a été décrite au niveau international en 1994 (IFCC : qui exploite la réaction de transformation du lactate en pyruvate à 30 °C qui a été modifiée pour la pratiquer à 37 °C.

➤ Résultats et interprétation :

Femme et homme < 245 U/l

LDH > 245 U/L dans l'hémolyse vasculaire

Les valeurs usuelles varient selon la méthode et la température utilisées et sont exprimées en Unités Internationales/litre (UI/l).

Toute hémolyse, même légère, empêche une détermination fiable de l'activité LDH sérique ou plasmatique : l'activité LDH augmente de 17 % pour une concentration de 15 μmol/l d'hémoglobine, seuil de détection à l'œil, et de 50 % pour 60 μmol/l.

3.2.3.2.3- La ferritinémie

➤ Principe :

La ferritinémie est, en l'absence de maladie inflammatoire, est directement proportionnelle à la quantité de réserves en fer de l'organisme. Son dosage est considéré comme le meilleur marqueur pour explorer ces réserves. L'augmentation de 1 μg/L de la concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer.

Cette relation n'est plus valable au-delà de 1000 μg/L car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémosidérine insoluble.

Donc elle reste un indicateur de choix du stock en fer et le dosage de référence pour le diagnostic des déficits ou des surcharges, en l'absence de syndrome inflammatoire.

Le seuil diagnostique généralement admis est <15 μg/L. cependant les seuils utilisés varient entre 12 μg/L et 30 μg/L selon les études.

Dans les situations inflammatoires chroniques, les seuils diagnostiques peuvent être augmentés, en général autour de 100 µg/L.

➤ **Technique :**

Une prise d'essai de 8 µl de l'échantillon (plasma frais recueilli sur héparinate de lithium) est ajouté à 125 µl de réactif R1 (Tampon TRIS (Tris (hydroxyméthyl) aminométhane) : 0,18 mol/l, pH 8,2 ; Na Cl : 100 mmol/l ; conservateur), le mélange est incubé pendant 5min à 37°C.

• Puis l'addition de 125 µl du réactif R2 (particules de latex mobilisées par des anticorps polyclonaux de type Ig G (de lapin) anti-ferritine humaine) et l'incubation du mélange pendant 5 min à 37°C conduit au déclenchement de la réaction :

Les anticorps anti-ferritine fixés sur des particules de latex réagissent avec la ferritine de l'échantillon avec formation de complexes antigènes-anticorps.

L'absorbance de l'agglutination qui en résulte est mesurée par turbidimétrie à 700 nm contre une courbe d'étalonnage saisie et mémorisée lors de la calibration de l'appareil. (Figure 63).

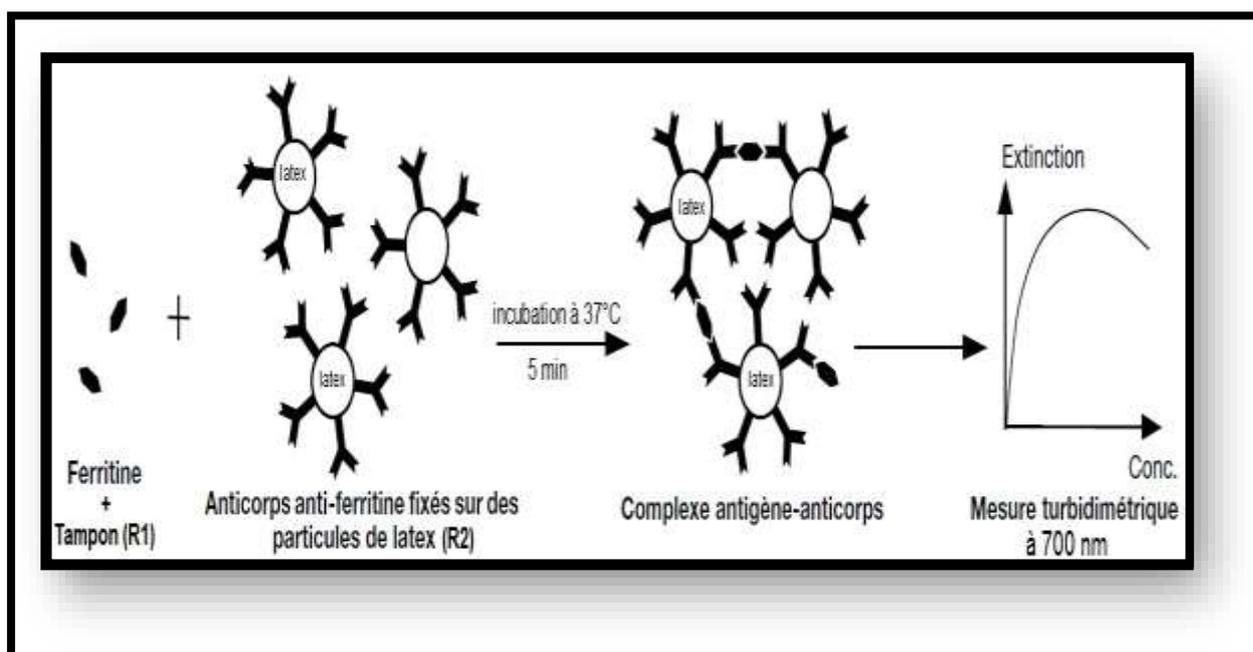


Figure 63 : Illustration du principe immunoturbidimétrique pour le dosage de la Ferritine.

➤ **Résultats et Interprétation**

Valeurs usuelles :

30 à 400 µg/l chez l'homme,

15 à 150 µg/l chez la femme,

15 à 80µg/l chez l'enfant,

- Des valeurs en dessous de la limite inférieure de l'intervalle témoignent d'un déficit ou carence en fer.

- Des valeurs au-dessus à la limite supérieure de l'intervalle, témoignent d'une surcharge en fer.

3.2.4 – Méthodes de séparations

3.2.4.1- Electrophorèse de l'Hémoglobine Capillarys

Au niveau de l'unité « protéines » l'étude de l'Hb se fait en premier sur le système Capillarys 2 de Sebia.

➤ Principe.

Le système **CAPILLARYS 2** utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre (Figure 64), qui présente la forme la plus courante de l'électrophorèse capillaire.

Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH donné, et selon le pH d'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important. Sur ce système, l'injection dans les capillaires de l'échantillon dilué dans la solution hémolytante est effectuée à l'anode par aspiration.

La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de milliers de volts aux bornes de chaque capillaire. La détection directe des Hb est effectuée à 415 nm côté cathode.

Avec le tampon utilisé à pH basique, l'ordre de migration des principales Hb normales et anormales est le suivant, de la cathode vers l'anode : δ A2 (variant d'A2), C, A2/O-Arab, E, S, G- Philadelphia, F, A, Hope, Bart's [124].

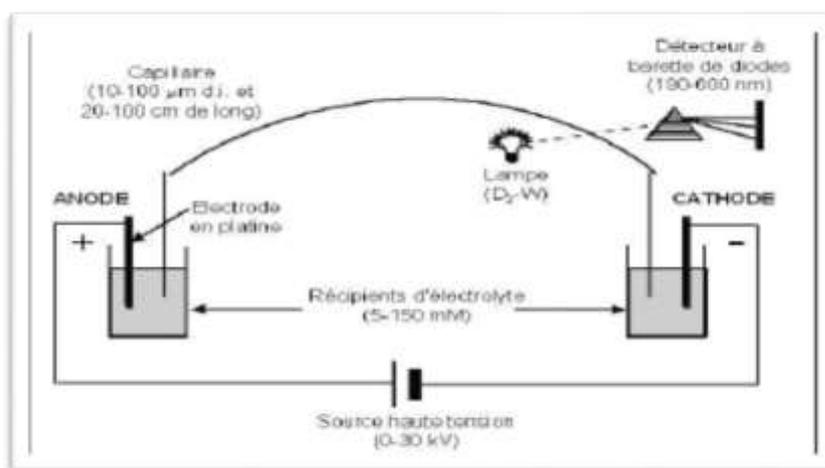


Figure 64 : Schéma du principe d'électrophorèse capillaire.

➤ **Matériel et réactifs :**

L'automate Capillarys 2 (Figure 65) assure l'analyse des hémoglobines sur 2 capillaires en parallèle, permettant 2 migrations simultanées. Il s'agit de capillaires en silice fondue de diamètre interne inférieur à 100 µm.

Les échantillons à analyser sont placés sur des portoirs de 08 cupules portant des étiquettes de codes.

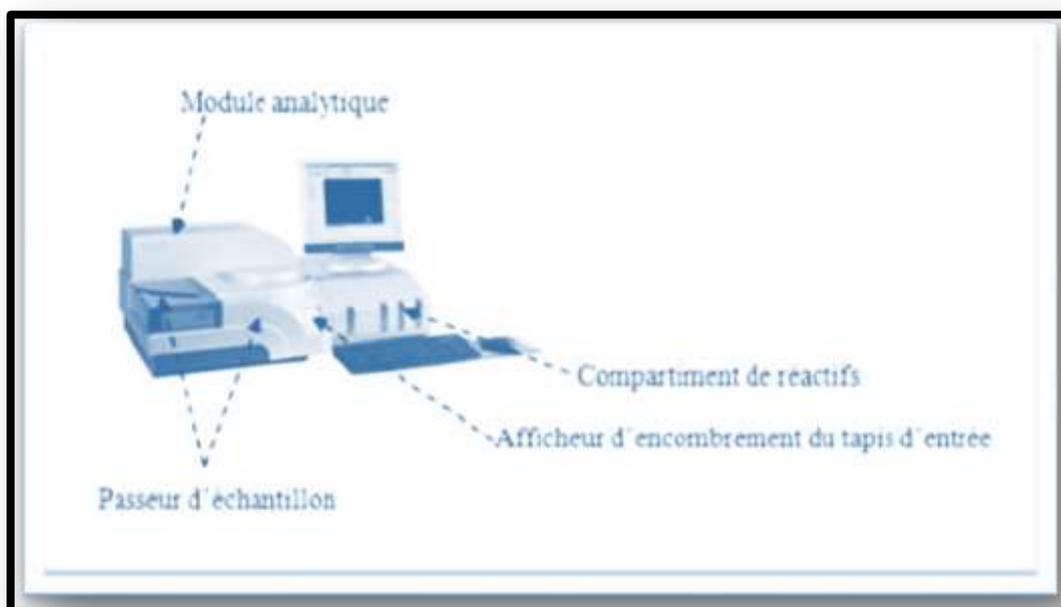


Figure 65 : Capillarys 2.

Les kits Capillarys HEMOGLOBIN(E) fournissent différents réactifs nécessaires à l'analyse [124] :

- Tampon basique (pH 9,4)
- Solution hémolysante, pour dilution et hémolyse des hématies
- Solution de lavage
- Cupules réactif
- filtres, pour filtration du tampon, de la solution de lavage et de l'eau distillée ou déminéralisée
- Boîtes pour cupules usagées, permettant la récupération automatique des cupules réactives usagées.
- étiquettes code-barres pour identification de la solution hémolysante.

Bien que non fourni dans le kit Capillarys Hemoglobine (E), un contrôle Hb A2 Normal est également nécessaire. Il est obtenu à partir d'un pool de sangs humains normaux et conservé

sous forme lyophilisée. Ce réactif est utilisé comme contrôle de migration avant toute nouvelle série d'analyses. Le contrôle Hb A2 Normal sert aussi de contrôle de qualité de la méthode de dosage de l'hémoglobine humaine A2. Il est pour cela recommandé d'inclure ce contrôle dans chaque série d'analyses [125].

D'autres contrôles internes de la qualité sont également utilisés sur le Capillarys :

- le contrôle Hb AFSC contient des hémoglobines A, F, S et C ainsi que
- le contrôle Hb A2 Pathologique, contenant de L'hémoglobine A2 à un taux supérieur aux valeurs de référence.

Il est recommandé d'inclure, pour chaque série d'analyses, un contrôle interne de la qualité, que ce soit le Contrôle Hb AFSC, le contrôle Hb A2 Normal ou le contrôle Hb A2 Pathologique.

➤ **Préparation des échantillons :**

L'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine par Capillarys 2 se fait sur culot globulaire obtenu à partir de sang frais prélevé sur anticoagulant EDTA.

La préparation du culot globulaire est réalisée par centrifugation du tube de sang total pendant 20 minutes à 5000 tr/min, puis élimination du maximum de plasma, lavage des globules rouges par de l'eau physiologique à deux reprises et élimination de l'excès d'eau physiologique à la surface du culot globulaire lavé [116]

➤ **Technique :**

La méthode d'électrophorèse capillaire Sebia fait intervenir plusieurs étapes :

- Tout d'abord, les tubes primaires contenant les culots globulaires préparés précédemment sont placés sur le portoir en positions 1 à 8.
- Les tubes doivent être débouchés et les codes-barres placés face à la fenêtre de lecture.
- Si le nombre d'échantillons à analyser est impair, un tube contenant de l'eau distillée ou déminéralisée doit suivre le dernier tube échantillon, du fait de la présence des deux capillaires.
- Un tube à hémolyse contenant de la solution hémolysante est placé en position 1.
- La position 2 est destinée à recevoir le tube contenant le contrôle Hb A2 Normal, utilisé comme contrôle de migration.

Les contrôles internes de la qualité (contrôle Hb AFSC, contrôle Hb A2 Normal et contrôle Hb A2 Pathologique) peuvent être placés en position 3 à 8 et sont traités comme des échantillons de patients [126, 116].

Après la mise en place du carrousel dans le système Capillarys 2, l'automate procède à la

lecture des codes-barres des tubes primaires échantillons et du portoir.

Les échantillons sont ensuite hémolysés et dilués par la solution hémolysante dans ; les cupules réactif, avec rinçage de l'aiguille de prélèvement entre chaque dilution.

Un lavage des capillaires a lieu avant injection des échantillons hémolysés dans ces capillaires, L'injection s'effectuant à l'anode par aspiration [164,200].

Les différentes fractions d'hémoglobine migrent alors dans les capillaires en milieu basique (pH 9,4), permettant leur séparation et leur détection directe à la cathode. La migration, qui dure environ 8 minutes, se fait à voltage constant élevé (plusieurs milliers de volts) et à température régulée par Effet Peltier.

La lecture des différents pics d'hémoglobine est réalisée à 415 nm, correspondant à la longueur d'onde d'absorption maximale de l'hémoglobine [124].

Toutes ces étapes aboutissent à l'obtention de tracés ou profils électrophorétiques qui seront ensuite interprétés par le biologiste.

➤ **Résultats et Interprétation des profils électrophorétiques :**

A la fin de l'analyse, les profils électrophorétiques s'affichent sur le logiciel Phorésie® fourni par la société Sebia, où ils font l'objet d'une interprétation visuelle à la recherche d'éventuelles anomalies.

Une quantification relative des différentes fractions de l'hémoglobine est automatiquement réalisée.

Afin de faciliter l'interprétation des profils électrophorétiques, le pic d'hémoglobine A est positionné au centre de la fenêtre de reprise. Les pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C sont identifiés de façon automatique.

Les positions des autres variants de l'hémoglobine sont repérées à l'écran au sein de zones allant de Z1 à Z15. Une liste des variants connus potentiellement présents dans chaque zone apparaît lorsque l'on place le curseur sur cette zone en haut de l'écran.

▪ **Les profils électrophorétiques de sangs normaux**, à l'âge adulte (**figure 66 A**) montrent la présence d'une majorité d'Hb A et d'une faible proportion d'Hb A2.

Une faible fraction d'Hb F est parfois retrouvée, dans ce cas à un pourcentage inférieur à 1 %.

▪ **En revanche, chez les nouveau-nés** (**figure 66 B**), les profils électrophorétiques normaux présentent une majorité d'Hb F.

La proportion d'Hb F ne cesse de diminuer durant les premiers mois de vie, au profit de l'Hb A dont la proportion augmente parallèlement, jusqu'à atteindre vers l'âge de 2 ans un profil électrophorétique de type adulte [86]. Le tableau XV présente les valeurs de référence du profil électrophorétique chez le sujet adulte et chez le nouveau-né.

Tableau XV : Valeurs de références de l'électrophorèse de l'Hb chez l'adulte et le Nouveau-né [109].

	Adulte	Nouveau - né
Hb A	96.8 _ 97.8 %	15 - 30%
Hb A2	2.2 - 3.4 %	Inférieur à 0.5 %
Hb F	Inférieur à 0.5 %	60 _ 80 %

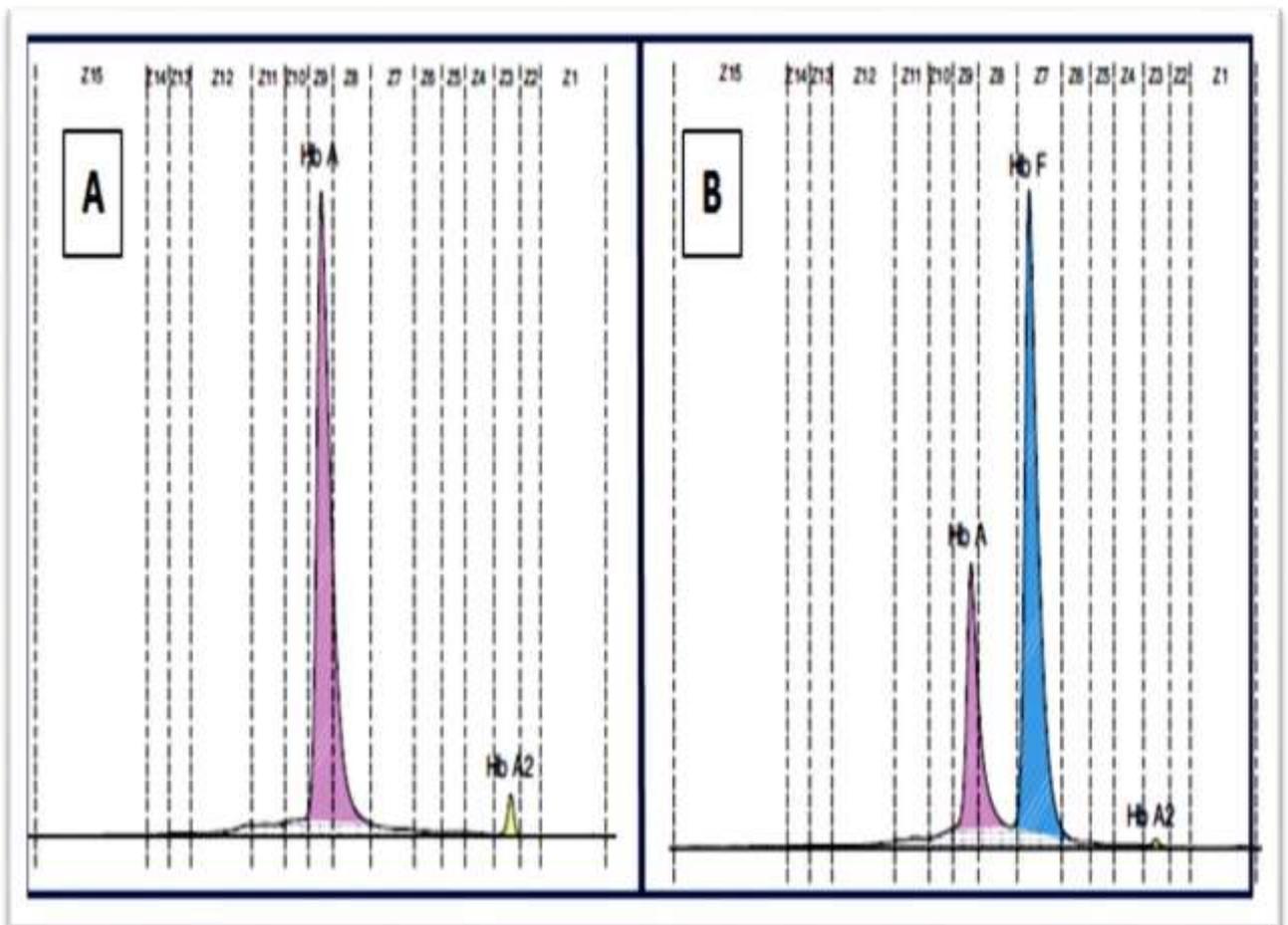


Figure 66 : Profil électrophorétique d'un sang normal chez un adulte (A) et chez un bébé de 3mois (B) [126].

- **L'Hb S**, résultant d'une mutation $\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$, présente un point isoélectrique plus élevé que celui de l'Hb A et, par conséquent, une charge négative globale plus faible au pH de l'analyse.

- Elle migre donc en position cathodique par rapport à l'Hb A.

Par la technique d'électrophorèse capillaire, en tampon alcalin, elle migre entre les fractions d'Hb A et d'Hb A2, à environ un tiers de la distance A2 - A, dans la zone Z5 (**figure 67 B**) [126].

- **Concernant l'Hb C**, due à la mutation $\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$, son point isoélectrique est encore plus augmenté que celui de l'Hb S. L'Hb C migre alors plus rapidement que l'Hb A et que l'Hb A2, dont elle est parfois partiellement séparée (notamment dans les hémoglobinoses C homozygotes) (**Figure 67A**) [126].

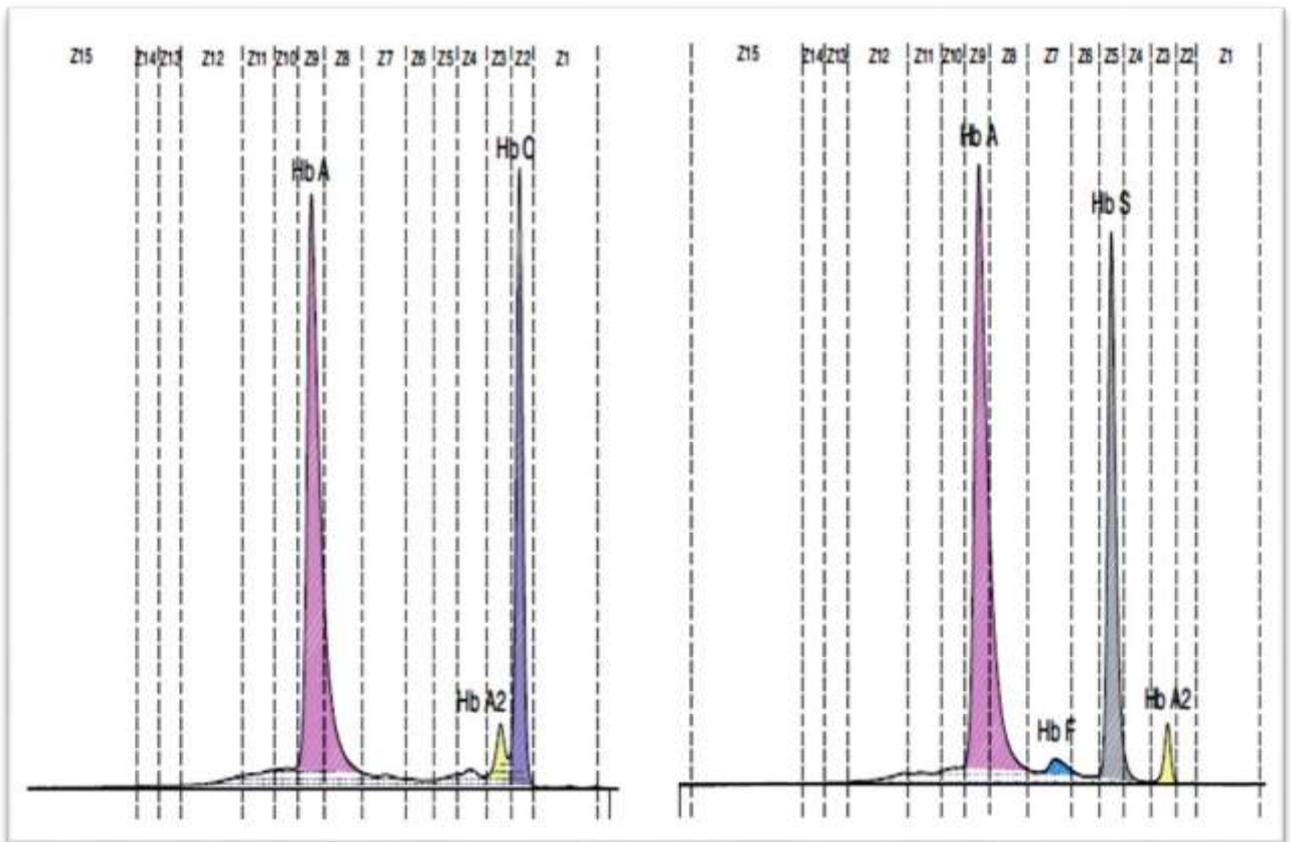


Figure 67 : Profil électrophorétique d'un sang avec variant Hb C (A) et d'un sang avec variant Hb S (B) [126].

- **Ainsi, en présence d'un trait β -thalassémique**, le profil électrophorétique montre une augmentation du pourcentage d'Hb A2 (figure 68). La proportion d'Hb F est normale ou légèrement augmentée.

- *Les β -thalassémies homozygotes* montrent quant à elles un profil électrophorétique avec augmentation de la proportion d'Hb F, la proportion d'Hb A2 étant variable [126].

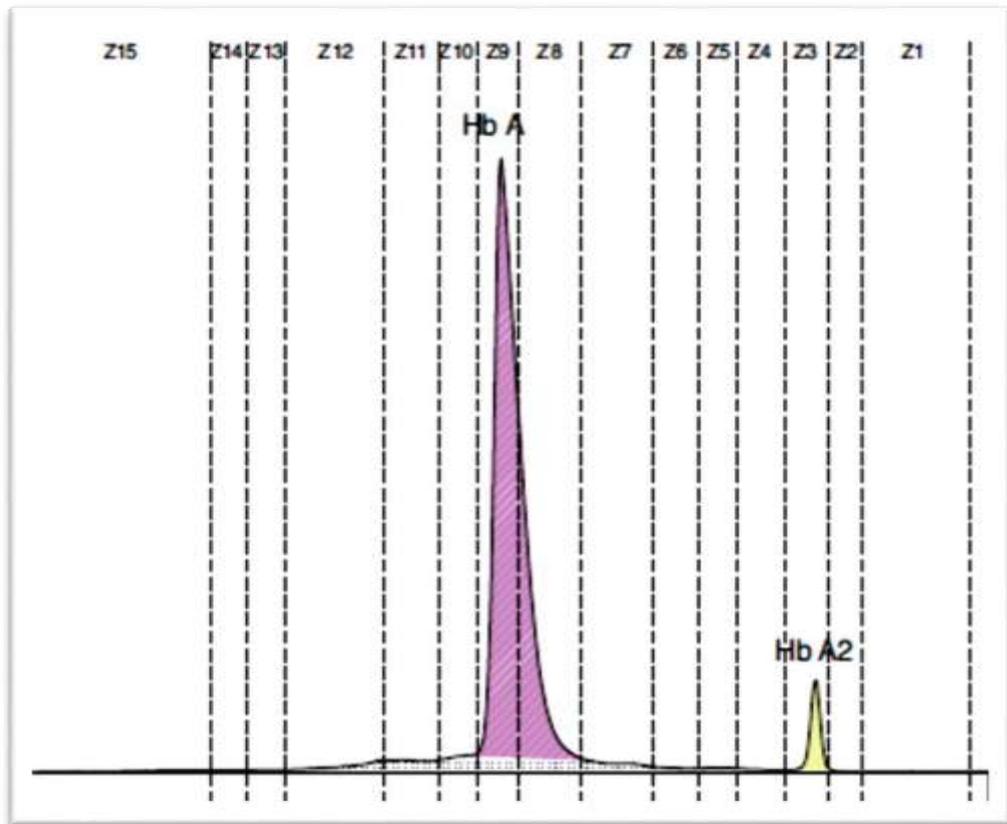


Figure 68 : Profil électrophorétique d'un sang bêta-thalassémique [126].

- *Dans les α -thalassémies*, caractérisées par la diminution de synthèse des chaînes α , l'Hb Bart's, correspondant à un tétramère γ_4 , peut être mise en évidence à la naissance sur le tracé électrophorétique (**figure 69 A**).

Elle est ensuite remplacée par l'Hb H, correspondant à un tétramère β_4 .

Du fait de son point isoélectrique relativement bas, celle-ci migre en position beaucoup plus anodique que l'Hb A, au niveau de la zone Z15 (**figure 69 B**) [62].

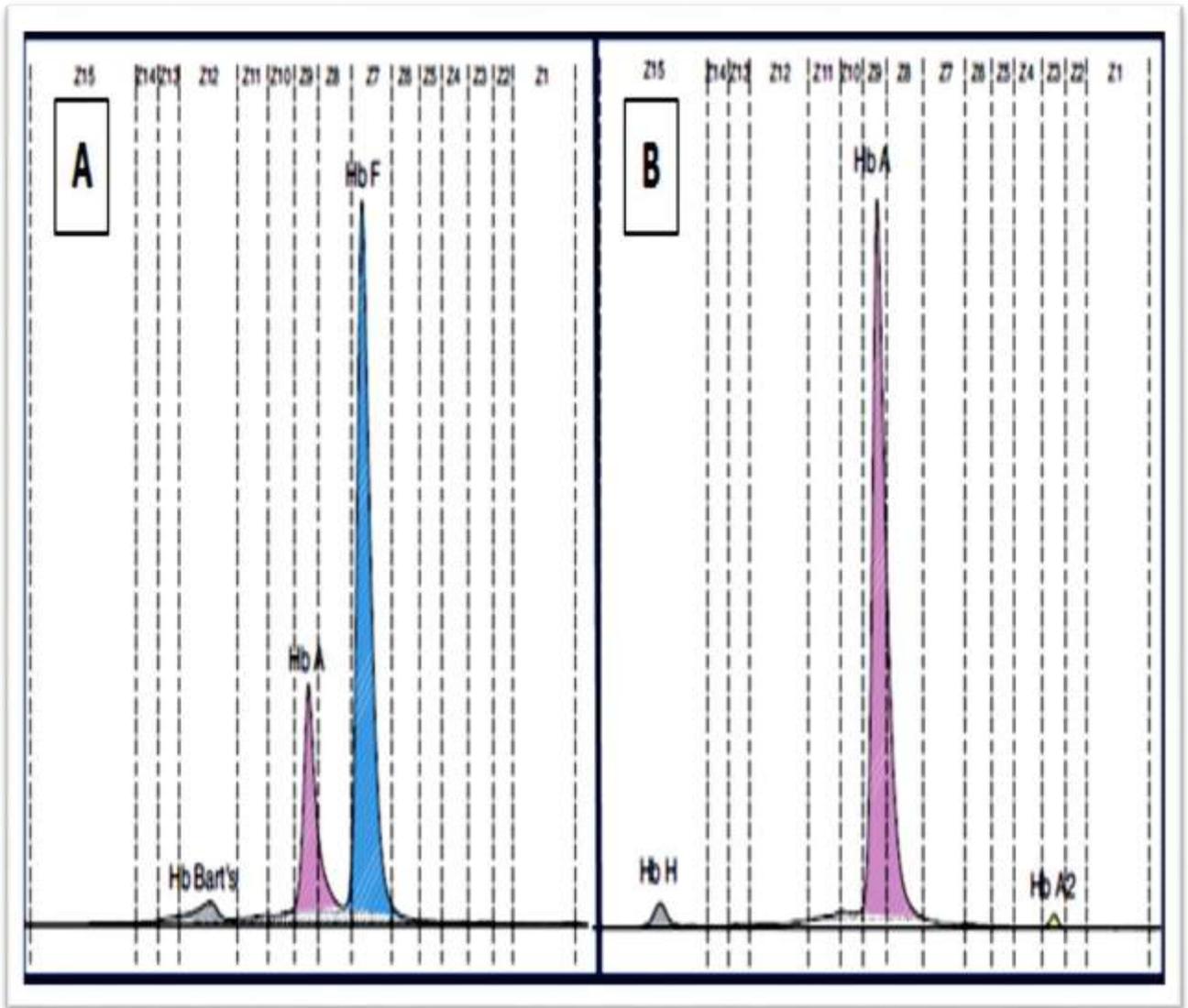


Figure 69 : Profil électrophorétique d'un sang de bébé avec Hb Bart's (A) et d'un sang avec Hb H (B) [126].

Bases adoptées pour l'interprétation des résultats :

La validation biologique des résultats de l'étude de l'Hb des cas colligés au laboratoire de Biochimie s'est toujours basée sur un faisceau d'arguments :

- cliniques (âge, origine ethnique, les antécédents pathologiques, les signes cliniques...),
- hématologiques (NFS, frottis) et,
- biochimiques : (Résultats de l'électrophorèse de l'Hb, de la ferritine...) rendant facile le diagnostic, dans la majorité des cas.

Devant des profils ambigus le recours à l'étude moléculaire, lorsqu'elle est possible, permet de typer l'hémoglobinopathie.

En pratique courante, le diagnostic d'hémoglobinopathie repose sur des données biologiques associées aux données d'une fiche de renseignements à remplir à l'occasion d'une demande de l'étude de l'hémoglobine.

Ces renseignements indispensables doivent être précis : origine géographique du patient et de ses ascendants, antécédents, clinique, résultats d'un hémogramme récent (Hb, VGM, TCMH) avec anomalies de taille, de forme ou de coloration des hématies, notion de transfusion ou de traitement martial.

L'isolement, l'identification et le dosage des différentes hémoglobines normales et pathologiques reposent essentiellement sur des méthodes séparatives et Cytochimique.

3.2.5-Les tests Complémentaires

3.2.5.1- Le Test de Falciformation.

➤ Principe.

Il s'agit d'un test simple consistant à provoquer in vitro la désoxygénation puis la polymérisation de l'hémoglobine [128].

Après incubation d'une goutte de sang avec une substance réductrice comme le métabisulfite de sodium, on observe au microscope la falciformation des hématies. [160]

L'hémoglobine S contenue dans les drépanocytes cristallise lorsqu'elle est privée d'oxygène et déforme les hématies qui prennent la forme de faucille.

Ceci est dû à la diminution de la solubilité de l'Hb S lorsqu'elle est désoxygénée.

➤ Technique :

- Déposer une goutte de sang capillaire au centre de la lame,
- Ajouter une goutte de métabisulfite de sodium (un volume égal) et mélanger soigneusement avec le coin d'une autre lame,
- Couvrir avec la lame en s'assurant qu'il ne se forme aucune bulle,
- Placer la lame sur deux bâtonnets dans une boîte de Pétri, dont le fond est garni de papier filtre, pour éviter la dessiccation de la préparation.
- Attendre 15mn,
- Examiner la lame au microscope optique.

Si le résultat est négatif répéter la lecture après 15 mn, puis 1 heure et à nouveau 2 heures plus tard.

➤ **Interprétation :**

- Si le test est négatif, les hématies gardent leur forme arrondie.
- Si le test est positif, les hématies prennent progressivement une forme de faucille ou de banane aux extrémités pointues, souvent dentelée.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones de la préparation car la falciformation ne s'effectue pas de façon homogène. Il ne faut pas confondre les hématies falciformes avec des hématies crénelées (Echinocyte) qui n'ont pas les extrémités pointues. (Figure 70)

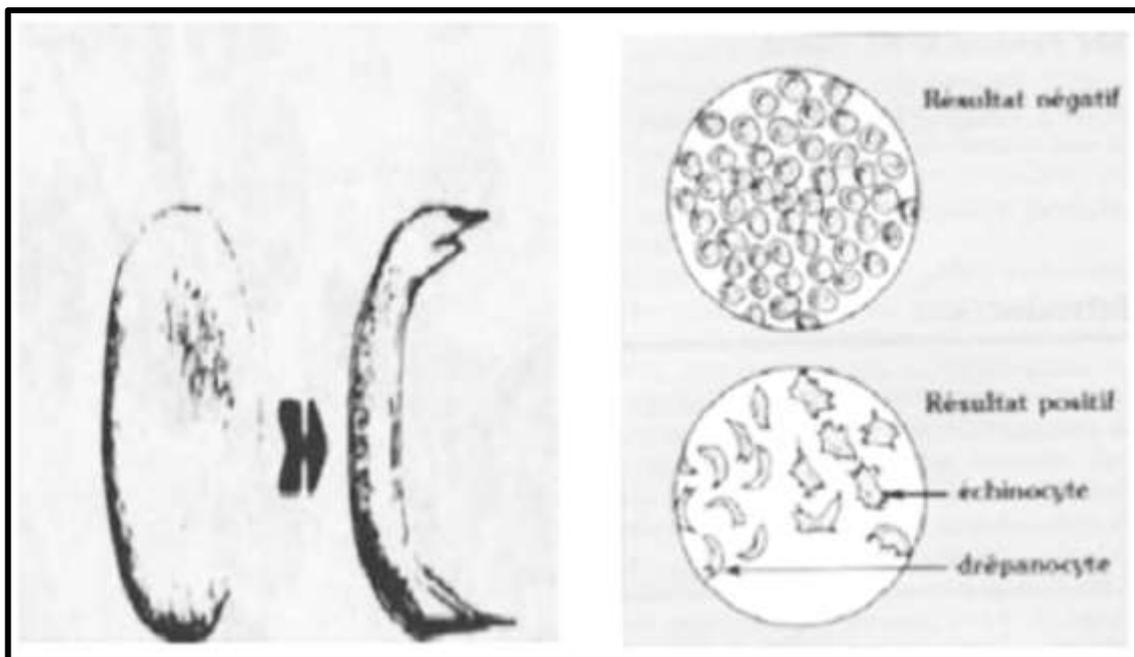


Figure 70 : la falciformation des hématies contenant l'Hb S

3.2.5.2-Dosage de l'Hémoglobine F (Méthode de Betke)

➤ **Principe.**

L'Hb F est plus résistante à la dénaturation alcaline que les autres Hb. De la potasse est ajoutée à l'hémolysat. Exactement 1 mn plus tard, la dénaturation est stoppée par l'addition de sulfate d'ammonium qui abaisse le pH et précipite l'Hb dénaturée. Après fixation, l'Hb restant en solution est évaluée et représente le % d'Hb F.

➤ **Réactifs.**

- Ferricyanure de Potassium 200 mg
 - Cyanure de Potassium200mg
 - H₂O.....1 l
- } Solution 1
- Sulfate d'ammonium à saturation..... Solution 2

➤ **Technique.**

- La technique est réalisée à T° ambiante 20°à25°C.

- Prendre 0.5 ml d'hémolysât à 4%
 - Ajouter 4 ml de la solution 1.
- } Mélange A

- 2.8 ml du mélange A sont mis dans un tube. On ajoute de la soude 0.2N → (tube1).

- Renverser plusieurs fois. Déclencher le chronomètre.

- Au bout de 2 mn ajouter de la solution 2. Agiter.

- Laisser 5 mn. Centrifuger à 10 000g ou filtrer. Mesurer la DO à 540nm.

- Contrôler → (tube2).

- 1.4 ml du mélange A + 0.1ml H₂O de la solution 2.

- Lire à 540nm.

$$\% \text{ l'Hb F} = \text{DO (540nm) filtrat tube 1} / \text{DO (540nm) filtrat tube 2} * 100$$

➤ **Résultats et interpretation**

- *Le taux de Hb F est normal s'il est < 1.5%,*

- *Le taux de Hb F est pathologique s'il est > 3.5%.*

3.2.6- Méthodes statistiques.

- Les variations qualitatives sont décrites en nombres absolu (pourcentage) et les variations quantitatives en médian (espace interquartile) encas de distribution non gaussienne ou, en moyenne (écart-type) si gaussienne, en utilisant le logiciel statistique SPSS : « Statistical Package for the Social Science silisan. »

- Les variations quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Student ou du test de Wilcoxon en cas de distribution non gaussienne.

- Les variations qualitatives étaient comparées par le test de Khi 2 ou de Fisher en cas d'effectif insuffisant. Une valeur $P < 0.05$ était considérée comme significative.

Le recrutement ayant été difficile, nous avons décidé d'inclure 1000 enfants, pour avoir une précision d'environ +/- 2 % pour l'estimation de réponse à une question (intervalle de confiance à 95 %), ce qui nous paraissait raisonnable.

L'étude porte sur un échantillon représentatif de 1000 enfants et nourrissons tirés par sondage numérotage avec :

- Une prévalence théorique de 4%
- Une précision de sondage de 2%
- Un risque d'erreur de 5 % (Ecart réduit=1.96)

CHAPITRE 4

Résultats

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETTIF**

4- Résultats.

Dans cette étude, nous avons réalisé le dépistage des hémoglobinopathies chez 1000 enfants et nourrissons, recrutés dans neuf (9) secteurs sanitaires de la ville de Sétif, et quatre communes avoisinantes sur une période de 11 mois.

Quatre-vingt-cinq (85) cas d'hémoglobinopathies ont été diagnostiqués au laboratoire Central du CHU de Sétif parmi les 1000 enfants recensés, ce qui représente 8,5% des cas.

Dans ce chapitre, nous exposerons les différents résultats épidémiologiques, cliniques et biologiques, dans la population générale de l'étude (les 1000 cas) puis dans chaque groupe d'hémoglobinopathie.

4.1- Résultats de la population d'étude.

4.1.1- Résultats épidémiologiques.

➤ Répartition de la population par secteur sanitaire.

Sur une période de 11 mois, l'équipe de travail a parcouru 9 secteurs sanitaires dans la commune de Sétif et dans 4 communes avoisinantes.

Nous enregistrons, une prédominance des cas originaires de la ville de Sétif 701/1000 soit 70,1 %, (en rouge dans le tableau), suivie de la commune d'El Eulma et de la commune de Ain Arnet (18.2% et 5.1 % respectivement). Les communes de Béni Aziz et d'Ain El Kébira sont presque égales en fréquences : 3.4% et 3.2%.

La répartition de la population d'étude par secteur sanitaire est détaillée dans le Tableau XVI et représentée dans la figure 71.

Tableau XVI : Répartition de la population d'étude par secteur sanitaire.

Centres Sanitaires		
	Effectifs	Pourcentage
Ain Arnet	51	5,1
Ain Elkébira	32	3,2
Béni Aziz	34	3,4
BelAir	85	8,5
Bizar	145	14,5
Cheminots	180	18,0
Hachmi	163	16,3
HidHab	62	6,2
CHU de Sétif	66	6,6
El Eulma	182	18,2
Total	1000	100,0

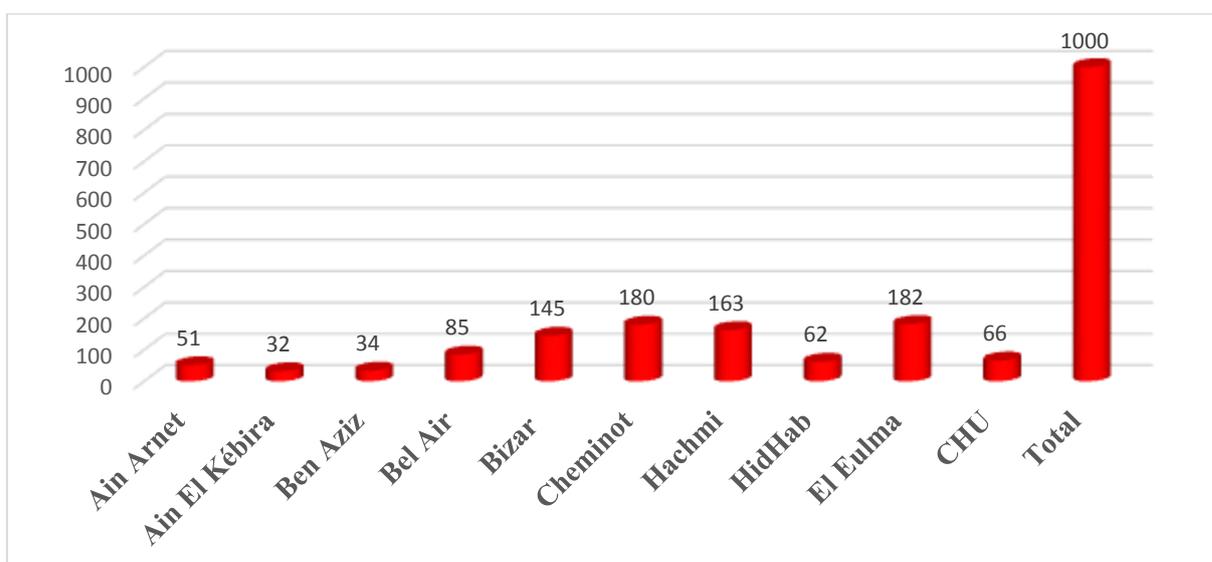


Figure 71 : Répartition de la population étudiée par secteur sanitaire.

➤ *Répartition selon le lieu de naissance.*

L'analyse des lieux de naissance de la population étudiée montre que la totalité des enfants sont nés dans la wilaya de Sétif.

La répartition des 1000 cas selon le lieu de naissance est rapportée dans le Tableau XVII.

Tableau XVII : Répartition de l'échantillon selon le lieu de naissance

Lieu de naissance	Effectifs	Pourcentages
Ain Arnet	21	2,1
Ain Abbassa	2	,2
Ain Azel	2	,2
Ain Massoud	2	,2
Ain Roua	2	,2
Ain Taya	2	,2
Ain El Kébira	43	4,3
Ain El manne	2	,2
Amoucha	2	,2
Ben Aziz	28	2,8
Babou	1	,1
Bougaa	2	,2
Daous	2	,2
Djmila	2	,2
Guedjal	2	,2
EL EULMA	165	16,5
Kharba	1	,1
Ras el oued	1	,1
Sétif	718	71,8
TOTAL	1000	100,0

➤ *Répartition selon l'âge et le sexe.*

L'âge varie de 6 mois à 168 mois avec un âge moyen de 69.4 mois. 195/1000 sont des nourrissons (19,5%) et 805/1000 sont des enfants (80,5%).

Parmi 1000 cas, 445 sont de sexe féminin, soit 44.5%, et 555 sont de sexe masculin, soit 55.5% ce qui réalise un sexe ratio de 1.25. On note donc une prédominance masculine. Ces données sont regroupées dans le Tableau XVIII et représentés dans les figures 72-a et 72-b.

Tableau XVIII : Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe.

Sexe	Effectifs	pourcentages
Féminin	445	44,5%
Masculin	555	55,5%
Total	1000	100,0%

L'âge	effectifs	pourcentage
Inférieur à 18 mois	195	19.5
Supérieur à 18mois	805	80.5
Total	1000	100

Répartition selon l'âge

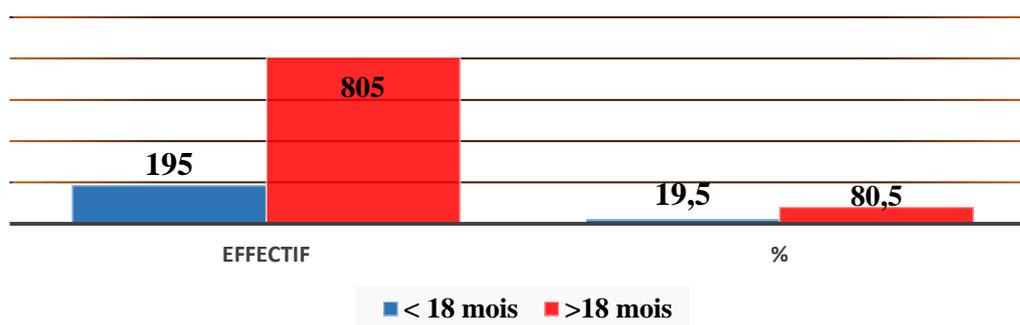


Figure 72-a : Répartition selon l'âge de l'échantillon

Répartition de l'échantillon selon le sexe

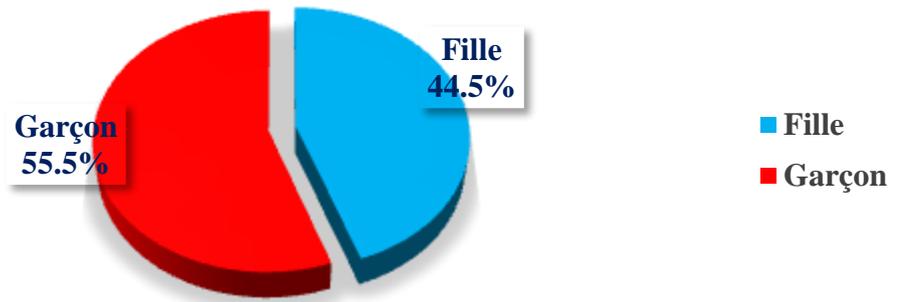


Figure 72-b : La répartition de l'échantillon selon le sexe.

4.1.2- Résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Notre population d'étude est constituée d'enfants et de nourrissons qui se sont présentés pour une vaccination ou pour un contrôle de cette dernière. Néanmoins,

➤ L'interrogatoire retrouve :

- Une Consanguinité chez 54 familles sur 1000 soit (5.4%).
- Une Notion de transfusion, rapportée chez un (1) cas sur 1000 soit 0.1%.

➤ L'examen clinique, effectué pour chaque nourrisson et enfant, retrouve :

- Une pâleur chez 169/ 1000 (16.9%) cas : 48/195 (24.6%) nourrissons et 121/805 (15.03%) enfants. (p=0.001).
- Un Ictère Chez 1/1000 soit (0.1%) il s'agit d'un nourrisson 1/195 (0.5%).
- Une Splénomégalie présente chez deux cas 02/1000 soit (0.2 %) : Un (01) nourrisson (0.5%) et Un (1) enfant 1/805 (0.12%).
- Une fièvre présente chez 15 /1000 cas (2.2%) : 4 nourrissons (2%) et 11 enfants (1,4%), avec une température chiffrée variant de 39°C à 40°C.
- 813/1000 cas ne présentaient aucune anomalie à l'examen clinique, soit 81.3 %.
- Une association d'ictère, SPM et pâleur a été observée chez une fillette de 78 mois.

Ces résultats sont regroupés dans le Tableau XIX (A) et le Tableau XIX (B) et la figure 73.

Tableau XIX (A) : Résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

		Effectif	Pourcentage
Consanguinité	Présente	54	5.4
	Absente	946	94.6
Pâleur	Présente	169	16.9
	Absente	831	83.1
Ictère	Présent	1	0.1
	Absent	999	99.9
Splénomégalie	Présente	2	0.2
	Absente	998	99.8
Fièvre	Présente	15	1.5
	Absente	985	98.5

Tableau XIX (B) : Résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Par tranche d'âge.

		Tranche d'âge				sig (P)	Total
		< à 18 mois		>18 mois			
		Effectif	%	Effectif	%		
Pâleur	Présente	48	24.6	121	15	0.001***	169
	Absente	147	75.4	684	84.9		831
Ictère	Présente	1	0.5	0	0	0.195	1
	Absente	194	99.5	805	100		999
Splénomégalie	Présente	1	0.5	1	0.1	0.352	2
	Absente	194	99.5	804	99.9		998
Fièvre	Présente	04	2.0	11	1.4	0.065	15
	Absente	191	98.0	794	98.6		985

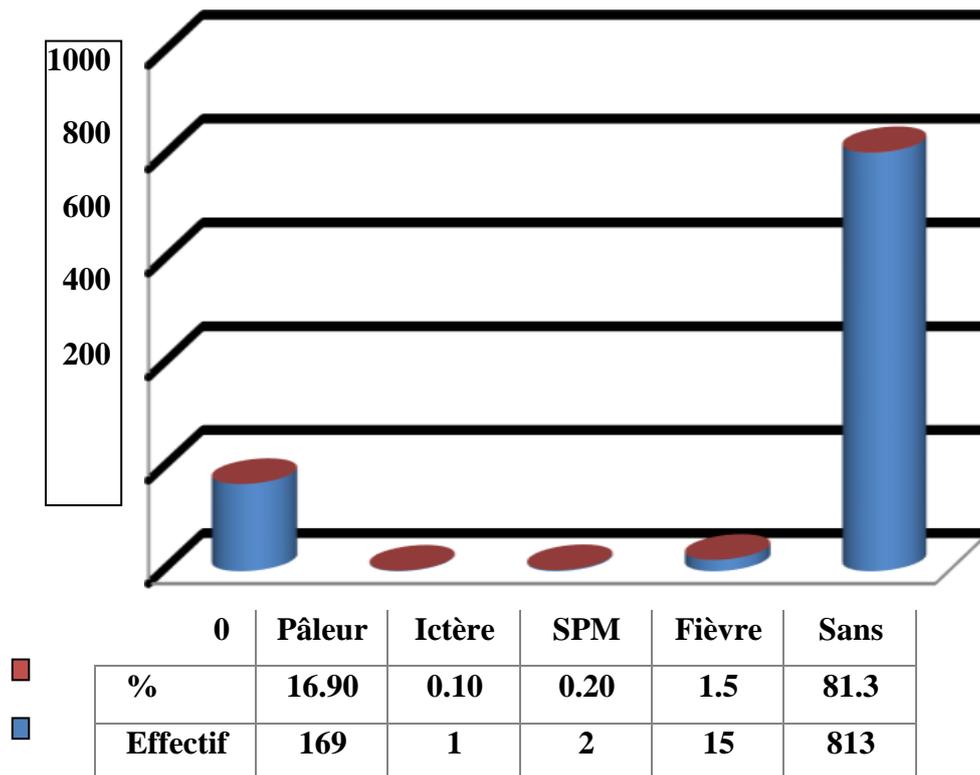


Figure 73 : Résultats de l'examen clinique.

4.1.3- Résultats de l'hémogramme.

➤ Résultats de l'hémogramme quantitatif.

L'hémogramme est normal chez 686 (68.6%) cas et pathologique chez 314 (31.4%) cas. Les anomalies de l'hémogramme concernent la lignée Rouge essentiellement, la lignée leucocytaire et, à un degré moindre, la lignée plaquettaire.

La lignée Erythrocytaire.

- Chez l'ensemble des cas étudiés, le taux de Hb varie de 6.2 à 14.5 g/dl à avec un taux d'Hb moyen de 11.5g/dl et un écart-type de 1.5g/dl.

Une Anémie (≤ 11 g/dl) est retrouvée chez 224/1000 (22.4%) cas, 68/195 (34.8%) Nourrissons et 156/805 (19.4%) enfants ; elle est absente chez le reste de la population 776/1000 (77,6%).figure 74.

Répartition de l'anémie dans notre échantillon.

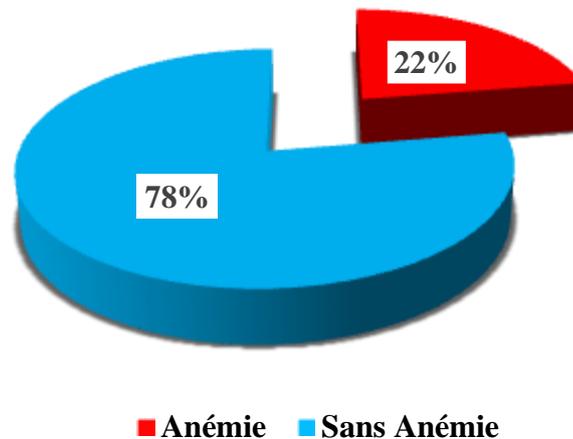


Figure 74 : Répartition de l'anémie dans notre échantillon.

Chez la population avec anémie, le taux d'Hb est compris entre 6.2 et 11g/dl, avec un taux d'Hb moyen de 8.6 g/dl.

L'Anémie est sévère chez 192 cas (19.2%), 61 Nourrissons et 131 enfants, avec un taux d'Hb allant de 6.2 à 8g/dl, et modérée chez 32 cas (3.2%), 22 Nourrissons et 10 Enfants, avec des taux d'Hb compris entre 8 et 11g/dl.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau XX-a et XX-b et représentés dans la figure 75.

Tableau XX-a : Répartition du taux d'Hb dans la population d'étude.

Hb (g/dl)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
Anémie (Hb ≤ 11 g/dl)	224 (22,4)	8,6	6,2 - 11
Normale (Hb > 11 g/dl)	776 (77,6)	12.2	11,5 – 14,5
Total	1000 (100%)	11,5	6,2 – 14,5

Tableau XX -b : Répartition du taux d'Hb dans la population étudiée.

Hb (g/dl)	Effectif	%
[6.2 – 8]	192	19.2
[8 – 11]	32	3.2
>11	776	77.6

Variation de l'hémoglobine de l'échantillon

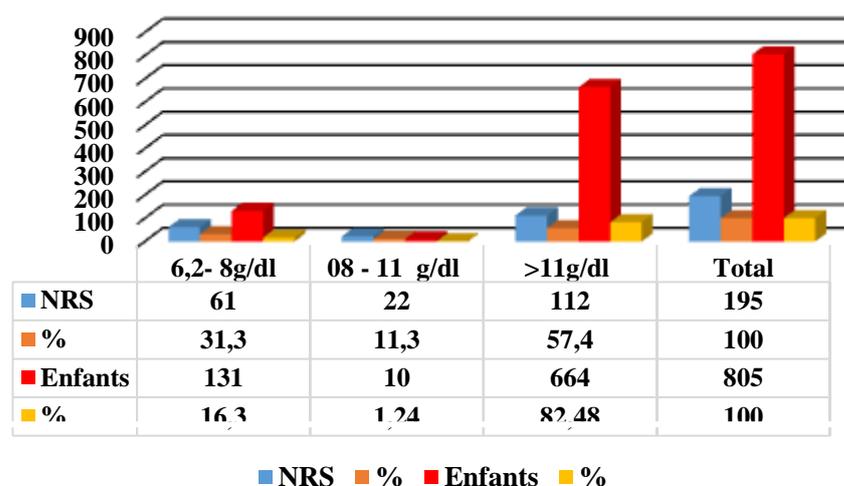


Figure 75 : Répartition des taux d'Hb dans la population étudiée.

- Le nombre de GR varie de 4.23 à 6.53 T/L avec un nombre moyen de 4,64 T/L. Une polyglobulie (GR > 5.5 T/L) est retrouvée chez 63/1000 soit 6.3% des cas, 59/195 Nourrissons (30.3%) et 04/805 (0.5%) enfants. (p=0.112).

Il s'agit d'une polyglobulie sans anémie dans 52 cas, avec anémie dans 11 cas.

- Le taux de GR est **Normal** chez le reste de la population (937/1000 (93.7%) ; **aucune diminution** du taux de GR n'est retrouvée dans notre série. Ces résultats sont regroupés dans le tableau XX-c

Tableau XX- c : Répartition de numération des GR de notre population

GR(T/dl)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
Polyglobulie (GR>5.5 T/ L)	63 (6.3)	5.75	5.53 – 6.53
GR 4.5 - 5	937 (93.7)	4.71	4.51 - 5
Total	1000 (100%)	4.64	4.23 – 6.53

○ Les valeurs de la TGMH varient entre 16.9 et 31.8 Pg avec une moyenne de 22.7pg et un écart-type de 3.2 Pg. Une hypochromie est observée chez 207/1000 soit (20,7%) des cas, 58/195 (29 .7%) nourrissons et 149/805 (18.5%) enfants, avec des taux de TGMH allant de 16.9 à 21pg et un taux moyen de 19 Pg. Les résultats de la TGMH sont représentés dans le tableau XX-d

Tableau XX-d : Répartition de la TCMH de la population étudiée.

TGMH (Pg)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
Hypochromie (TGMH <25fL)	207 (20,7)	19	16,9 – 21
Normale (TGMH : 25 – 32)	793 (79,3)	29.9	25 – 31.8
Total	1000 (100%)	22,7	16,9 – 31,8

● Les valeurs du VGM varient entre 56 et 99.8 fl avec une moyenne de 76.4 fl et un écart-type de 8.7fL. Une microcytose est observée chez 282/1000 soit 28.2% des cas, 70/195 Nourrissons (35.9 %) et 212/805 Enfants (26.3%). Dans la microcytose, le VGM varie de 56 à 67 fl avec une valeur moyenne de 60 fl. Les résultats de le VGM sont représentés dans le tableau XX -e.

Tableau XX -e : Répartition du VGM de la population étudiée.

VGM (fl)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
Microcytose (VGM <75fL)	282 (28.2)	60	56 - 67
Normale (VGM > 75fL)	718 (71.8%)	84.3	75.1 – 99.8
Total	1000 (100%)	76.4	56 – 99.8

Lignée leucocytaire.

Une hyperleucocytose est retrouvée chez 15/1000 (1,5%) cas ; elle est représentée par :

- une Neutrophilie chez 7 cas : 2 Nourrissons et 5 Enfants,
- une Eosinophilie dans 6 cas : 1 nourrisson et 5 enfants,

- une basophilie dans 2 cas : 1 Nourrisson et 1 Enfant.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau XX-f.

Tableau XX –f : Répartition des résultats des leucocytes dans la population étudiée.

GB (G/L)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
GB >13 <20	8(53.3)	15.2	13 _ 26
GB >20	7(46.7)	22	
GB [9 – 12]	985 (98.5)	11	9 - 12
PNN	7 (0.7)	15	6 - 26
PNE	6 (0.6)	10.2	5.71 – 16.5
PNB	2 (0.2)	7.5	6.2 -9.42
Lym	15(1.5)	4.8	3.0 – 6.0
Total	15	-	-

Lignée plaquettaire.

Le taux de plaquettes chez notre population a varié entre 150 et 650 G/L, avec un taux moyen de 230 et un Ecart-type de 60.1 G/L. Une thrombocytose a été observée chez 192 /1000 (19.2 %) avec des taux de plaquettes allant de 450 à 650 et un taux moyen de 560G/L. Ces résultats sont regroupés dans le tableau XX-j.

Tableau XX – j : Répartition du taux de plaquettes de la population étudiée.

Plaquettes (G/L)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
Thrombocytose (>450)	192 (19.2%)	560	450 - 650
Normale	808 (80.8%)	300	150 – 400
Total	1000	230	150 – 650

Les résultats de l'hémogramme sont regroupés dans le Tableau XXI-A et la répartition de ces résultats en fonction de l'âge dans le tableau XXI-B.

Tableau XXI-A : Résultats de l'hémogramme.

Paramètre	Résultats	Effectif (%)	Moy	[Intervalle]
Hb (g/dl)	<11	224 (22.4)	8.6	6.2 – 11
	>11.5	776 (77.6)	12.2	11.5– 14.5
GR (T/l)	>5.5	63 (6.3)	5.75	5.5 – 6.53
	4.5 à 5.0	937 (93.7)	4.71	4.51 – 5.0
VGM (fl)	< 75	282 (28.2)	60	56 – 67
	>75	718 (71.8)	84.3	75.1 – 99.8
TCMH (Pg)	< 25	207 (20.7)	19	16.9 - 21
	25 à 32	793 (79.3)	29.9	25 – 31.8
GB G/l	>13	15 (1.5)	15.6	13 – 26
	9 à 12	985 (96.5)	11.0	09 – 12
PNN G/l	>7	7 (0.7)	15	6 –26
	4 à 6	993 (99.3)	05.5	05 – 06
PNE G/l	>5	6 (0.6)	10.2	5 – 16.5
	<5	994 (99.4)	2.5	1.0 -4.0
PNB G/l	>1	2 (0.2)	7.5	6.2 – 9.42
	<1	998 (99.8)	0.3	0.0 – 1.0
Plaquettes (G/l)	150 à 400	808 (808)	300	150 à 400
	>450	192 (192)	560	450 à 650

Tableau XXI-B : Répartition des Résultats de l'Hémogramme selon l'âge.

Paramètre		<18m		>18m		Total
		Effectif	%	Effectif	%	
Hb (g/dl)	<11	68	34.8	156	19.4	224
	>11.5	127	65.1	649	80.6	776
GR (T/l)	>5.5	59	30.3	04	0.5	63
	4.5 à 5.0	136	69.7	801	99.5	937
VGM (fl)	< 75	70	35.8	212	26.3	282
	>75	125	68.2	593	73.6	718
TCMH (Pg)	< 25	58	29.7	149	18.5	207
	25 à 32	137	70.3	656	81.5	793
GB (G/l)	>13	4	2.1	11	1.4	15
	9 à 12	191	97.9	794	98.6	985
PN (G/l)	>7	2	1.02	5	0.62	7
	4 à 6	193	98.9	800	99.4	993
PE (G/l)	>5	1	0.5	5	0.62	6
	<5	194	99.5	800	99.4	994
PB (G/l)	>1	1	0.5	1	0.1	2
	<1	194	99.5	804	99.8	998
Plaquettes (G/l)	150 à 400	134	68.7	674	83.7	808
	>450	61	31.2	131	16.3	192

• **Résultats du Frottis sanguin.**

L'aspect des GR au frottis sanguin est normal chez 764/1000 (76,4%) et pathologique chez 236/1000 cas (23,6%) : 69/195 (35,4%) Nourrissons et 167/805 (20,7%) Enfants.

Les anomalies retrouvées sont représentées par :

- Une anisopoïkilocytose (microcytose + hypochromie) dans 235 cas,
- Une microcytose isolée dans 36 cas,
- Une hypochromie isolée dans 45 cas,
- La présence de cellules cible dans 49 cas,

- La présence de schizocytes dans 5 cas,
- La présence de drépanocytes dans 1 cas.
- La présence d'érythroblastes dans 9 cas.

Les résultats du Frottis sanguin sont regroupés dans le tableau XXII et la figure 76.

Tableau XXII : Résultats du frottis sanguin de notre échantillon.

Anomalies morphologiques du Globules Rouges	Nombre	Pourcentage
Microcytose isolée	36	3.6
Hypochromie isolée	45	4.5
Cellules cibles	49	4.9
Aniso-poïkilocytose (Microcytose + hypochromie)	235	23.5
Drépanocyte	1	0.1
Schizocytes	5	0.5
Erythroblastes	9	0.9
Total	380	38

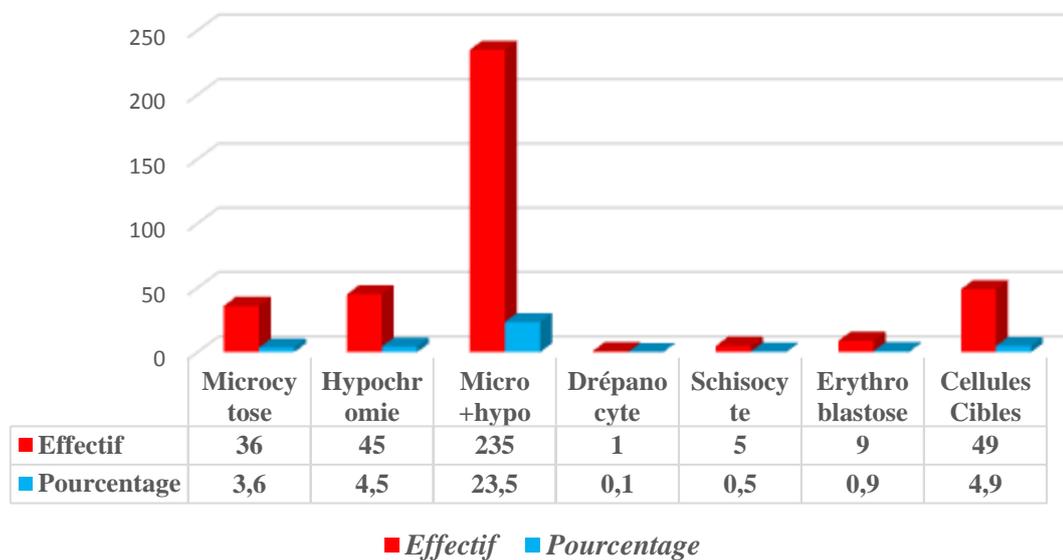


Figure 76 : Anomalies morphologiques observées au frottis sanguin.

• **La numération des réticulocytes.**

La numération des réticulocytes a été réalisée chez tous les patients de l'étude.

Chez la population avec Anémie (n=224), le taux de réticulocytes a permis de classer l'Anémie en :

- Anémie Arégénérative chez 198 / 224 (88.4 %),
- Anémie Régénérative chez 26 /224 (11.6%) des patients.

Chez la population sans Anémie (n=776), le taux de réticulocytes était compris entre 20 et 80 G/L. Ces résultats sont regroupés dans le Tableau XXIII.

Tableau XXIII : Résultats de la numération des réticulocytes.

	Retic < 120G/L (n=198)		Retic > 120 G/L (n=26)	
	[Intervalle]	Moyenne	[Intervalle]	Moyenne
Anémie (n=224)	45 - 85	65	125 - 330	183
Sans Anémie (n=776)	50 - 80	68	-	-

Au total, 224 cas d'Anémie ont été observés dans notre population. Elles sont classées en :

Anémies microcytaires hypochromes arégénératives 198 /224 (88.4 %).

- Anémies microcytaires hypochromes régénératives : 26 /224 (11.6%).

4.1.4- Résultats du test de Coombs Direct ou Test Direct à l'Antiglobuline (TDA).

Le test de Coombs ou TDA, a été réalisé chez l'ensemble de nos cas afin d'éliminer une anémie hémolytique d'origine immunologique.

Ce test est revenu négatif chez les 1000 cas étudiés. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Résultats du Test de Coombs direct (TAD).

Test de Coombs direct	Effectif	Pourcentage
Négatif	1000	100

4.1.5- Résultats du bilan biochimique.

▪ Résultats du Dosage de la Bilirubine.

Le taux de BRB totale varie de 3 à 50 µmol/l avec un taux moyen de 29.6 µmol/l.

Le taux de BRB Libre varie de 1 à 45 $\mu\text{mol/l}$, avec un taux moyen de 16 $\mu\text{mol/l}$.

La bilirubine Libre était pathologie ($>6 \mu\text{mol/l}$) chez 69 cas, 10 Nourrissons et 59 Enfants, avec un taux moyen de 26.5 et un intervalle de 8 à 45 $\mu\text{mol/l}$.

Cliniquement, l'ictère a été observé chez un seul cas pour lequel le taux de bilirubine libre était de 45 $\mu\text{mol/L}$. Les résultats du dosage de la BRB sont regroupés dans le tableau XXV.

Tableau XXV-A : Résultats du dosage de la BRB.

Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)		Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
BRB Totale	$>20\mu\text{mol/l}$	69 (6.9)	29.6	25 - 50
	3 – 20 $\mu\text{mol/l}$	931(93.1)	18.3	3 - 20
Total	-	1000	29.6	3 - 50
BRB Libre	(BRB L > 6)	69 (6.9)	26.5	8 - 45
	(BRB L < 6)	931 (93.1)	13.5	1- 6
Total	-	1000 (100%)	16	1 - 45

▪ **Résultats du Dosage des LDH.**

Le taux de LDH varie de 120 à 656 UI/l avec un taux de LDH moyen de 189 UI/l.

Le taux des LDH était pathologique ($>400 \text{ UI/l}$) chez 53/1000 cas (5.3%), 7 nourrissons et 46 enfants, et normal chez 947/1000 (94.7%). Les résultats du dosage de la LDH sont regroupés dans le tableau XXV-B.

Tableau XXV- B : Résultats du dosage LDH de notre échantillon.

LDH (UI/L)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
$>400 \text{ UI/L}$	53 (5.3)	525	425- 656
$< 400 \text{ UI/l}$	947 (94.7)	170	120- 220
Total	1000 (100%)	189	120 - 656

▪ **Résultat du dosage de la Ferritine plasmatique.**

Le dosage de la ferritine a été réalisé chez les 1000 cas. Les taux de Ferritine varient de 1 à 123 µg/l avec un taux de Ferritine moyen de 28.9µg/l.

La ferritinémie est basse dans 192 cas soit (19.2 %), avec un taux de Ferritine moyen de 12.4 et un intervalle de 1 à 14.5 µg/l, et normale dans 838 cas soit (83.8 %).

Les résultats du dosage de la Ferritine sont regroupés dans le tableau XXV- C.

Tableau XXV-C : Résultats du dosage de la Ferritine de l'échantillon.

Ferritine (µg/L)	Nombre (%)	Moyenne	[Intervalle]
< 15	192 (19.2)	12.4	1 – 14.5
(15 – 80)	808 (80.8)	46	15 - 123
Total	1000 (100%)	28.9	1 - 123

Les résultats du bilan biochimique sont regroupés dans le Tableau XXVI.

Tableau XXVI : Résultats de la ferritine, BRB et des LDH de l'échantillon.

		Effectif	Pourcentage
Ferritine (µg/l)	< 15	192	19.2
	15 à 80	808	80.8
Bilirubine Totale (µmol/l)	3 -20	931	93.1
	>20	69	6.9
Bilirubine Libre (µmol/l)	>6	69	6.9
	< 6	931	93.1
Lactate déshydrogénase (UI/L)	>400	53	5.3
	245-400	947	94.7

La répartition de ces mêmes résultats en fonction de l'âge est représentée dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII : Résultats de la ferritine, BRB et LDH selon l'âge.

		Tranche d'âge				
		< 18 mois		>18 mois		Sg (p)
		Effectif	%	Effectif	%	
Ferritine (µg/l)	<15	61	31.3	131	16.3	0.000 ⁺⁺⁺
	15 à 80	134	68.7	674	83.7	
BRB Libre (µmol/l)	>6	10	5.1	59	7.4	0.277 ns
	< 6	185	94.9	746	92.7	
LDH (UI/L)	>400	7	3.6	46	5.7	0.235 ns
	245- 400	188	96.4	759	94.3	

4.1.6- Résultats de l'électrophorèse de l'Hb.

L'électrophorèse de l'Hb, réalisée chez la totalité de notre population, retrouve :

- Un profil normal chez 878/1000 (87.8%) cas,
- Un profil pathologique chez 122/1000 (12.2%) cas, répartis en :
 - Anomalies quantitatives ou de synthèse de l'Hb (thalassémies) chez 68 cas.
 - Anomalies qualitatives ou de structure de l'Hb (Hémoglobinoïde) chez 14 cas.
 - Association des deux types d'Anomalies chez 3 cas.
 - Une augmentation isolée de l'Hb F chez 37 cas.

Les résultats de l'électrophorèse de l'Hb de l'ensemble de la population étudiée, sont représentés dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine de l'échantillon.

	Thalassémies	Hémoglobinoïde	Associations	Augmentation isolée HB F	Total
Effectif	68	14	3	37	122
%	6.8	1.4	0.3	3.7	12.2
Total Nbre (%)	85 (8.5)			37 (3.7)	122 (12.2)

4.1.6.1- Anomalies quantitatives de l'Hémoglobine. (n=105).

Il s'agit des thalassémies (68 cas), et des 37 cas d'augmentations isolées d'Hb F.

➤ *Les thalassémies. (n=68).*

Les thalassémies sont retrouvées chez 68/1000 (6.8%) des cas étudiés ce qui représente 68/85 (80%) des hémoglobinopathies diagnostiquées.

Elles se répartissent en :

- **β thalassémie hétérozygote** chez 63 / 1000 (6.3 %) des cas ce qui représente 63/68 (92.6%) des thalassémies et 63/85 (74.11%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.
- **β thalassémie homozygote**, retrouvée chez 4/1000 (0.4 %) des cas, ce qui représente 4/68 (5.88%) des thalassémies et 4/85 (4.7%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.
- **α thalassémie** chez un cas 1/1000 (0.1%), ce qui représente 1/68 (1.47%) des thalassémies et 1/85 (1.17%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.

➤ **Augmentations isolées d'Hb F. (n=37).**

A l'électrophorèse de l'Hb, une augmentation isolée de l'Hb F est observée chez 37/1000 des cas étudiés (3.7%), répartis en 14 Nourrissons et 23 Enfants. la variation du taux de l'Hb F en fonction de l'âge est représentée dans le tableau XXIX

Tableau XXIX : Répartition du taux d'Hb F selon l'âge des 37 enfants et nourrissons

Âge (mois)	< 18	Fréquence	>18	Fréquence	Total
Effectif	14	37.8%	23	62 %	37
Taux de l'Hb F (%)	[4.8-8.1]	Moy (5.6)	[5.8 – 11.5]	Moy (7.4)	-
Total	14	-	23	-	37

4.1.6.2- Anomalies qualitatives de l'Hémoglobine. (n=14)

Ces anomalies sont représentées par les hémoglobinoses réparties comme suit :

➤ Hémoglobinoses C : retrouvée chez 12/1000 (1.1%) des cas, ce qui représente 12/14 (85.7%) des hémoglobinoses et 12/85 (14.1%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.

Il s'agit :

- De la forme hétérozygote (A/C) chez 10/12 (83.3%) des cas,
 - De la forme homozygote (C/C) chez 2/12 (16.6 %) des cas.
- Hémoglobinoase S ou Drépanocytose : retrouvée chez 2/1000 (0.2 %), ce qui représente

2/14 (14.2 %) des hémoglobinoses et 2/85 (2.35%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.

Il s'agit de la forme hétérozygote de la maladie (A/S) dans les deux cas observés. Aucune forme homozygote n'a été observée dans notre échantillon.

4.1.6.3- Association des deux types d'anomalies. (n=3).

Il s'agit de 3 cas composites Hémoglobinoase/Thalassémies, répartis comme suit : double hétérozygote drépanocytose + β thalassémie hétérozygote chez 3/1000 (0.3 %) cas, ce qui représente 3/85 (3.5%) de l'ensemble des hémoglobinopathies.

Ces résultats sont tous regroupés dans le tableau XXX et illustrés dans la figure 77.

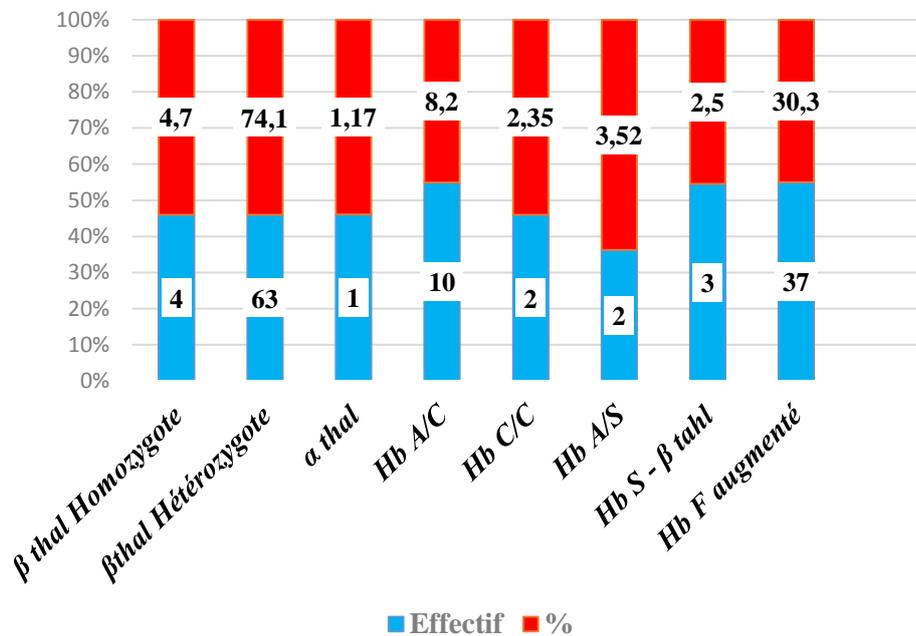


Figure 77 : Répartition des différentes Hémoglobinopathies de notre échantillon

Tableau XXX : Prévalence des hémoglobinopathies à Sétif.

Hémoglobinopathie		Effectif	Prévalence/1000/ (85% Hbinopathie)
Thalassémies (n=68)	β Thalassémie Hétérozygote	63	6.3 / (74.11)
	β Thalassémie Homozygote	4	0.4 / (4.7)
	α Thalassémie	1	0.1 / (1.17)
Hémoglobino (n=14)	Hémoglobino C hétérozygote (A/C)	10	1.0 / (11.7)
	Hémoglobino C homozygote (C/C)	2	0.2 / (2.35)
	Hémoglobino S hétérozygote (A/S)	2	0.2 / (2.35)
Composites (Thalassémies + hémoglobino) (n=3)	A/S- β Thal hétérozygote	3	0.3 / (3.5)
Augmentations Hb F (n=37)		37	3.7
Total		122	12.2/ (100)

4.1.7- Résultats du Test de Falciformation.

Le test de Falciformation a été réalisé chez les 5 patients avec Hb S à l'électrophorèse de l'Hb.

Il est revenu positif chez 1 seul cas. Il s'agit du cas double hétérozygote Drépanocytose / β thalassémie.

Le test de solubilité était plus sensible et plus fiable n'a pas été réalisé. Donc il peut s'agir (hémoglobine anormale) d'une Hb D ou d'une Hb S, l'électrophorèse de l'hémoglobine a été faite sur le automate Cappilaryz qui plus sensible à la séparation des différents protéines de l'hémoglobine.

4.2- Résultats des d'Hémoglobinopathies.

4.2.1- Caractéristiques épidémiologiques des Hémoglobinopathies. (n=85).

4.2.1.1- Répartition des Hémoglobinopathies par Secteur Sanitaire.

La répartition des différentes hémoglobinopathies par secteur sanitaire est représentée dans le tableau XXXI et la figure 78.

Nous constatons que 58/85 (68.2%) des hémoglobinopathies, ont été dépistées dans les secteurs sanitaires de la ville de Sétif. (En Rouge dans le tableau).

Dans les 4 autres communes avoisinantes, les hémoglobinopathies ne représentent que 27/85 (31.7%) des cas.

Tableau XXXI : Répartition des différentes hémoglobinopathies de l'échantillon par secteurs sanitaire (n= 85)

Centre	B thal Hétéro	A/C	A/S	A/S βthal	C/C	β thal Homo	α thal	Total
Ain Arnet	05	0	0	0	0	0	00	5
Ain El Kébira	05	0	0	0	0	0	00	5
Ben Aziz	03	0	0	0	0	0	00	3
Bel Air	05	1	0	0	0	0	00	6
Bizar	08	2	1	0	0	0	00	11
Cheminot	11	2	0	3	1	1	00	18
Hachmi	08	1	1	0	0	0	00	10
HidHab	04	1	0	0	0	0	00	5
CHU	04	2	0	0	1	2	01	10
El Eulma	10	1	0	0	0	1	00	12
Total	63	10	2	3	2	4	01	85

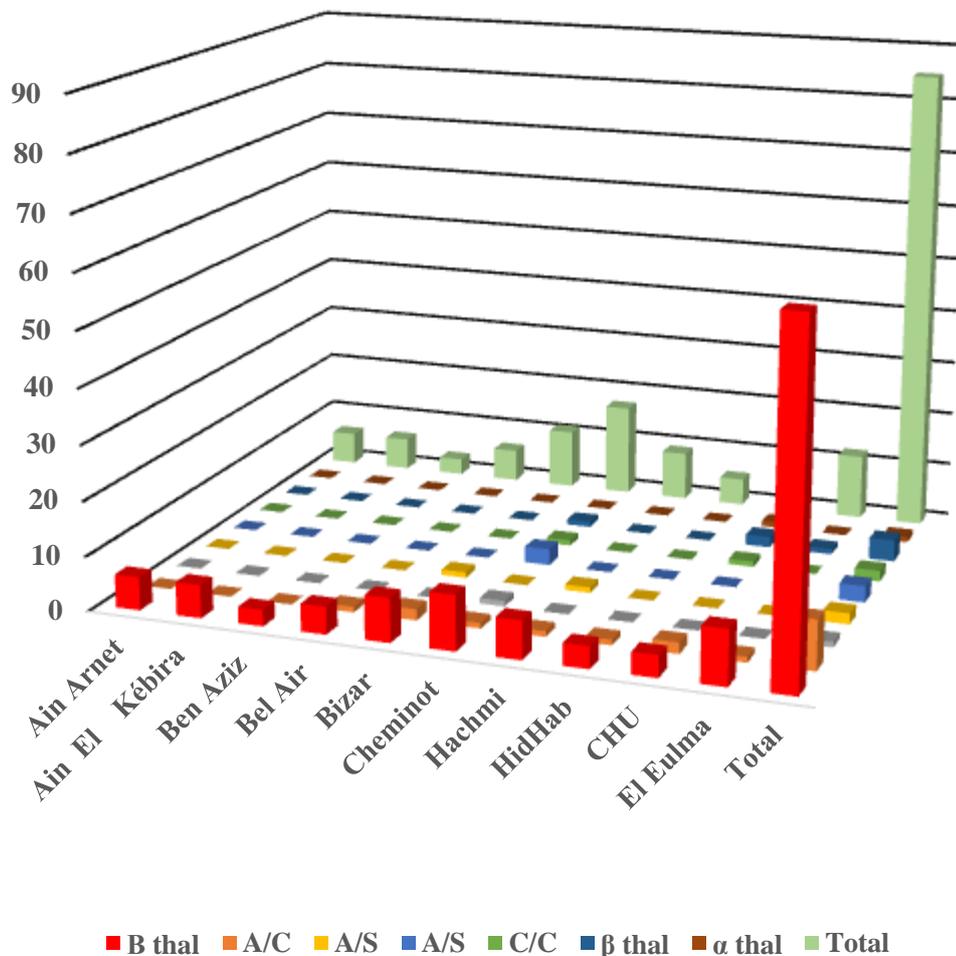


Figure 78 : Répartition des hémoglobinopathies selon le secteur sanitaire.

4.2.1.2- Répartition des Hémoglobinopathies selon l'âge.

L'âge des cas d'hémoglobinopathies de notre échantillon au moment du diagnostic a varié entre 12 et 144 mois. L'âge moyen est de 79 mois avec un écart type est de 33.7 mois.

4.2.1.3- Répartition des Hémoglobinopathies selon le sexe.

Dans notre échantillon, 57/85 cas d'hémoglobinopathies sont de sexe masculin soit 67%, et 28/85 cas sont de sexe féminin, soit 37% ce qui réalise un sex ratio de 1.81. On note donc une prédominance masculine. Ceci est illustré dans la Figure 79.

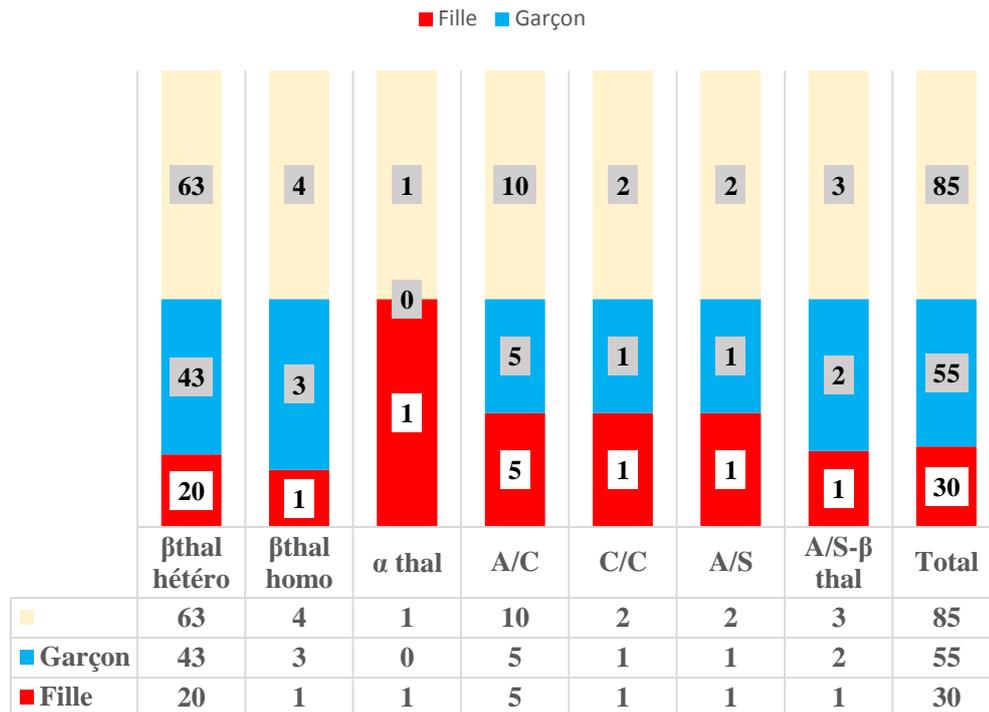


Figure 79 : Distribution des différents phénotypes en fonction du sexe.

4.2.2- Groupe des Thalassémies. (n=68)

4.2.2.1- Résultats épidémiologiques.

➤ Répartition selon le phénotype.

Les thalassémies représentent 80% de l'ensemble des hémoglobinopathies (68/85 cas).

- 63/68 soit (92.6%) cas sont des β thalassémies hétérozygotes,
- 4/68 (5.88%) sont des β thalassémies homozygotes,
- 1/68 (1.5%) d' α thalassémie, présentant de l'Hb H et Hb Bart's.

Nous signalons que l'Alpha-thalassémie est probablement très présente mais non détectée à l'état hétérozygote par l'électrophorèse de l'Hb.

➤ Répartition selon l'âge.

L'âge des cas atteints de β -thalassémie mineure, homozygote et de l' α thalassémie au moment du diagnostic a varié entre 12 et 144 mois. L'âge moyen est de 79 mois avec un écart type de 33.7 mois. La répartition des thalassémies en fonction de l'âge est représentée dans le tableau XXXII et la figure 80.

Tableau XXXII : Répartition des thalassémies de la série selon l'âge.

	β Thal mineure (n=63)	β Thal homozygote (n=4)	α Thal (n=1)	Total
< 18 mois	59	0	0	59
>18 mois	4	4	1	9
Total	63	4	1	68

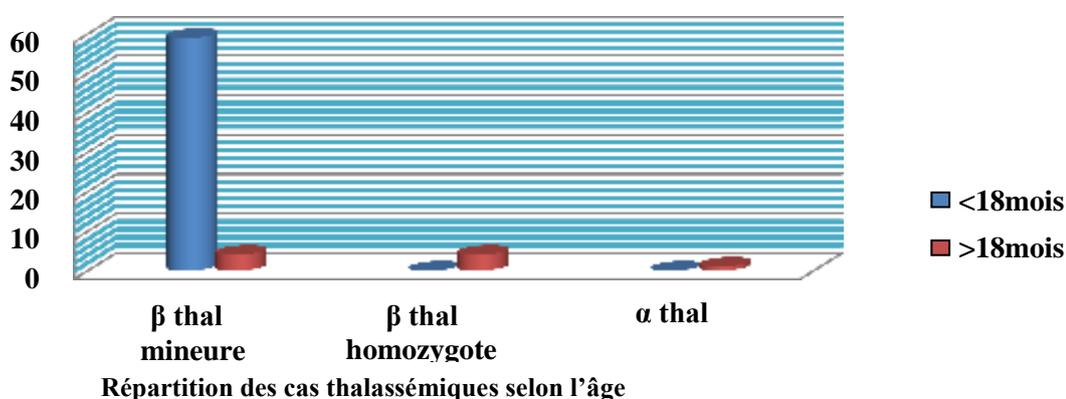


Figure 80 : Répartition des nourrissons et enfants présentant une thalassémie.

➤ **Répartition selon le sexe.**

Ce groupe est constitué de 47 /68 (69.1 %) garçons et de 21 / 68 (30.9 %) filles. Ce qui réalise un sexe ratio de 2.24. Le tableau XXXIII regroupe la répartition selon le sexe dans chaque groupe phénotypique (β Thal hétérozygote, la β Thal homozygote et l' α thal).

Tableau XXXIII : Répartition du groupe thalassémiques selon le sexe.

	β Thal hétérozygote (n=63)	β Thal Homozygote (n=4)	α Thal (n=1)	Total
garçons	43	3	0	47
Filles	20	1	1	21
Total	63	4	1	68

4.2.2.2- Caractéristiques clinico-biologiques.

Groupe des β -thalassémies hétérozygotes

➤ Résultats de l'interrogatoire.

L'interrogatoire chez ce groupe de patients retrouve une notion de transfusion datant de plus de 6 mois, chez un seul cas de β Thal homozygote sévère de Cooley. Il s'agit d'une fillette de 4 ans, originaire de la commune d'El Eulma, présentant également un Faciès Mongoloïde. Aucune notion de consanguinité n'a été retrouvée dans ce groupe de patients.

➤ Résultats de l'examen clinique.

L'examen clinique des thalassémies, révèle :

- Une pâleur cutanéomuqueuse chez 5/68 (7.3%) : il s'agit des 4 cas de β thal homozygote et de l' α thal.
- Une splénomégalie chez 1 seul cas de β thal homozygote (patient transfusé).

➤ Résultats de l'hémogramme.

❖ La β -thalassémie hétérozygote. (n=63).

L'exploration hématologique des cas atteints de β -thalassémie hétérozygote dans la présente étude souligne les points suivants :

- La présence d'une pseudopolyglobulie chez tous les patients de ce groupe 59 nourrissons et 4 enfants, avec un taux de globules rouges moyen de 5.75T/l et un intervalle de [5.53 -6.53].
- Une microcytose sans anémie chez 52 cas, avec un taux d'Hb qui varie de 11.5 à 13.5 g/dl et un taux d'Hb moyen de 12.5 g/dl
- Une anémie microcytaire, hypochrome régénérative (Réticulocytes 121- 140 G/L) chez 11 patients. Le taux d'hémoglobine de ce groupe varie de 9.5 à 11.0 g/dl et un taux moyen de 10.3g/dl.
- La mise en évidence, au frottis sanguin, d'une anisopoïkilocytose avec des anomalies morphologiques des GR de type : hématies en cible, hypochromie souvent associée à une microcytose, chez tous les patients.
- Les lignées leucocytaires et plaquettaires chez ce groupe de patients ne présentaient pas d'anomalies.

❖ **Groupe des β -thalassémies homozygotes. (n=4).**

Les 4 cas de β thalassémie homozygote, dépistés dans notre étude,

L'hémogramme retrouve une anémie avec un taux d'Hb effondré, allant de 6.2 à 11 g/dl et un taux d'Hb moyen = 8.2g/dl,

L'Anémie est de type microcytaire hypochrome très régénérative, avec un taux de réticulocytes allant de 275 à 475 G/L et un taux de réticulocytes moyen de 385 G/L.

Le frottis sanguin a révélé une anisopoïkilocytose chez l'ensemble des patients, avec la

présence de cellules cibles, microcytose, hypochromie et quelques schizocytes. Associée à une érythroblastose franche, avec des taux d'érythroblastes allant de 56 à 75% et un taux moyen de 67.3%

❖ ***L'α thalassémie (n=1).***

Un seul cas d'α thalassémie a été retrouvé dans notre échantillon. L'hémogramme retrouve une anémie modérée, Hb=10g/dl de type microcytaire hypochrome régénérative, avec un taux de réticulocyte = 330 G/L.

Le frottis sanguin, a montré chez cette patiente une anisopoïkilocytose avec présence de cellules cibles, microcytose et hypochromie.

Les résultats des différents paramètres de l'hémogramme observés dans ce groupe de patients sont regroupés dans le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Résultats des paramètres hématologiques chez les β - thalassémiques, Mineurs, homozygote et l' α thalassémie.

Groupe étiologique			
Paramètres de la NFS	B Thalassémie Homozygote N=4	β Thal hétérozygote N=63	α Thalassémie N= 1
<u>GR (T/l)</u>			
[Intervalle]	[3.4 - 4.65]	[5.53 – 6.53]	5.1
Moyenne	4.00	5.75	
<u>Hb (g/dl)</u>		[09.5 - 13.5}	10
<u>Sans</u>	----		
<u>Anémie</u>	----	[11.5 – 13.5] 12.5	
[Intervalle]			
Moy	[6.2 – 11] 8.2	[9.5 – 11] 10.3	
<u>Anémie</u>			
[Intervalle]			
Moy			
<u>VGM (fl)</u>			
[Intervalle]	[56.1 - 69.2]	[54 - 67}	59
Moyenne	62.0	62	
<u>TCMH (Pg)</u>			
[Intervalle]	[20.1 -24.2]	[19.2 – 22.3]	19
Moyenne	22.0	20.5	
<u>Réticulocytes</u>			
<u>(G/l)</u>	[275 – 475]	[80 – 140]	330
[Intervalle]	385	121	
Moyenne			
Frottis sanguin	Anisopoïkilocytose Hématie en cible Hypochromie Microcytose Erythroblastose	Anisopoïkilocytose Hématie en cible Hypochromie Microcytose	Anisopoïkilocytose Hypochromie Microcytose Cellules cibles

➤ **Résultats de l'Electrophorèse de l'hémoglobine.**

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez cas atteints de thalassémie dans la présente étude souligne les points suivants :

• ***β*- thalassémie hétérozygote (n=63)**

Hb A₂ :

Les taux de l'Hb A₂ ont varié entre 3.5 et 6.7 % avec une moyenne de 5.2 % et un écart - type de 0.8%

- 21/63 (33 %) des cas ont présenté un taux d'Hb A₂ entre 3.5 à 5%.
- 42/63 (67 %) des cas ont présenté un taux d'Hb A₂ supérieur à 5%.

Hb F : Les taux de l'Hb F ont varié entre 3.5 % et 17.5 %. La moyenne a été de 10.2 % avec un écart type de 5%.

- 33/63 cas soit (52.4 %) ont présenté un taux **d'Hb F** entre 2.1 - 3.4%.
- 30/63 cas soit (47.6 %) ont présenté un taux **d'Hb F** entre 3.5 – 5.5%.

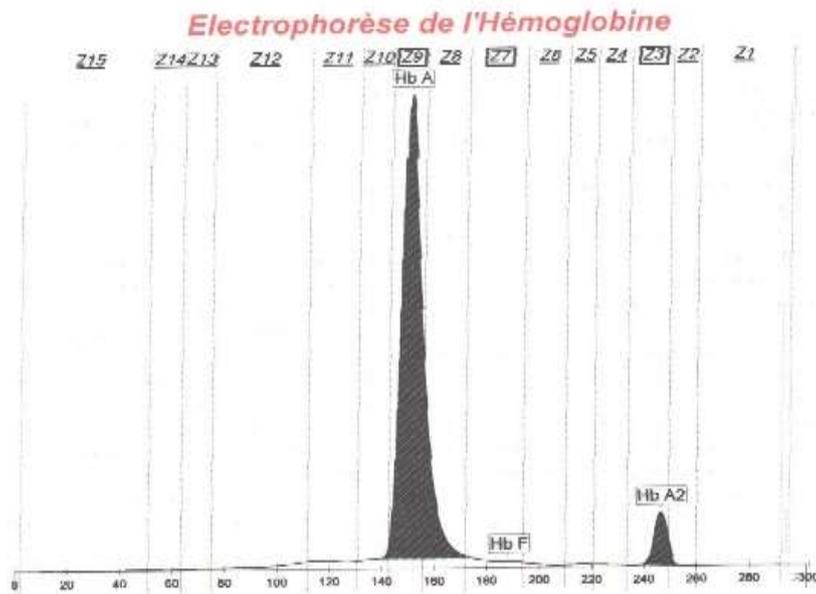
Hb A : Les taux de l'Hb A ont varié entre 78.8 et 95.3 % avec une moyenne de 80.9 et un écart type de 4.2%

- 59/63 (93 %) des cas ont présenté un taux d'Hb A supérieur à 90 %.
- 4 / 63 (2.3 %) des cas ont présenté un taux d'Hb A est entre (78.8 – 90)%.

Les résultats des différentes fractions d'Hb retrouvées dans le groupe des β thal hétérozygotes, sont regroupés dans le tableau XXXV. Les profils électrophorétiques sont représentés dans la figure 81.

Tableau XXXV : Résultats des différentes fractions d'Hb dans le groupe des β thalassémies Hétérozygotes.

Fraction de l'Hb (%)	Hb A ₂	Hb F	Hb A
Intervalle	[3.5- 6.7]	[3.5 – 5.5]	[78.8 -95.3]
Moyenne	5.2	4.2	80.9
Ecart-type	0.8	1.5	4.2
Valeurs de référence	[2.3 -3.3]	< 3.2	[96.5 -98]



Fractions	%	Ref. %
Hb A	92,9	96,8 - 97,8
Hb F	0,3	=< 0,5
Hb A2	6,8	2,2 - 3,2

Figure 81 : Exemple de Profil électrophorétique d'un cas de β thal hétérozygote.

• *β*- thalassémie homozygote. (n=4)

Hb F :

Les taux de l'Hb F ont varié entre 77.7 et 99.7 % avec une moyenne de 82.9 % et un écart type de 1.5%.

Hb A :

Les taux de l'Hb A ont varié entre 0 % et 19 %. La moyenne a été de 11.6 % avec un écart type de 2.2%.

Hb A₂ :

Les taux de l'Hb A₂ ont varié entre 2.2 à 3.3 % avec une moyenne de 2.5 % et un écart type de 0.8 %

Les résultats des différentes fractions d'Hb retrouvées dans le groupe des B thal homozygotes, sont regroupés dans le tableau XXXVI.

Les profils électrophorétiques sont représentés dans la figure 82.

**Tableau XXXVI : Résultats des différentes fractions d'Hb chez les βthalassémies
Homozygotes (n=4)**

Fraction de l'Hb (%)	Hb F	Hb A ₂	Hb A
Intervalle (%)	77.7 – 99.7	2.2 – 3.3	0 - 19
Moyenne (%)	82.9	2.5	11.6
Ecart-type (%)	1.5	0.8	2.2

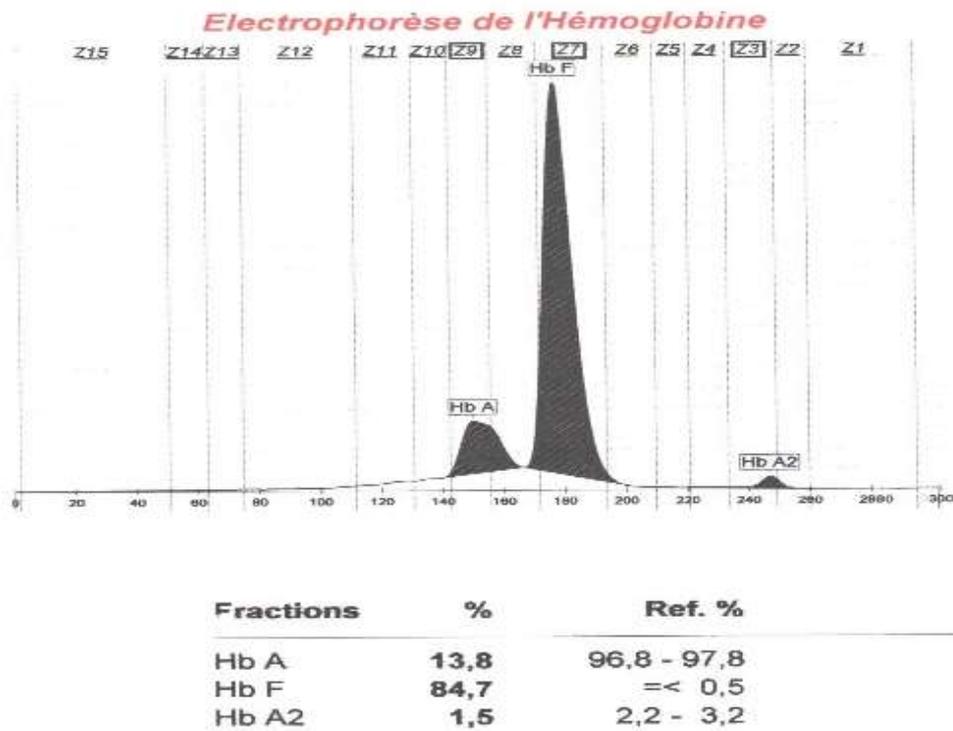


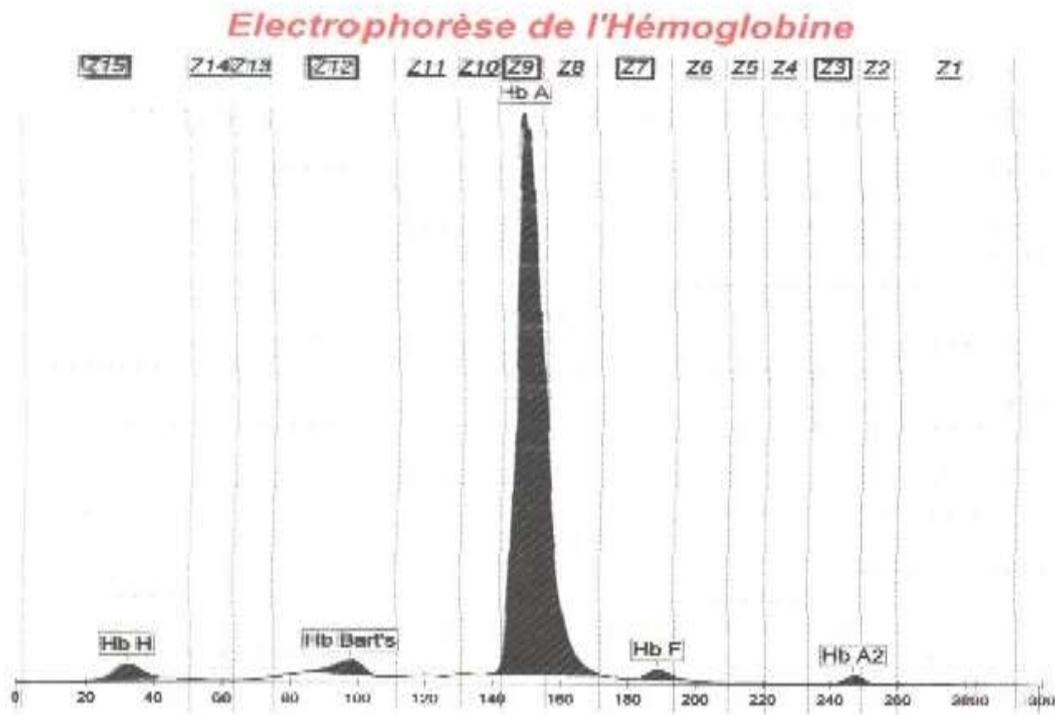
Figure 82 : Profil électrophorétique des β thalassémie homozygote ($\beta^+ \beta^0$ thalssémie)

• **L'Alpha thalassémie (n=1)**

C'est une fille âgée de 72 mois qui présente à l'électrophorèse de l'Hb :

- **Hb A: 92.4 %**,
- **Hb A2: 0.9 %**,
- **Hb F: 1.5 %**,
- **Hb H: 2.7 %**,
- **Hb Bart's : 2.5 %**

Le profil de l'électrophorèse de l'Hb obtenu chez cette patiente est représenté dans la figure 83.



Fractions	%	Ref. %
Hb H	2,7	
Hb Bart's	2,5	
Hb A	92,4	
Hb F	1,5	
Hb A2	0,9	

Figure 83 : Le profil électrophorétique de la fillette présentant l'alpha thalassémie.

❖ **Résultats du bilan biochimique.**

✓ **Résultats de la Ferritinémie :**

• **Groupe des β thal hétérozygotes. (n=63)**

Le taux de la ferritinémie était dans l'intervalle de la normale (15 – 80 ng/ml).

✓ Chez les 20 cas de sexe féminin, les valeurs ont varié entre 17 et 79 ng/ml, avec une moyenne de 47.5 ng/ml et écart type de 18.9ng/ml.

✓ Chez les 43 cas de sexe masculin, les valeurs ont varié entre 15 et 80 ng/ml, avec une moyenne de 67.5 ng/ml et écart type de 34.3 ng/ml.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau XXXVII.

Tableau XXXVII : Résultats de la ferritine chez les β thalassémie hétérozygote (n=63)

Cas de β – thalassémie hétérozygotes	Moyenne de ferritinémie (ng/ml)	[Intervalle]
Sexe féminin (n =20)	47.5+/- 18.9	17 - 79
Sexe masculin (n= 43)	67.5+/- 34.3	15 - 80

✓ *Bilan d'hémolyse.*

• **LDH :**

Chez les 63 cas β - thalassémies mineures, les valeurs ont oscillé entre 150 et 630UI/l, Avec une moyenne de 345UI/l et un écart type de 65 UI/l.

Un taux de LDH élevé a été observé chez 22/63 (35%) avec des valeurs allant de 450 à 630 UI/l. Tableau XXXVIII.

Tableau XXXVIII : Résultats des LDH chez les enfants β -thalassémiques hétérozygotes.

[Intervalle]	Nombre de cas	Pourcentage
150 – 274 UI/l	41	65
450 – 630 UI/l	22	35
Total	63	100

• *Bilirubine libre.*

Dans le groupe des β thalassémies mineures (n= 63), les valeurs de la BRB libre ont Varié entre 4 et 45 $\mu\text{mol/l}$. avec une moyenne 7.5 $\mu\text{mol/l}$ et un écart type de 6.2 $\mu\text{mol/l}$. 26/63 (41.3 %) ont présenté un taux de BRB élevé (> 6 $\mu\text{mol/l}$) avec des taux allant de 18 -45 $\mu\text{mol/l}$ et un taux de BRB moyen de 23 $\mu\text{mol/l}$

Tableau XXXIX : Valeurs de bilirubine libre chez les enfants béta thalassémie hétéro.

Valeurs de Bilirubine libre	Nombre de cas	Pourcentage	[Intervalle]
< 6 $\mu\text{mol/l}$	37	58.7	4 – 6 $\mu\text{mol/l}$
>6 $\mu\text{mol/l}$	26	41.3	18 – 45 $\mu\text{mol/l}$
Total	63	100	4- 45

Au total 26 patients avaient un bilan d'hémolyse positif, avec des taux de LDH et de BRB élevés chez 22 cas et BRB élevée, LDH normales chez 4 cas. (Tableau XL-a).

Tableau XL.a- : Résultats du bilan d'hémolyse chez les B thal hétérozygotes (n=63).

	LDH élevées + BRB élevée	LDH Nle +BRB élevée	LDH Nles + BRB Nle
Nombre	22	4	26
%	35	15.4	41.26

Dans le groupe des 11 cas anémiques la ferritine n'est pas basse car l'anémie est régénérative
Le tableau XL.b résume le taux hémoglobine, la ferritine ainsi que le bilirubine libre chez ce groupe.

Tableau XL.b- : Résultats de la ferritine, la bilirubine libre chez le groupe ayant une anémie des β thalassémie hétérozygote (n=11)

	Taux d'Hb (g/dl)	Ferritine (ng/ml)	Biturbine Libre (μ mol/l)	LDH (UI/l)
Intervalle	[9.1-11.2]	[36 – 70]	[2 -14]	[180 – 630]
Moyenne	9.8	40.5	6.5	322
Ecart-type	1.2	1.9	7	35

• **Groupe des β thal homozygotes. (n=4)**

Le taux de ferritine chez les β thalassémies homozygotes était dans l'intervalle normal donc de 15 – 80ng/ml.

Par contre la bilirubine libre était peu élevée chez les 04 cas dont les valeurs oscillent entre 19 – 45 μ mol/l, une moyenne de 27 μ mg/l.

Dans ce groupe le taux de LDH était élevé allant de 450 – 630 UI/l avec une moyenne de 540 UI/l.

- ***L' α thal (n=1).***

Pour cette fille de 72 mois, le bilan d'hémolyse était plus au moins perturbé avec une bilirubine libre élevée à 22 μ mol/l et une LDH à 470 UI/l.

Le taux de ferritine était dans l'intervalle normal (15 – 80) ng/ml.

4.2.3-Les Hémoglobinoses. (n=14)

Les hémoglobinoses représentent 16.4 % de l'ensemble des hémoglobinopathies (14 /85 cas) réparties comme suit :

- 12/14 (85.7 %) cas sont des variants C.
- 02/14 (14.3 %) cas sont des variants S.

4.2.3.1- Groupe des Hémoglobinoses C (n=12).

- **Répartition selon le phénotype.**

Les hémoglobinoses C observées dans notre étude sont réparties en :

10/12 (83.33 %) formes hétérozygotes (A/C)

2/12 (16.66 %) formes homozygotes C/C.

La répartition des hémoglobinoses selon le phénotype est représentée dans la figure 84.

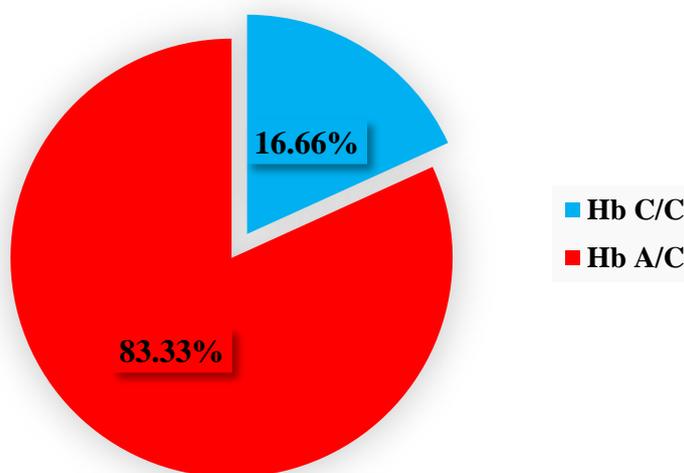


Figure 84 : Répartition des cas d'hémoglobinoses C selon le phénotype

- **Répartition selon l'âge.**

L'âge des sujets présentant une hémoglobinoase C au moment du diagnostic varie entre 8 et 96 mois, avec une moyenne de 66.2 mois.

La répartition des différents phénotypes d'hémoglobinoase C en fonction de l'âge est représentée dans la figure 85.

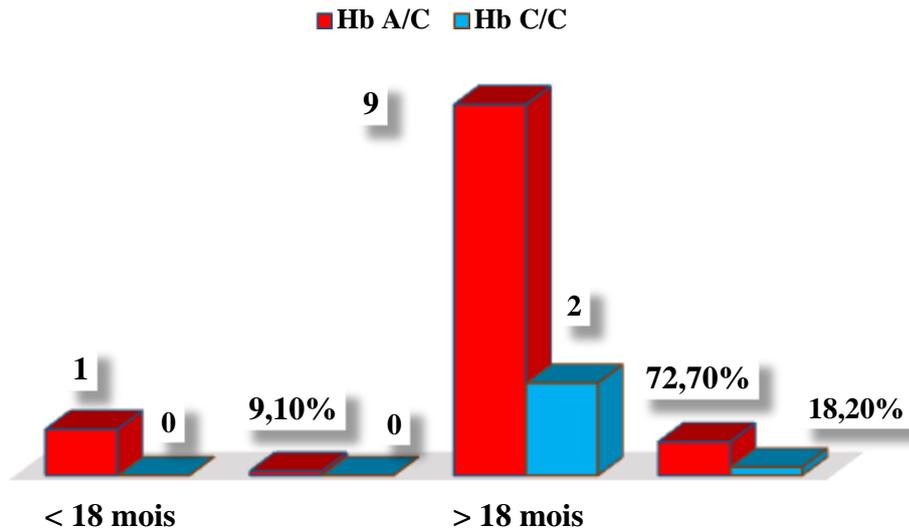


Figure 85 : Répartition des différents phénotypes d'hémoglobinoses C selon l'âge.

• Répartition selon le sexe

La répartition selon le sexe des hémoglobinoses C de l'échantillon montre une prédominance féminine : 6 filles et 5 garçons, réalisant un sex ratio de 0,83. Figure 86.

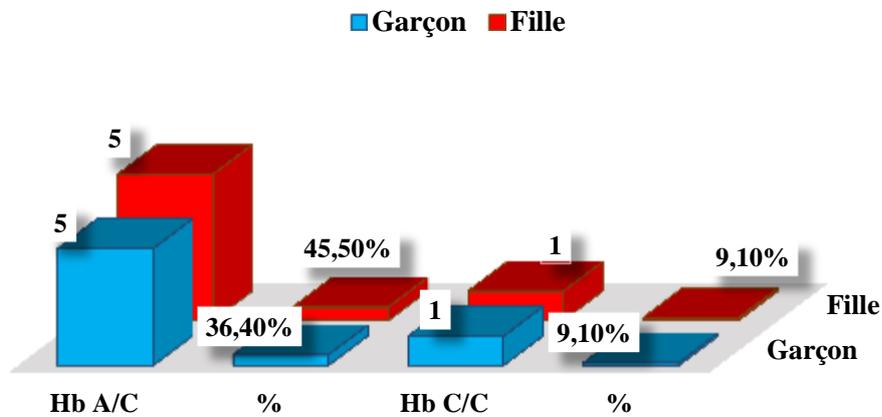


Figure 86 : Répartition des différents phénotypes d'hémoglobinoses C selon le sexe.

• Caractéristiques Clinico-biologiques.

➤ Clinique.

L'examen clinique chez ce groupe de patients était sans particularités.

➤ Hémogramme.

Les Résultats des paramètres hématologiques chez les sujets atteints d'hémoglobinoses C, colligés dans la présente étude sont regroupés dans le tableau XLI

- Le taux d'Hb observé chez les 11 cas d'hémoglobinosose C, varie de 7.8 à 13.1 g/dl avec une moyenne de 11.3 g/dl et un écart-type de 1.7 g/dl.

Le taux d'Hb est plus bas chez les sujets homozygotes C/C, moyenne de 10,2 g/dl, que celui observé chez les sujets hétérozygotes A/C pour lesquels la moyenne d'Hb est de 11, 3 g/dl.

Une anémie, de type microcytaire hypochrome est observée chez 6/11 cas : les 2 cas C/C et chez 4/10 (40 %) cas A/C :

- La microcytose observée chez les cas homozygotes C/C est plus importante que celle observée chez les hétérozygotes A/C, avec des VGM de 56 fl et 70.3fl respectivement.

- Les valeurs de la TGMH varient de 17.6 Pg à 23 Pg avec une TGMH moyenne de 19.7 Pg et un écart type de 3.2

- Des anomalies morphologiques des GR sont retrouvées au frottis sanguin chez tous les patients et sont représentées par une microcytose, une hypochromie et la présence de nombreuses cellules cibles chez les homozygotes.

Tableau XLI -a: Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinosose A/C

Groupes étiologique : Hb A/C (n=10)		
Paramètres	Intervalle	Moyenne
GR (T/l)	4.3 – 5.2	4.6
Hb (g/dl)	9.2 – 13.2	11.3
VGM (fl)	56 – 70.3	68.5
TCMH (Pg)	17.6 - 23	19.7
Plaquettes	270 - 423	345
RET (G/L)	43 - 182	95
Frottis sanguin	Cellules cibles Microcytose	

Tableau XLI -b : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinose C/C

Groupes étiologique : Hb C/C (n=2)		
Paramètres	Intervalle	Moyenne
GR (T/l)	4.42 – 4.78	4.6
Hb (g/dl)	9.1 – 11.2	10.2
VGM (fl)	53.9 – 69.1	61.5
TCMH (Pg)	20.1- 22.3	21.2
Plaquettes	232 - 285	258
RET (G/L)	230 – 360	295
Frottis sanguin	Nombreuses cellules cibles Microcytose	

➤ **Electrophorèse de l'Hb.**

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez les patients porteurs d'hémoglobinose C dans la présente étude souligne les points suivants :

☐ **Hb C :**

- Chez les homozygotes (C/C) le taux d'Hb C a varié entre 95.2 % et 100 %, avec une moyenne de 97,6 % et un écart-type de 2,4%.
- Chez les hétérozygotes (A/C) le taux a varié entre 46.4 et 56.8 %, avec une moyenne de 50.7 % et l'écart-type de 4.3 %.

☐ **Hb A2 :**

- Pour les hétérozygotes (A/C), les taux d'Hb A2 ont varié entre 2.1% et 3.2%, avec une moyenne de 1,8 % et un écart-type de 1.5 %.

✓ **Hb F :**

Présente uniquement chez un nourrisson âgé de 8 mois, de phénotype C/C, à un faible taux 0.9%. Elle est absente chez le groupe des hémoglobinoses C hétérozygotes.

✓ **Hb A :**

- Absence de l'Hb A chez les patients homozygotes(C/C).
- Pour les hétérozygotes (A/C), les taux d'Hb A ont varié entre 51.1 % et 68,5%, avec une

moyenne de 54.1 % et un écart-type de 3.5 %.

Les taux des différentes fractions d'Hb observées chez les 9 patients hétérozygotes A/C et les deux cas homozygotes C/C sont représentés dans le tableau XLII.

Tableau XLII : Variation du profil électrophorétique chez les Hémoglobinoses C.

Hb (%)	Moyenne +/- Ecart-type	[Intervalle]
Hémoglobinosse hétérozygote A/C (n=10)		
Hb C	45.7 +/- 4.3	[46 - 50]
Hb A ₂	1.8 +/- 1.5	[2.1- 3.2]
Hb A	46.1 +/- 3.5	(44 - 50)
Hb F	-	0.9
Hémoglobinosse C homozygote (n=2)		
Hb C	97.6 +/- 2.4	[95.2 - 100]
Hb A ₂	[1.6 +/- 1.4]	[0.2 - 3.1]
Hb A	0	0
Hb F	0.45	[0 - 0.9]

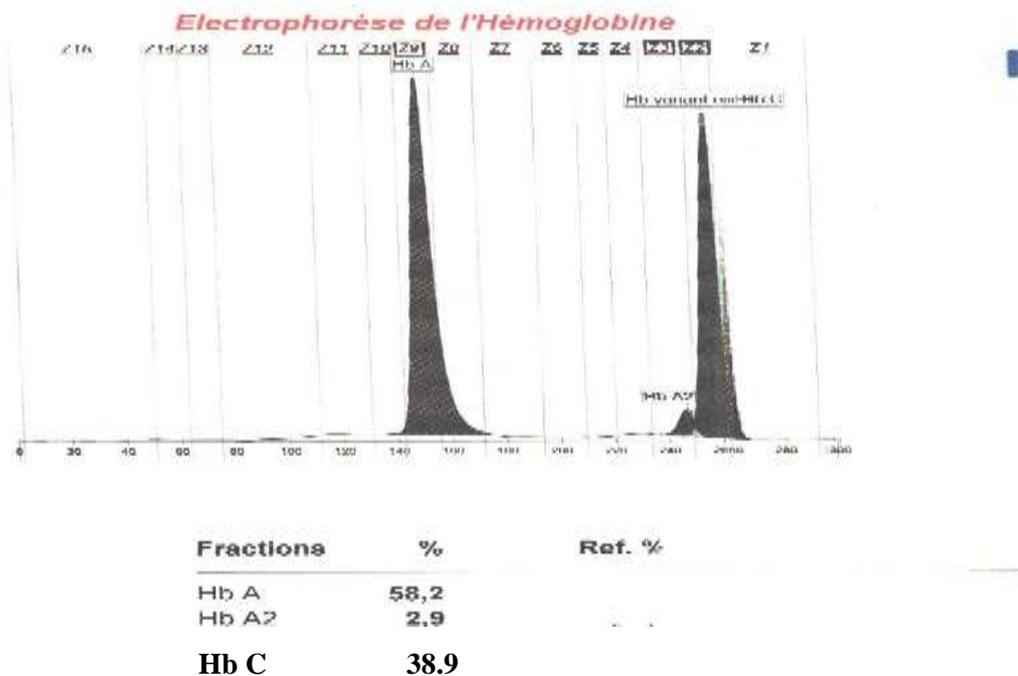


Figure 87 : Le profil électrophorétique de l'hémoglobine C hétérozygote.

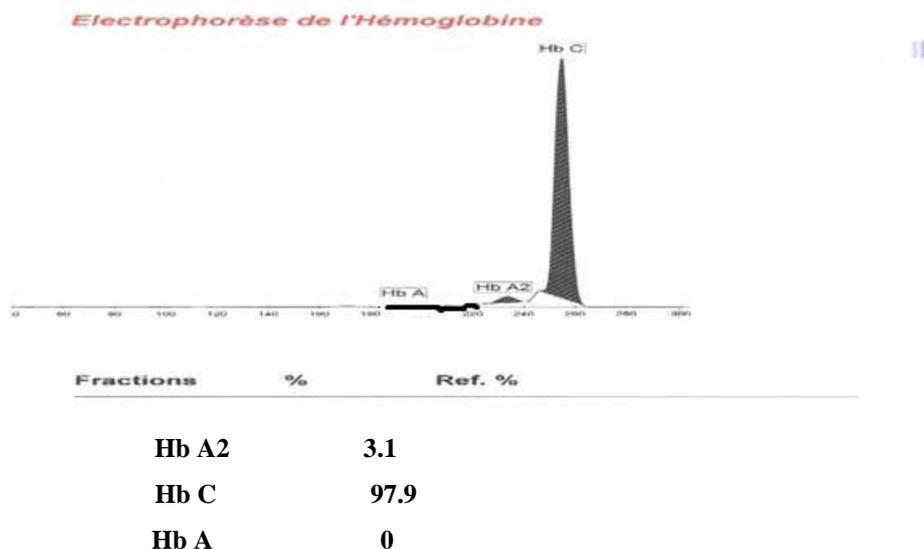


Figure 88 : Le profil électrophorétique de l'hémoglobine C homozygote.

• **Résultats du bilan biochimique.**

• **Ferritinémie :**

Ce paramètre a été étudié chez les 11 cas présentant une hémoglobine C, 2 de sexe féminin (16.6 %) et 9 de Sexe masculin (83.3%).

Les moyennes de concentration de la ferritine dans le sang des cas porteurs de variant C, en fonction du groupe phénotypique, sont reportées dans le tableau XLIII-a.

Tableau XLIII-a : Moyennes de ferritinémie chez les enfants atteints l'hémoglobine C.

	C/C(n= 2)	A/C (n=10)
[Intervalle] ng/ml	[16 - 46]	[16 – 46]
Moyenne	31	28.4
Ecart-Type	15	13.4

• **LDH :**

Les 11 enfants porteurs d'Hémoglobine C, ont tous bénéficié d'un dosage des LDH.

- Chez les cas homozygotes (n=2) les valeurs des LDH sont de 411 et 596 UI/l.

- Chez les cas hétérozygotes (n=9) les valeurs des LDH ont varié de 208 à 232 UI/l. Ces résultats sont regroupés dans le tableau XLIII-b.

Tableau XLIII-b : Moyennes des LDH chez les enfants atteints d'hémoglobinose C.

LDH (UI/l)	C/C(n= 2)	A/C (n=10)
[Intervalle]	[411 – 596]	[208 – 232]
Moyenne	503.5	220
Ecart -Type	52.2	12

Tableau XLVIII-c : Moyennes des BRB L chez les enfants atteints d'hémoglobinose C.

BRB L $\mu\text{mol/l}$	C/C(n= 2)	A/C (n=10)
[Intervalle]	[07–11]	[01–07]
Moyenne	9	3.6
Ecart -Type	1.6	3.5

4.2.3.2- Groupe des Hémoglobinoses S. (n=2)

- Répartition selon l'âge et le sexe.

Il s'agit d'un garçon et d'une fillette âgés, respectivement, de 36 mois et de 168 mois, au moment du diagnostic.

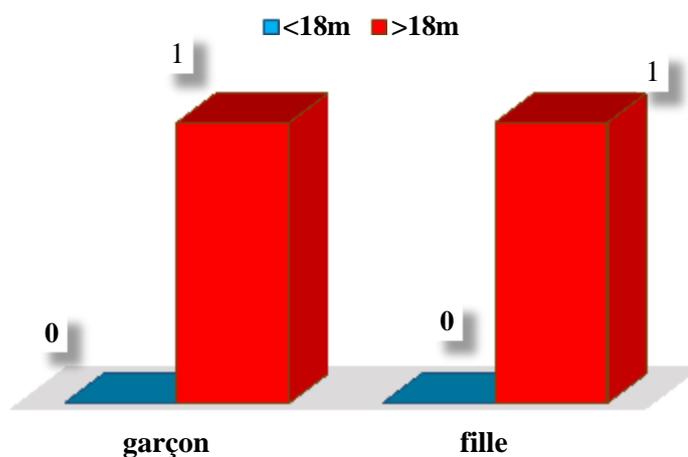


Figure 89 : Répartition des cas drépanocytaires selon l'âge et le sexe.

➤ **Caractéristiques Clinico-biologiques.**

L'interrogatoire et l'examen clinique des deux cas est sans particularité : absence de pâleur, d'ictère et de SPM.

• **Hémogramme.**

Nos 2 cas sont des hétérozygotes A/S, avec un hémogramme sans anomalies :

- Le taux d'Hb, les indices érythrocytaires, les numérations des globules Rouges, des leucocytes et des thrombocytes, s'inscrivent dans un intervalle normal.
- Le frottis sanguin révèle une anisopoïkilocytose chez les 02 enfants.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau XLIV.

Tableau XLIV : Résultats des paramètres hématologiques chez les cas d'hémoglobinose A/S

	Cas drépanocytaires hétérozygotes (A/S)	
		A/S (n=2)
[Intervalle] Moyenne Ecart –Type.	Hb (g/dl)	[11.9 ; 12.3] 12.1 0.2
	GR (T/I)	[4.27 ; 4.65] 4.5 0.23
	VGM (fl)	[76.5 ; 84.1] 80.3 4
	TCMH(Pg)	[26.1 ; 27] 26.5 0.45
	RET (G/L)	[42.7 ; 46.5] 44.6 3.9
	GB	[9 ; 12] 7 3.5
	Thrombocytes	[242 ; 265] 253 12
	Frottis sanguin	Anisopoïkilocytose

- **Electrophorèse de l'hémoglobine :**

L'exploration électrophorétique de l'Hb chez les patients porteurs du variant S dans la présente étude souligne les points suivants :

- **Hb S :**

-Chez les hétérozygotes (A/S) le taux a varié entre 37.8% et 39.2%, la moyenne a été de 38.5% avec un écart-type de 1,9%.

- **Hb A₂ :**

-Chez les hétérozygotes (A/S), les taux d'HbA₂ ont varié entre 2,3% et 3.2 %, avec une moyenne de 2.8 % avec un écart-type de 0,7%.

- **Hb F :**

-Absence de l'Hb F chez les hétérozygotes (A/S).

- **Hb A :**

Pour les hétérozygotes (A/S), les taux d'Hb A ont varié entre 61% et 66%, avec une moyenne de 63.5% et un écart-type de 2.3%.

Tableau XLV : Taux des différentes fractions d'Hb chez les Drépanocytaires hétérozygotes (A/S).

A/S (n=2)	
Hb S	[37.8 – 39.2]%
Hb F	0 %
Hb A₂	[2.3 – 3.2]%
Hb A	[61 – 66] %

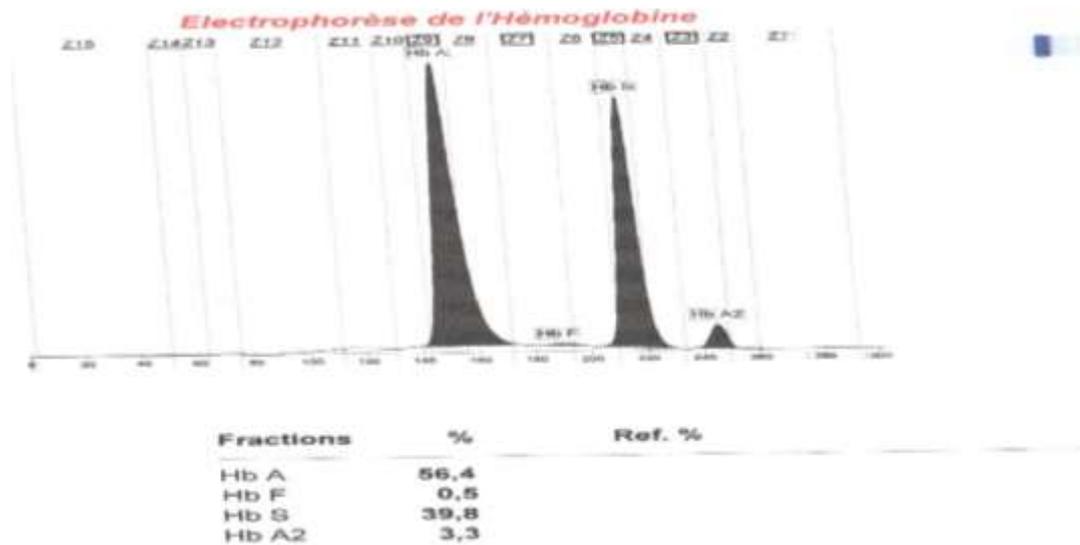


Figure 90 : Le tracé d'une hémoglobinose S hétérozygote (A/S).

• **Résultats du bilan biochimique.**

• **La Ferritinémie.**

Les moyennes de concentration en ferritine dans le sang chez nos deux enfants porteurs de variant S, sont détaillées dans le tableau XLVIII.

Tableau XLVI-a : Résultats de la ferritine chez cas de l' Hémoglobinose S

	Groupe étiologique
Taux de Ferritinémie (ng/ml)	A/S (n=2)
Fille	75
Garçon	82

• **Le Bilan d'hémolyse :**

Les LDH :

- Les valeurs de LDH retrouvées chez nos 2 cas hétérozygotes A/S sont de 196 et de 256 UI/l.

Tableau XLVI-b : Résultats du dosage des LDH chez les cas drépanocytaires.

	Groupe étiologique
	A/S (n=2)
Moyenne de LDH (UI/L)	226+/-30

La Bilirubine libre :

Le taux de bilirubine libre retrouvé chez nos 2 cas hétérozygotes A/S est de [1- 2] mg/l, moyenne de 1.5mg/l et un écart type de 0.5

Tableau XLVI-c : Résultats du dosage de la BRB chez les cas drépanocytaires

	Groupe étiologique
	A/S (n=2)
Moyenne de BRB L ($\mu\text{mol/l}$)	1.5 +/- 0.5

4.2.4- Groupe des composites.

Dans notre série, nous avons retrouvé 3 associations des anomalies de l'hémoglobine :

- 3cas présentaient un double hétérozygote A/S- β thal 3/85 (3.52%).

➤ Caractéristiques Clinico-biologiques.

Les enfants double hétérozygotes sont cliniquement malades avec :

- une pâleur cutanéomuqueuse chez les 3 cas,
- Un subictère associé à une Splénomégalie de type III chez 1 un cas sur les 03 S/ β thal.

➤ Hémogramme

Les double-hétérozygotes S- β thalassémies avaient une anémie +/- sévère, de type microcytaire hypochrome très régénérative, une anisopoïlocytose et des drépanocytes chez un des trois cas composites A/S- β thal. Le test de falciformation a été réalisé chez ces 03 cas double hétérozygote un seul cas revient positif mais le test de solubilité est plus sensible est plus fiable, il permet de distingué entre Hb S et Hb D n'a pas été réalisé. Les résultats de l'hémogramme sont regroupés dans le tableau XLVII.

Tableau XLVII : Résultats de l'hémogramme des cas composites.

Composite drépanocytaire βthalassémie	A/S – βhal (n=3)	
	Taux moyen des différents paramètres hématologiques	Hb (g/dl)
GR (T/I)		[3.4 – 4.2]
VGM (fl)		[63.7– 68.3]
TCMH(Pg)		[12.2 – 20.1]
	RET (G/L)	[156 – 275]
	GB (G/l)	[7 – 12.5]
	Thrombocytes (G/L)	[240 – 360]
	Frottis sanguin	Anisopoïkilocytose Cellules cibles Drépanocytes 1 cas

➤ *Electrophorèse de l'hémoglobine.*

Chez les doubles hétérozygotes (A/S – β thalassémie) :

- le taux l'Hb S a été de 56.5 - 90 %, avec une moyenne de 78.9 % et un écart type de 21.2%.
- Le taux d'Hb F est de 15 à 25 % avec une Moyenne de 17.3 % et un Ecart type 3.3%
- le taux d'HbA2 est de 3 - 4 %, avec une moyenne de 3.5 % et un écart-type de 0,6 %.
- le taux d'Hb A est de 0 – 24 %, avec une moyenne de 18.6 % et un écart-type de 3.5 %.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau XLVIII.

Tableau XLVIII : Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine chez cas Composites.

Hb (%)	A/S - βthal (n=3)
<u>Hb S</u> <i>[Intervalle]</i> <i>Moyenne</i> <i>Ecart-Type</i>	[56.5 - 90] 78.9 21.2
<u>Hb F</u> <i>[Intervalle]</i> <i>Moyenne</i> <i>Ecart-Type</i>	[15 - 25] 17.3 3.3
<u>Hb A₂</u> <i>[Intervalle]</i> <i>Moyenne</i> <i>Ecart-Type</i>	[3 - 4] 3.5 0.6
<u>Hb A</u> <i>[Intervalle]</i> <i>Moyenne</i> <i>Ecart-Type</i>	[0 - 24] 18.6 3.5

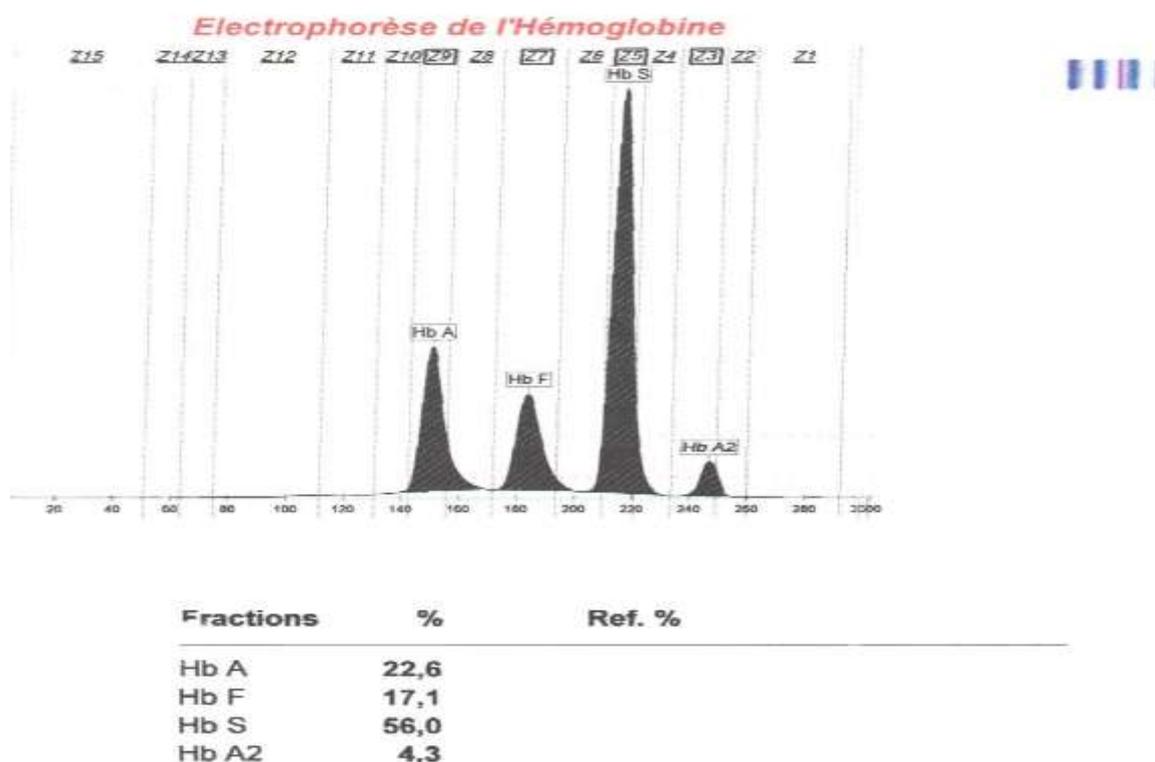


Figure 91 : Le tracé d'un composite A/S β^+ thalassémie.

● **Résultats du bilan biochimique.**

▪ **La Ferritinémie.**

Ce paramètre a été dosé chez 04 enfants présentant un double composite.

Les résultats sont détaillés dans le tableau XLIX.

▪ **Le Bilan d'hémolyse.**

- Le bilan d'hémolyse est perturbé chez les double hétérozygotes S/ β thal, avec des taux de LDH allant de 281 à 654, un taux moyen de 453 et un Ecart-type de 134 UI/l.

▪ **La BRB libre** est plus au moins perturbée chez le groupe des double hétérozygote S/ β thal avec des taux qui varient entre 1 et 9 mg/l, un taux moyen de 5.6 mg/l et un écart-type de 3.4mg/L.

Les résultats du bilan biochimique de chaque groupe génotypique sont détaillés dans le tableau L.

Tableau XLIX : Résultats du bilan biochimique des composites

Double hétérozygote	
A/S – β thalssémie	A/S – βthal (n=3)
<u>Ferritinémie (ng/ml)</u>	
<i>[Intervalle]</i>	[22 – 123]
<i>Moyenne</i>	56.6
<i>Ecart-Type.</i>	5.4
<u>LDH (UI/L)</u>	
<i>[Intervalle]</i>	281 – 654]
<i>Moyenne</i>	453
<i>Ecart-Type.</i>	134
BRB libre (μmg/l)	
<i>[Intervalle]</i>	
<i>Moyenne</i>	[01- 09]
<i>Ecart-Type.</i>	5.6
	3.4

4.2.5- Groupe ayant une augmentation isolée du taux d’Hb F (n : 37).

Au cours de notre étude, une augmentation isolée de l’Hb F a été observée chez 37 cas. (Figure 92). Il s’agit de 14 Nourrissons et 23 Enfants, âgés de 6 à 120 mois, 24 garçons et 13 fillettes.

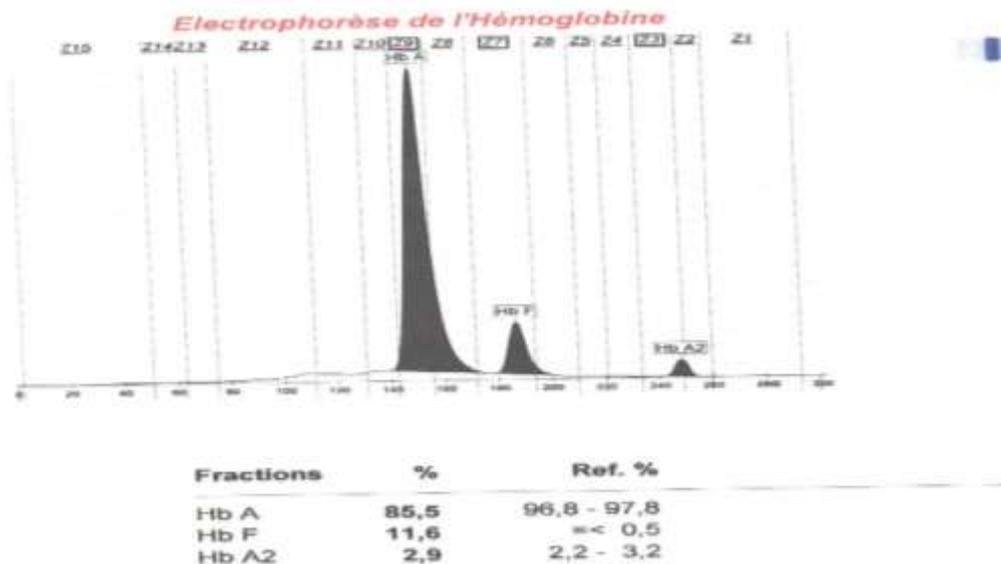


Figure 92 : Profil électrophorétique avec un taux d'Hb F augmenté.

Les taux d'Hb F retrouvés varient de 3.5 à 11.6 % avec une moyenne à 5.4% et un écart –type de 3.3 %.

Il s'agit d'augmentations modérées, Hb F 3.5 - 10% chez 36 cas, et d'augmentations importantes, HB F > 10%, chez un seul cas.

La répartition des taux d'Hb F dans ce groupe est représentée dans le tableau L -a.

Tableau L -a : Répartition du taux d'Hb F chez les 37 cas.

Hb F (%)	< 10%	≥10%	Total
Nbre	36	1	37
%	97.3	2.7	100

L'enquête familiale réalisée chez les parents a permis de classer ces cas en 22 formes congénitales et 15 formes acquises.

➤ **Les formes congénitales. (n=22).**

Ces formes ont été diagnostiquées grâce à l'enquête familiale qui a retrouvé des taux d'Hb F élevés chez :

- Le père uniquement dans 6 cas,
- La mère uniquement dans 10 cas,
- Les deux parents : 6 cas. (détails dans le chapitre enquête familiale).

▪ Répartition selon l'Age et le sexe.

Il s'agit de 7 Nourrissons et 15 Enfants, répartis en 11 filles et 11 garçons, ce qui réalise un sex ratio de (1)

La répartition selon l'âge et le sexe dans ce groupe est représentée dans le tableau L-b.

Tableau L-b : Répartition des cas présentant un taux d'Hb F augmentée (formes congénitales) selon l'âge et le sexe.

	Nourrissons		Enfants		Total
	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	
Effectif	2	5	9	6	22
%	28.5	71.4	60	40	100

▪ Résultats de l'examen clinique.

L'examen clinique des 22 cas est sans particularité : absence de pâleur, absence d'ictère et pas de splénomégalie.

▪ Résultats de l'hémogramme.

L'hémogramme réalisé chez ces 22 cas présentant un taux d'Hb F augmenté (formes congénitales) était dans la norme. Les résultats sont regroupés dans le tableau LI-c.

Tableau L- c : Résultats des hémogrammes des 22 cas ayant un taux d’Hb F augmenté

	22 Cas d’Hb F congénitale	
		(n=22)
[Intervalle] Moyenne Ecart –Type.	Hb (g/dl)	[11.5 – 13.6] 13.1 1.3
	GR (T/I)	[4.26 – 5.11] 4.5 1.1
	VGM (fl)	[76.5 - 84.1] 80.3 4
	TCMH(Pg)	[26.1 - 27.6] 26.8 0.75
	GB (G/L)	[9 - 12] 7 3.5
	Thrombocytes (G/L)	[242 - 265] 253 12

▪ *Résultats du bilan biochimique.*

Les taux de ferritine, de LDH et de BRB retrouvés dans ce groupe de patients sont normaux.

Les résultats sont regroupés dans le tableau L -d

Tableau L -d : Résultats du bilan biochimique des 22 cas présentant un taux d’Hb F augmenté

	Ferritine (ng/ml)	LDH (UI/l)	BRB (µmol/l)
[Intervalle]	[15 – 45]	[212-256]	[1 -4]
Moy	32	225	2.5
Ecart-Type	13	25	0.4

▪ Résultats de l'électrophorèse de l'Hb.

Dans ce groupe de patients :

- le taux d'Hb F varie de [3.8 – 11.6] %, avec un taux moyen de 5.4 et un écart-type de 3.3%.

Le taux d'Hb F était supérieur à 10% chez 01 patient.

- Le taux d'Hb A2 varie de [2.6 à 3.1] % avec une moyenne de 2.8 et un écart-type de 0.2

Un taux d'HbA2 est diminué (1.8) est observé chez 01cas, suggérant une $\delta\beta$ Thalassémie.

- Le taux d'Hb A varié de [79.1 à 92.6] %, Moyenne 85 et écart-type de 6.

Ces résultats sont regroupés dans le Tableau L-e.

Tableau L- e : Résultats des différentes fractions d'Hb dans les formes congénitales d'Hb F.

Hb (%)	[Intervalle]	Moyenne	Ecart-Type
Hb F	[3.8 – 11.6]	5.4	3.3
Hb A2 normale	[2.6 – 3.1]	2.8	0.2
Hb A2 < 2%	[1.8]	*****	*****
Hb A	[79.1- 92.6]	85	6

Au total, un profil trait $\delta\beta$ Thalassémie hétérozygote, associant une Hb F < 10%, une HbA2 < 2% et une Hb A Normale est retrouvé chez un seul (1) patient.

Pour les 21 autres cas, il s'agit de persistance Héréditaire de l'Hb F associant une Hb F \leq 10% (sauf chez un cas : Hb F=11.6% une HbA2 et Hb A Normales sans anomalies de l'hémogramme.

Ces enfants sont actuellement surveillés régulièrement par les pédiatres, et l'hémobiologiste.

➤ **Les formes acquises (n=15).**

Ces formes sont retrouvées dans 15 cas, pour lesquels l'enquête familiale est revenue négative avec un profil d'électrophorèse de l'Hb sans anomalies chez les 2 parents.

• Répartition selon l'Age et le sexe.

Il s'agit de 6 Nourrissons et 9 Enfants, répartis en 6 filles et 9 garçons, ce qui réalise un sex ratio de 1.5.

• Résultats de l'examen clinique.

L'examen clinique retrouve un contexte infectieux (fièvre chiffrée de 38 à 42 °C chez 15 cas, une pâleur cutanéomuqueuse chez 09 cas /15, une toux avec écoulement nasal, encombrement thoracique avec des râles sibilants en faveur d'une allergie saisonnière, ainsi que présences des diarrhées et vomissement chez 07 cas/15.

• Résultats de l'hémogramme.

L'hémogramme retrouve :

- une hyperleucocytose avec un taux de GB allant de 13.5 à 26 G/L,
- une Anémie chez 12 patients /15, microcytaire, hypochrome et arégénérative.
- Un taux de plaquettes varie de 342 à 465 G/L avec un taux de plaquettes Moyen de 353 G/L et un écart-type de 12G/L.
- Une thrombocytose est observée chez **07 /15 cas.**

Les résultats de l'hémogramme sont regroupés dans le tableau LI- a

Tableau LI –a : Résultats des hémogrammes des 15 cas ayant un taux d'Hb F augmenté acquise.

	15 Cas d'Hb F acquise	
		(n=15)
[Intervalle] Moyenne Ecart –Type.	Hb (g/dl)	[7.71 – 11.5] 10.5 1.4
	GR (T/I)	[4.26 – 5.11] 4.5 1.1
	VGM (fl)	[70.5 - 74.2] 72.3 2
	TCMH(Pg)	[19 – 25.9] 23.8 1.4
	GB (G/L)	[13.5 - 26] 16 3.5
	Thrombocytes (G/L)	[342 - 465] 353 12

▪ Résultats du bilan biochimique.

Les résultats du bilan biochimique chez ce groupe de patients sont regroupés dans le tableau LI- b.

Tableau LI-b : Résultats du bilan biochimique des 15 cas présentant un taux d'Hb F augmenté

	Ferritine	LDH	BRB
[Intervalle]	{ 14.8 – 78}	[240 – 305]	[2 – 4]
Moy	56	275	3
Ecart-Type	42	30	1

▪ Résultats de l'électrophorèse de l'Hb. : Dans ce groupe de patients :

- Le taux d'Hb F varie de 3.6 – 5.8 %, avec un taux moyen de 4.5% et un écart-type de 1.6 %.
- Le taux d'Hb A2 varie de 2.6 – 2.8%, avec une moyenne de 2.7% et un écart type de 0.1%
- Le taux d'Hb A varié de 91.2 – 93.2 %, Moyenne de 92.5 et un écart type de 1%.

Ces résultats sont regroupés dans les Tableaux LI-c

Tableau LI-c : Résultats des différentes fractions d'Hb dans les formes acquises d'Hb F.

Hb (%)	[Intervalle]	Moyenne	Ecart-Type
Hb F	[3.6 – 5.8]	4.5	1.6
Hb A2	[2.6 – 2.8]	2.7	0.1
Hb A	[91.2 – 93.2]	92.5	1

Dans ce groupe formé de 15 patients présentant un taux d'Hb F augmentée, diagnostiqués dans un contexte infectieux, allergique et parasitaire ;

Il s'agit d'enfants, dont l'âge varie entre 06 mois et 120 mois, présentant une :

- infection bactérienne chronique accompagnée d'une Neutrophilie importante,
- infection parasitaire à type d'oxyurose avec Eosinophilie,
- allergie avec basophilie associée ou non à une éosinophilie à l'hémogramme.

Ce sont des nourrissons et des enfants suivis régulièrement par le pédiatre infectiologue et microbiologiste du secteur sanitaire de proximité.

Dans ce groupe, une électrophorèse de l'Hb de contrôle a été réalisée 1 an après le traitement spécifique, et a objectivé la normalisation du taux d'Hb F chez ces enfants.

La répartition des cas d'Hb F augmentée, selon l'âge et l'origine congénitale ou acquise est représentée dans le tableau LI-d et la figure 93.

Tableau LI-d : Répartition des $\delta\beta$ thal, PHHF, Hb F acquise par tranche d'âge.

Age	06 -09 m	12 – 18m	20 – 36 m	48 – 120m	Total
$\delta\beta$ thal		*****	1	*****	
PHHF	4	6	4	7	22
Hb F acquise	2	2	3	8	15
Total	6	8	10	13	37

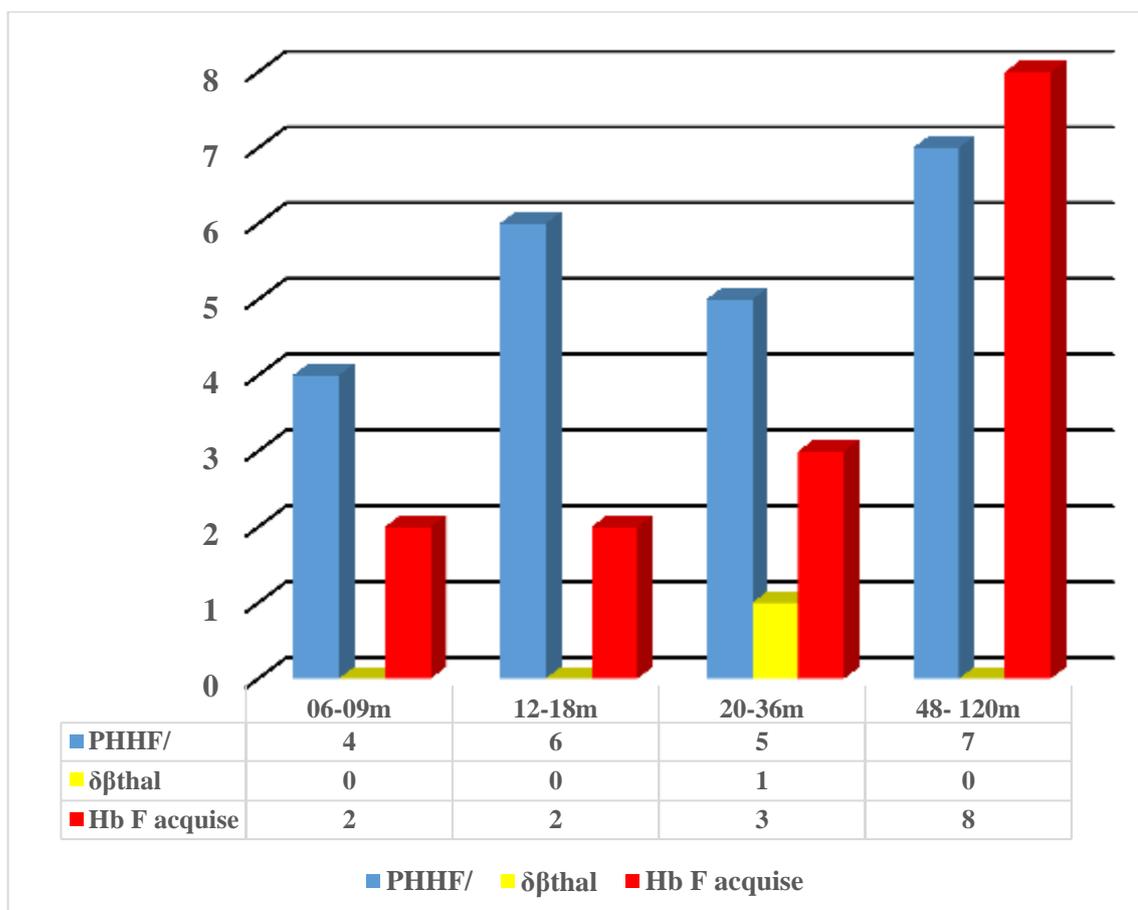


Figure 93 : Répartition de l'Hb F chez les enfants selon l'âge.

4. 2.6- Analyse des anémies et des microcytoses.

4.2.6.1- Analyse des anémies.

Dans notre échantillon, 224 cas d'anémie ont été observés 224/1000 soit 22.4%, réparties chez 83 nourrissons (8.3%) et 141 enfants (14.1%). Figure 94.

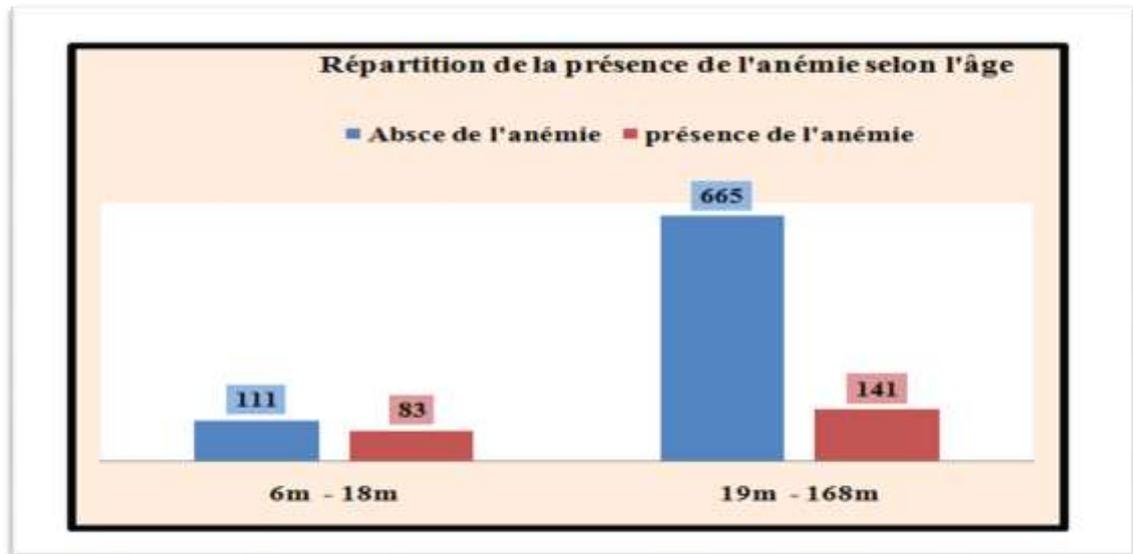


Fig. 94 : Répartition de l'anémie par tranche d'âge.

➤ Seuls 25 / 85 cas (32.9 %) d'hémoglobinopathies diagnostiquées se sont présentés avec une anémie :

- 11/63 β thal hétérozygotes,
- 4/4 cas β thal homozygotes
- l' α thal
- 6/ 11 cas d'hémoglobinoses C (2 C/C et 4 A/C),
- 3 cas double hétérozygotes : 3 cas AS β thal.

➤ En dehors des hémoglobinopathies, le dosage de la ferritine nous a permis de diagnostiquer 192 cas (83%) de carence martiale, avec dans 6 cas, une microcytose, une hypochromie sans anémie.

L'anémie ferriprive est donc retrouvée dans 186 cas soit 83% de l'ensemble des anémies.

Ces anémies ferriprives sont des anémies microcytaires hypochromes arégénératives avec un taux de ferritine effondré (<15ng/ml) voire nul et une Hb A₂ basse inférieure à 2 %.

➤ Les 13 cas (5.8 %) présentent une anémie microcytaire, arégénérative avec un bilan martial normal et un bilan inflammatoire perturbé à savoir : une vitesse de sédimentation accélérée à deux chiffres, le taux de fibrinogène augmenté et une CRP positive.

L'anémie est de type inflammatoire, évoluant dans un contexte infectieux ou allergique.

Il s'agit des 15 cas avec infection bactérienne, parasitaire ou une réaction inflammatoire allergique, accompagnés d'une neutrophilie, une éosinophilie et/ou une basophilie.

Ces résultats sont représentés dans les figures 95 et 96.

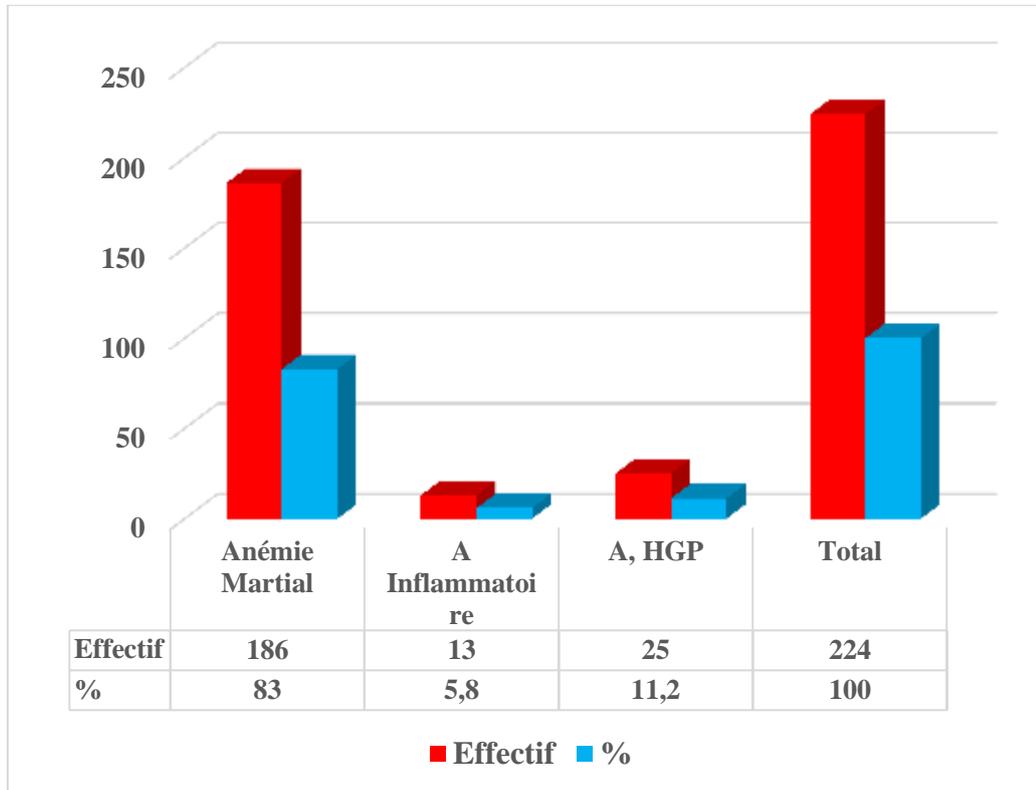


Figure 95 : Répartition des 224 cas anémies en fonction de l'étiologie dans notre série.

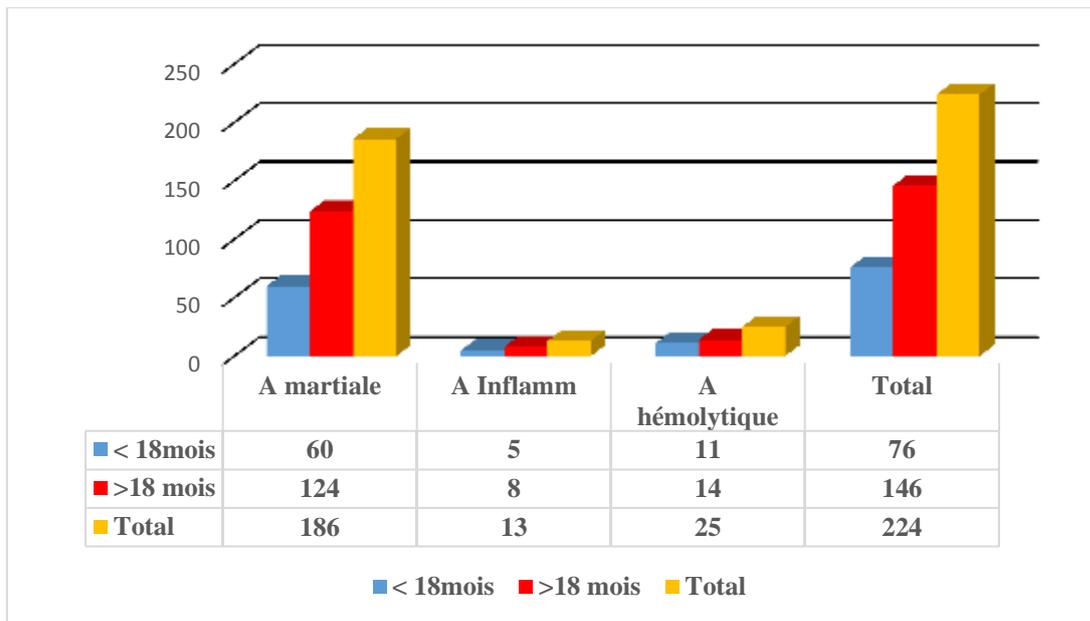


Figure 96 : Répartition des anémies selon l'âge, la fréquence et l'étiologie.

4.2.6.2- Analyse des microcytoses.

L'analyse de l'hémogramme de notre échantillon a mis en évidence 282 cas de microcytoses.

Il s'agit des 224 cas d'anémie microcytaires hypochromes discutées dans le chapitre 2.6.1, et de 58 cas de microcytose **sans anémie**, répartis comme suit :

- 52/63 cas de pseudopolyglobulie microcytaire du groupe des β thal hétérozygotes,
- 6/192 cas de carence martiale.

4.2.7–Résultats des enquêtes familiales.

L'enquête familiale a intéressé les familles, parents et fratrie, des 85 cas d'hémoglobinopathies dépistés dans notre échantillon et les 37 cas avec augmentation isolée de l'Hb F soit 122 familles au total.

Elle a consisté en la réalisation d'un hémogramme, d'une électrophorèse de l'Hb et d'un dosage de la ferritine plasmatique.

4.2.7.1- Résultats de l'enquête familiale des hémoglobinopathies.

Cette enquête a concerné 85 familles :

- ❖ 85 Pères,
- ❖ 83 mères (2 décédées),
- ❖ Fratrie 47 répartis-en :
 - 1^{er} enfant =17
 - 2^{èm} enfant = 14
 - 3^{èm} enfant = 11
 - 4^{èm} enfant = 5

Soit au total 215 personnes, pour lesquelles un hémogramme ainsi qu'une électrophorèse de l'Hb ont été réalisés.

➤ Groupe des β thal hétérozygotes : n=63.

- 63 pères et 63 mères de ce groupe ont été testés.

Le trait β thal a été retrouvé chez le père dans 37 familles et chez la mère dans 19 familles et chez les 2 parents dans 7 familles, prouvant ainsi l'origine congénitale de la maladie.

- 47 membres de la fratrie ont été testés dans ce groupe. Le trait β thal a été détecté chez 21/47 (44.7%) cas de la fratrie. Il s'agit du premier enfant dans 14/47 cas soit 29.8%. 26 /47 cas de la fratrie étaient indemnes. Tableau LII-a et LII-b.

**Tableau LII -a- : Résultats de l'Enquête familiale chez les parents
(Groupe des β thalassémies hétérozygotes).**

Trait β Thal	Pères seulement	Mères seulement	Pères et Mères	Total Pères	Total Mères
<i>Présent Nbre (%)</i>	37	19	7	44	26
<i>Absent Nbre(%)</i>	19	37	-	19	37

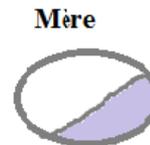
Tableau LII-b- : Résultats de l'Enquête familiale chez la fratrie
(Groupe des β thalassémies hétérozygotes).

Trait β Thal	E1 (17)	E2 (14)	E3 (11)	E4 (5)	Total
<i>Effectif</i>	14	3	2	2	21
<i>%</i>	29.8	6.4	4.25	4.25	44.7

F1 ; L'arbre généalogique d'une famille est illustré en figure 97.

Arbre généalogique N : 01

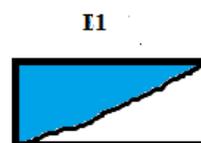
GR:5.1.106/mm³
Ht:132 g/dl
VGM:56 fl
TCMH: 25 Pg
LDH: 356 UI/ml
Ferritine: 125 ng/ml
BRB: 9 μ mol/l
Ht S: 41.3%
Ht A:56.2%
Ht A2: 2.5%



GR: 6.11.106/mm³
Hb:12.3 g/dl
VGM:62 fl
TCMH: 22 Pg
Ferritine: 96ng/ml
LDH: 255 UI/ml
BRB: 4 μ mo/l
Hb A2: 05 %
Hb A: 95%

Le gaeçon du dépistage

GR: 5.11.106/mm³
Ht : 95 g/dl
VGM: 56.3fl
TCMH: 18 Pg
Ferritine : 17 bg/ml
LDH: 288 UI/ml
Ht A2: 04 %
Ht A: 93 %
Ht F: 03%



GR:45.106/mm³
Hb :12g/dl
VGM:84 fl
TCMH: 26 Pg
Ferritine: 56ng/ml
LDH: 275 UI/ml
BRB: 5 μ mol/l
Hb S: 39 %
Hb A : 58%
Hb A2: 03 %



GR: 5.56.106/mm³
Hb :11.5 g/dl
VGM:64 fl
TCMH : 22 Pg
Ferritine: 28 ng/ml
LDH: 260 UI/ml
BRB: 2 μ mol/l
Hb A2:6.2 %
Hb A : 93.8 %

Figure 97 : Enquête familiale du garçon âgé de 24 mois présentant une bêta thalassémie mineure.

➤ **Groupe de β thal homozygotes. (n=4)**

L'enquête familiale a concerné 4 familles : 4 pères et 2 mères (2 mamans sont décédées) et 2 membres de la fratrie appartenant à 2 familles différentes, ont été testés soit 8 personnes au total.

Le trait β thal a été retrouvé, **à l'état hétérozygote**, chez toutes les personnes testées dans ce groupe :

- ❖ les deux parents dans 2 familles,
- ❖ les 2 pères vivants dans les deux autres familles,
- ❖ les 2 enfants de la fratrie.

Une consanguinité est retrouvée chez une famille, habitant El EULMA, ayant déjà perdu 2 garçons à l'âge de 20 ans, et qui compte deux filles malades. La maman était enceinte de son 5^{ème} enfant pendant le déroulement de l'étude.

Les résultats sont résumés dans le tableau LII- c.

Les arbres généalogiques de deux familles sont présentés en figure 98.

Tableau LII- c : Résultats de l'enquête familiale des β thalassémies Homozygotes.

Trait Thal	Pères (n=4)	Mères (n=2)	Fratrie (n=2)	Total
Présent	4	2	2	8
Absent	0	0	0	0
Total	4	2	2	8

F₂ : Absence de consanguinité : Béta thalassémie homozygote.

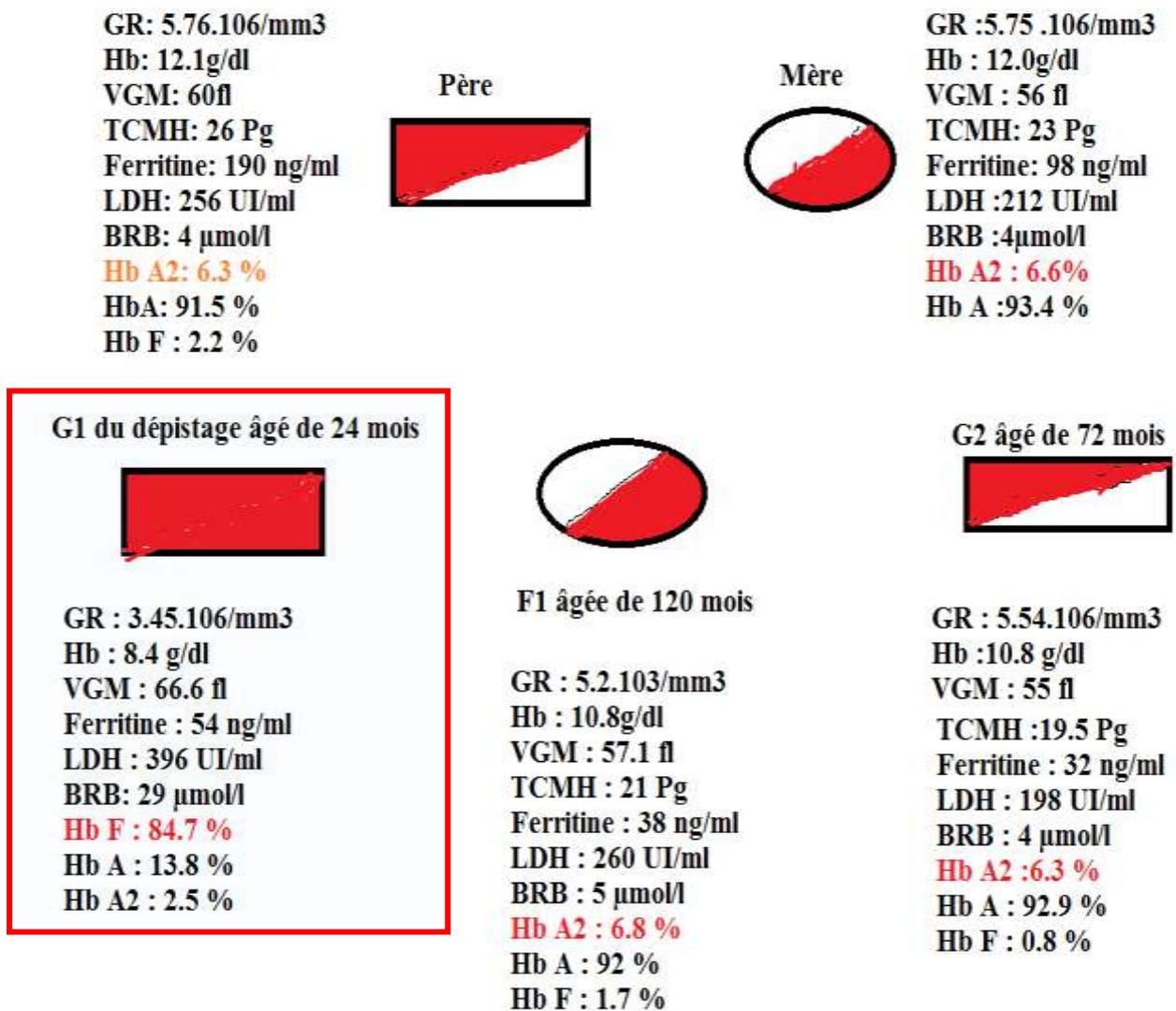


Figure 98 : Enquête familiale du garçon âgé de 24 mois présentant une béta thalassémie homozygote. (β^+/β^0 thalassémie)

➤ **L'alpha thalassémie (n=1).**

Aucune notion de consanguinité n'a été retrouvée dans cette famille. Les 2 parents ainsi que les 3 sœurs de la patiente ont été explorés, soit 5 personnes au total.

- Le trait thalassémique est retrouvé chez la mère et chez le père qui présentait tous deux une anémie microcytaire hypochrome régénérative avec un taux de ferritine normal et une HbA2 diminuée.
- Une anémie microcytaire hypochrome peu régénérative a été retrouvée chez 2 sœurs sur les 3 testées avec un taux de ferritine normale et une HbA2 basse.
- L'hémogramme ainsi que l'électrophorèse de l'Hb sont revenus normaux chez la 3^{ème} sœur

(Aînée de la fratrie). Les données de l'hémogramme et de l'électrophorèse de l'Hb retrouvées chez cette famille sont regroupées dans le tableau LIII.

Tableau LIII : Résultats de l'hémogramme et de l'électrophorèse de l'Hb dans la famille de l'Alpha thalassémie.

Enquête	Hb (g/dl)	GR (T/L)	VGM (fl)	TCMH (Pg)	Ferritine (ng/ml)	HbA ₂ (%)	Hb A (%)	Hb F (%)
Père	12.5	4.08	66	32	120	1.9	97.0	1.0
Mère	11.5	3.75	68	24	68	1.8	97.0	1.0
Sœur 1	10.5	3.25	57	20.0	56	1.7	97.7	0.0
Sœur 2	11.0	3.04	60	21.5	42	2.0	97.6	0.0
Sœur 3	13.5	4.45	79	30.3	88	2.5	97.6	0.0

L'arbre généalogique établi chez cette famille est représenté en figure 99.

Arbre généalogique N : 03

F3 : Absence de consanguinité : α thalassémie F1

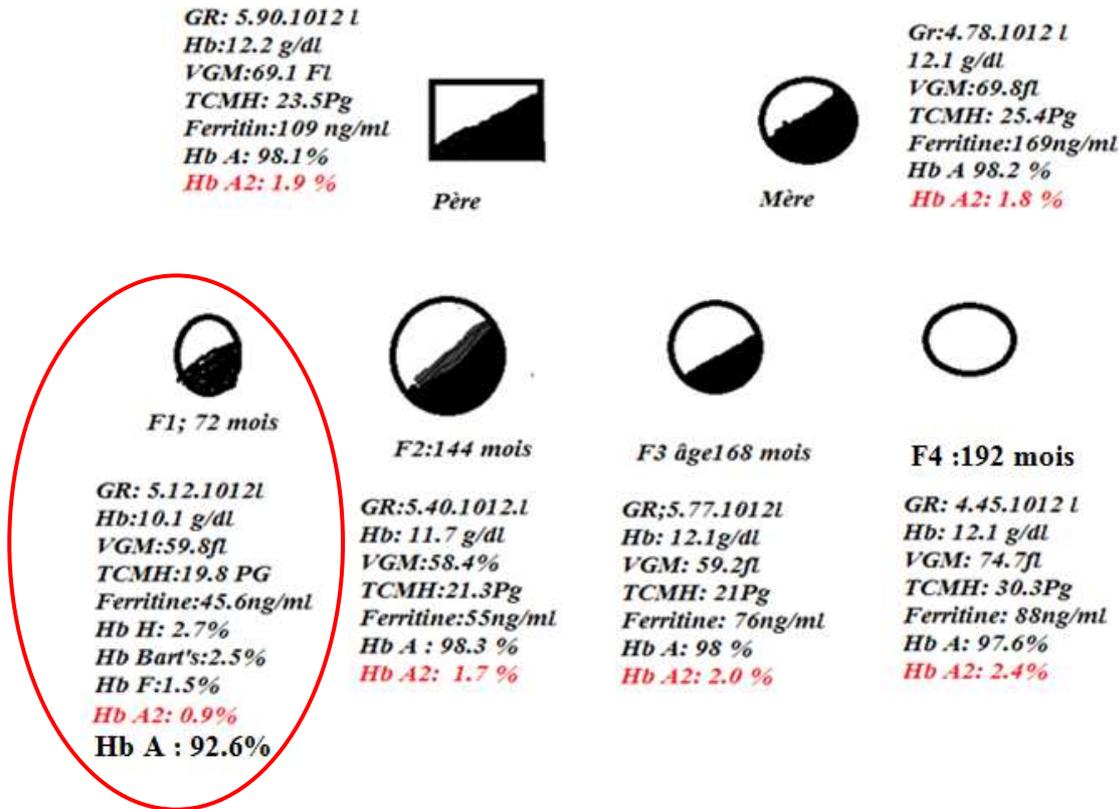


Figure 99 : Arbre généalogique famille Alpha Thalassémie.

Cas particulier.

Il s'agit d'une fille de 36 mois avec une pâleur cutanéomuqueuse, sans SPM.

L'hémogramme montrait une anémie microcytaire, hypochrome, peu régénérative avec une réserve en fer normale (31 ng/ml) et un bilan d'hémolyse à la limite de la normale.

Les parents de la fille ont été convoqués pour une enquête.

Seule l'électrophorèse de l'Hb réalisée chez la mère dans le cadre de l'enquête familiale, retrouvant une Hb Bart's = 29.9% associée à une HbA2 basse a permis de penser au diagnostic d'une α Thal probable chez la fillette le père était normale à l'hémogramme, le profil électrophorétique de même.

Les données de l'hémogramme et de l'électrophorèse de l'Hb retrouvées chez cette famille, sont regroupées dans le tableau LV.

Le profil électrophorétique de la mère est présenté en figure 100, l'arbre généalogique en figure 101.

Tableau LIV : Enquête familiale de l'Alpha thalassémies F2.

Enquête	Hb (g/dl)	GR (T/L)	VGM (fl)	TCMH (Pg)	Taux de rétic	HbA ₂ (%)	Hb A (%)	Hb F (%)	Hb Bart's (%)
Fille	10.5	5.22	60.5	20.1	114	2.5	96.4	1.1	-----
Père	14.5	4.75	98	32	40	2.6	94.0	0.0	-----
Mère	11.5	3.25	57	23.0	120	1.9	69.4	0.1	28.6

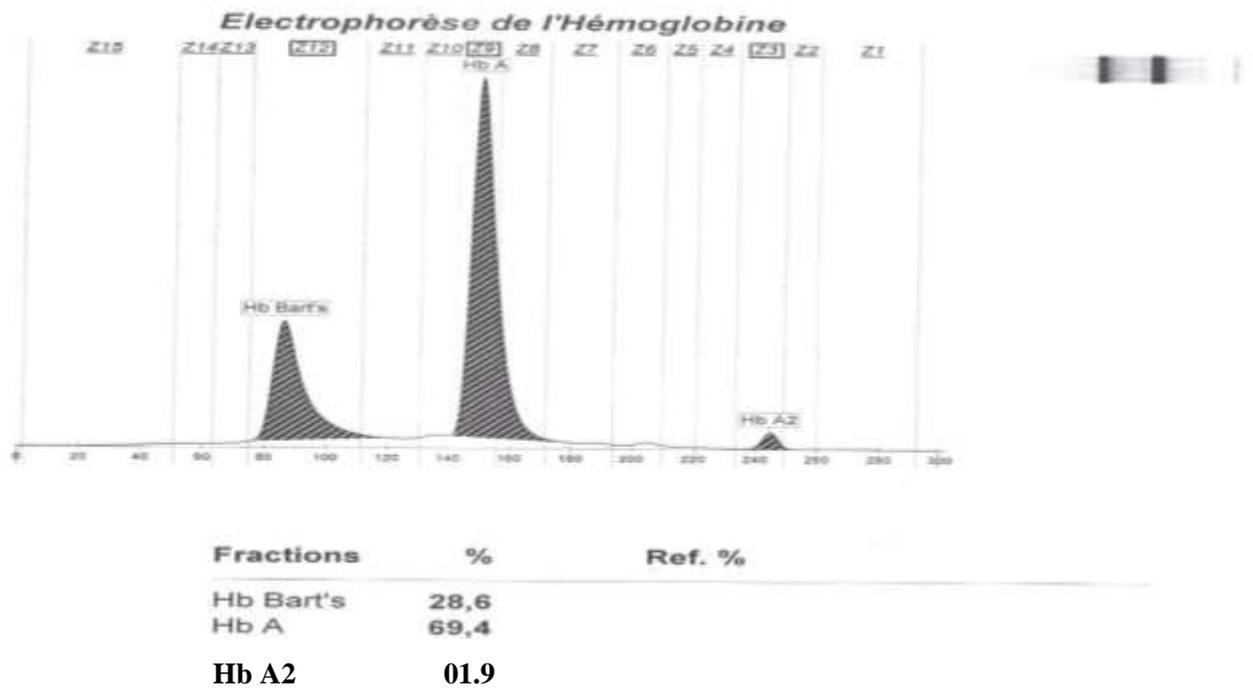


Figure 100 : Le profil électrophorétique d'une mère présentant l'Hb Bart's.

Arbre généalogique N : 04

F4 : Absence de consanguinité : α thalassémie F2 (Enquête familiale)

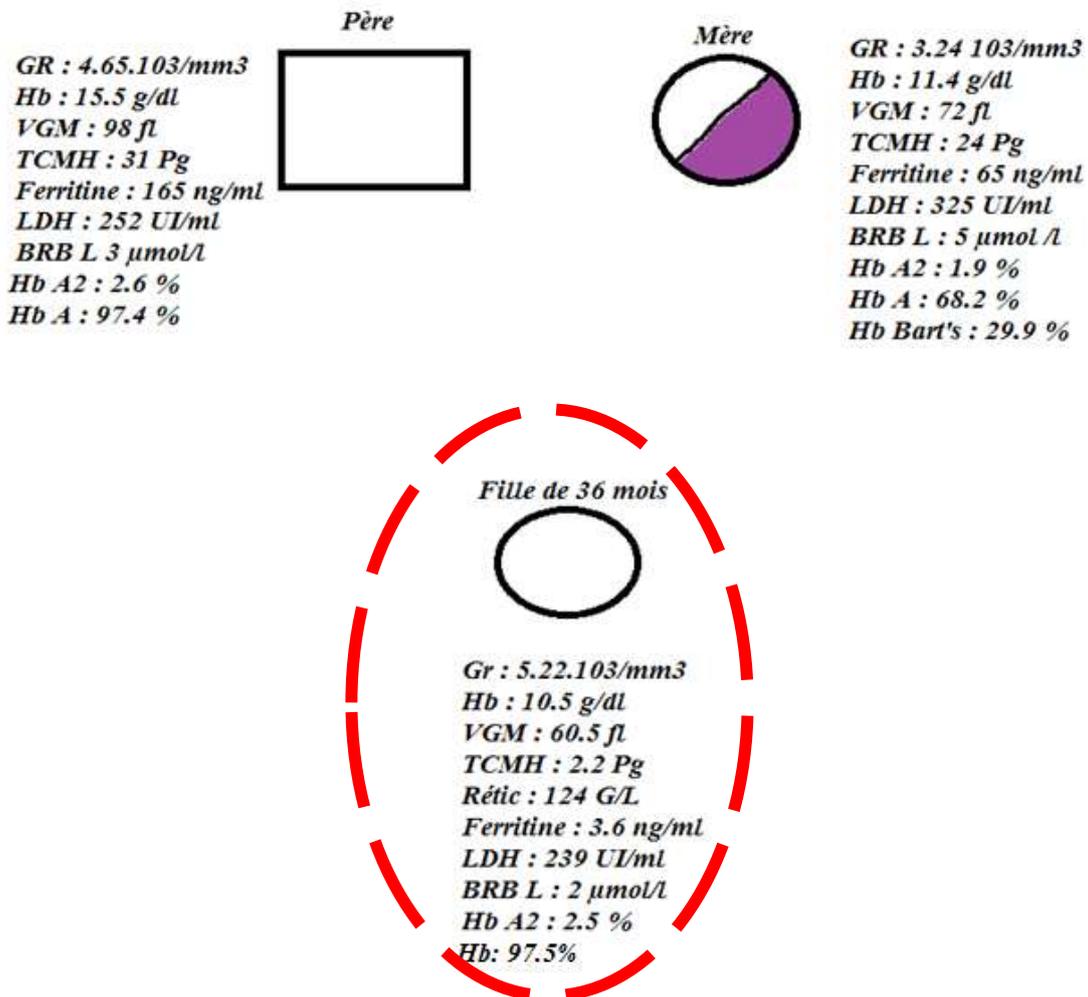


Figure 101 : Arbre généalogique de la fillette Alpha Thal probable.

➤ **Groupe des Hémoglobinoses C.**

Les 12 familles de ce groupe ont été testées : 12 pères, 12 mères et 7 enfants du groupe A/C.

Les enfants C/C sont des enfants uniques.

- Chez les homozygotes C/C, l'anomalie a été retrouvée à l'état hétérozygote chez les deux parents testés.
- Chez les hétérozygotes A/C, l'anomalie a été retrouvée chez la maman dans 4/10 cas, chez le papa dans 5/10 cas et chez les deux parents à la fois dans 1 cas. L'anomalie est retrouvée chez les 7 membres de la fratrie testés. L'arbre généalogique établi chez une famille d'un enfant A/C est présenté en figure 102, celui d'un enfant C/C est présenté en figure 103.

Arbre généalogique N : 05

F5 : Absence de consanguinité : Hémoglobinose hétérozygote A/C

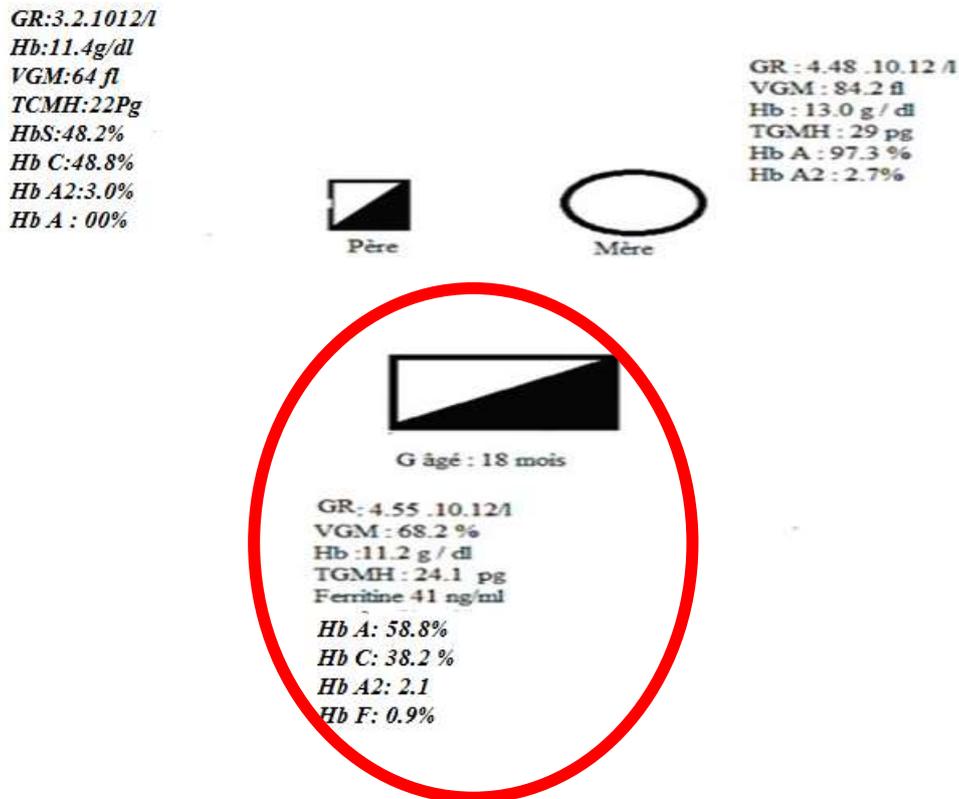


Figure 102 : Arbre généalogique établi après enquête familiale d'un enfant A/C.

Il s'agit d'un enfant âgé de 18 mois bien portant, bien coloré, absence de splénomégalie, pas d'ictère. Son hémogramme montre une anémie modérée (hémoglobine à 11.2 g/dl, microcytaire (68.2 fl), hypochrome (24.1 Pg), régénérative (145G/l), la ferritine à 41 ng/l et le bilan d'hémolyse perturbé. L'électrophorèse de l'hémoglobine retrouve une hémoglobine anormale :

Hb C = 38.2 %, Hb F = 0.9 %, Hb A2 = 2.1%, Hb A = 58.8 %,

L'enfant présentait une hémoglobinose hétérozygote C. L'enquête des parents montre que Le père présentait une anémie normocytaire normochrome avec une érythropénie, régénérative et frottis sanguin met en évidence ; une microcytose, des cellules, cibles, des schizocytes. Le bilan de l'hémolyse très perturbé et une ferritine normale. L'électrophorèse de l'hémoglobine retrouve deux hémoglobines anormales :

Hb S = 48.2 %, Hb C = 48.8 %, Hb A2 3.0 %, Hb A = 00 %.

Par contre la mère est idem, son hémogramme était normal et le profil électrophorétique

montre : Hb A = 97.3 %, Hb A2 = 2.7 %. On note l'absence de consanguinité chez cette famille.

Arbre généalogique N : 06

F6 : Présence de consanguinité : Hémoglobinoses homozygote C

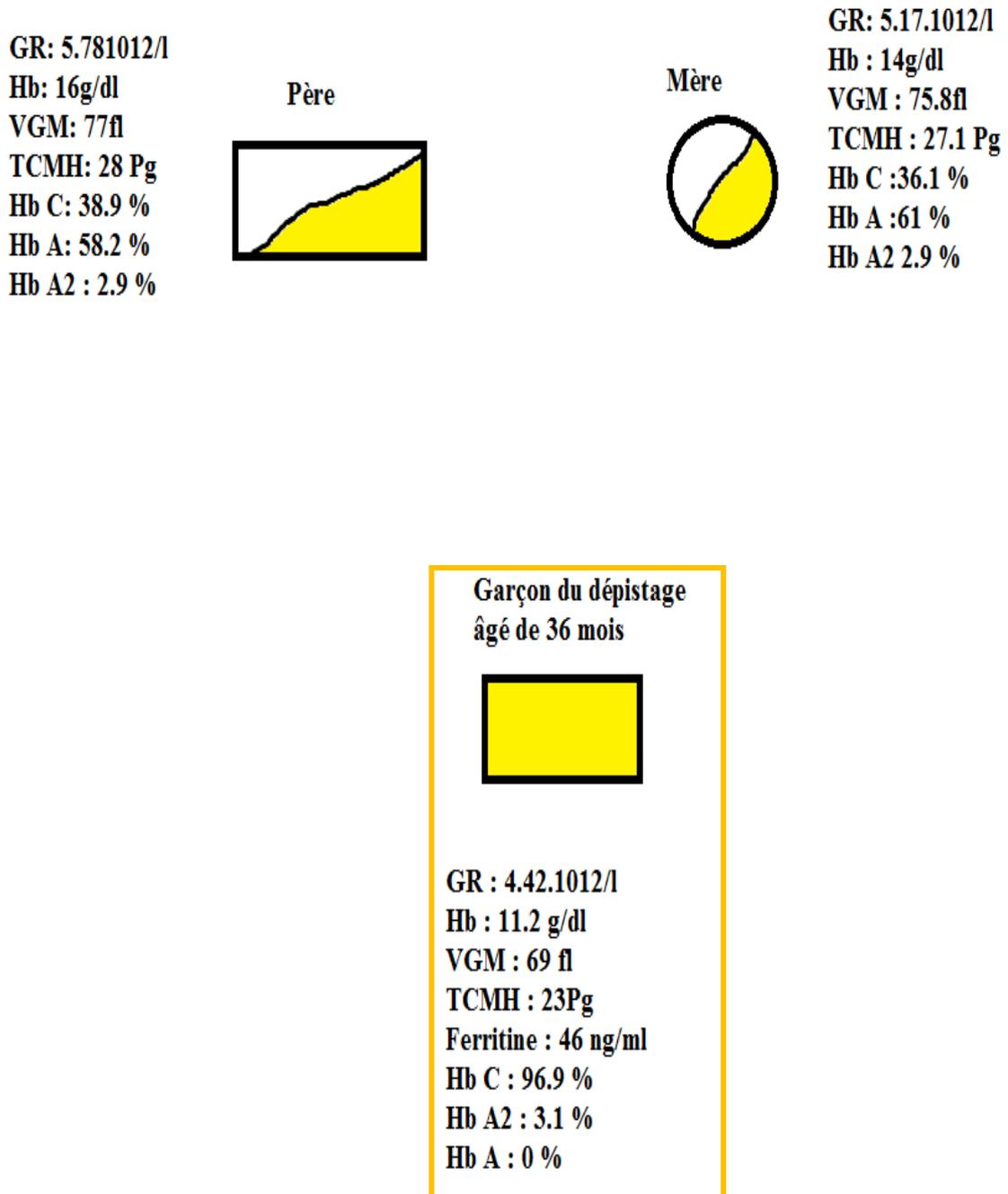


Figure 103 : Arbre généalogique dans la famille d'un enfant C/C.

Chez ce garçon, âgé de 36 mois, La biologie met en évidence une anémie modérée, régénérative, microcytaire, de nombreuses cellules cibles au frottis sanguin, un bilan martial normal et le bilan d'hémolyse perturbé légèrement.

Le profil électrophorétique montre :

Présence de l'Hb C = 96.9 %, - Hb A2 = 3.1 %, - Absence de l' Hb A =00%

*L'enquête familiale note la présence d'une consanguinité et les parents sont tous les deux porteurs d'une hémoglobinoase Hétérozygote C (A/C) : **Hb C = 36.9 % et 36.1 %**, avec un Hémogramme normal*

➤ **Groupe des Hémoglobinoses S : (n=2).**

7 personnes appartenant aux deux familles ont été testées dans ce groupe : 2 pères 2 mères et 3 enfants appartenant à la même famille.

➤ 1^{ère} famille :

- Le père est un double hétérozygote S/C,
- La mère : hémogramme et profil électrophorétique de l'Hb normal,
- les 3 autres enfants ;* Un garçon était indemne,
- *l'autre présentait une drépanocytose hétérozygote (A/S),
- *la fille, présentait une hémoglobinoase C hétérozygote (A/C).

L'arbre généalogique de cette famille est présenté en figure 104.

Arbre généalogique N : 07

F7 : Enquête familiale d'une fille âgée de 24 mois qui présentait une drépanocytose hétérozygote

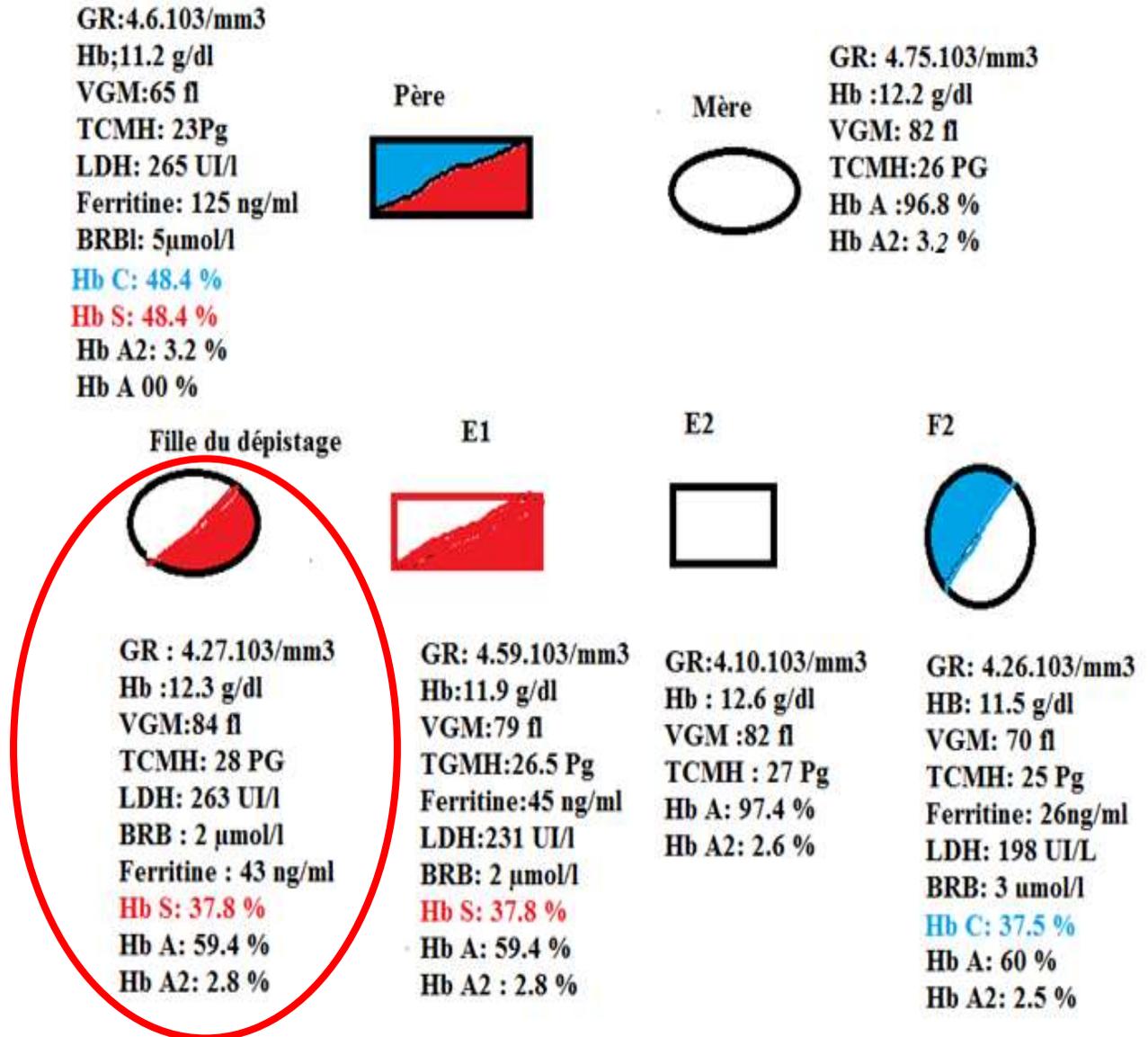


Figure 104 : Arbre généalogique dans la famille d'une enfant A/S (1^{ère} famille)

- 2^{ème} famille : cette famille ne compte pas d'autres enfants en dehors de celui dépisté lors de la présente étude.
- ❖ Le père est un double hétérozygote S/C, il était transfusé il y a plus de 40 jours d'où la présence de l'Hb A sur son profil à un taux de l'Hb A= 3.6%.
- ❖ 1 enfant présentait une S hétérozygote (A/S).

Arbre généalogique N : 08

F8 : Enquête familiale où le père présentait une double hétérozygotie SC

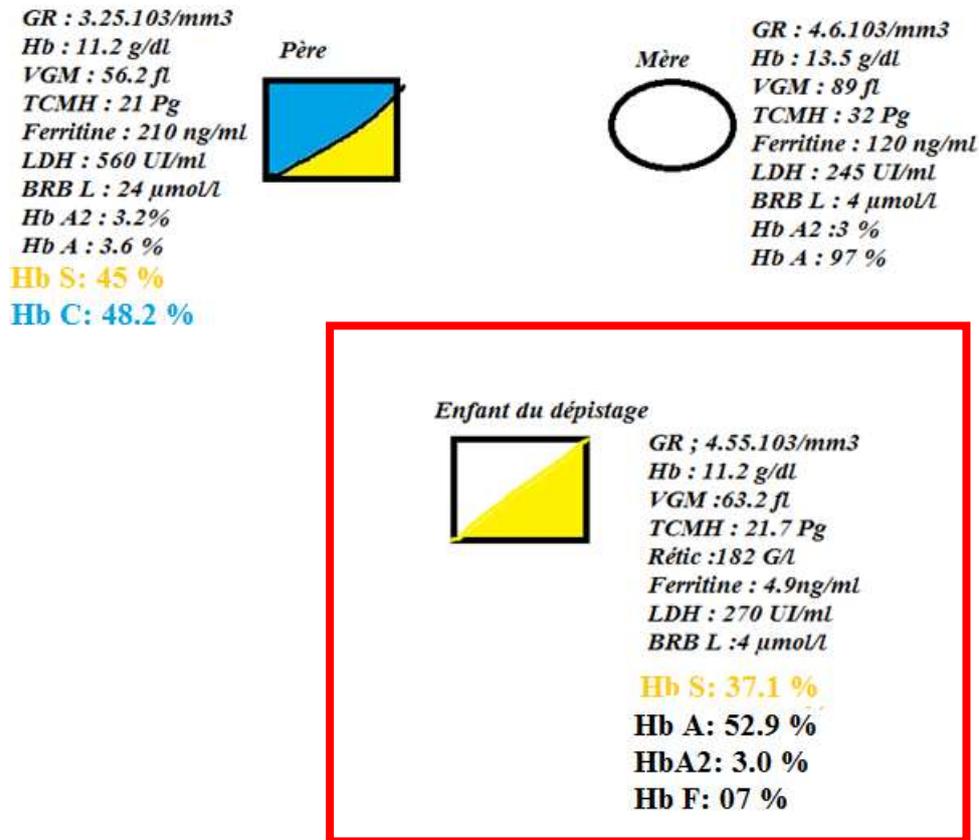


Figure 105 : Arbre généalogique dans la famille d'un enfant A/S (2^{ème} famille).

- Père transfusé il y a 45 jours

▪ Groupe des composites. (n=3)

Dans ce groupe, l'enquête a intéressé les 3 familles : 3 pères, 3 mères et un enfant du dépistage.

• Doubles hétérozygotes S/B thal. (n=3).

- **Les pères** : les 03 pères ont transmis le gène pathologique de β thalassémie mineure à leurs enfants, ils présentaient à l'hémogramme une pseudopolyglobulie microcytaire sans anémie. L'électrophorèse de l'Hb chez les pères montrait un taux d'Hb A₂ variant entre 3.6 à 5.6 % avec un taux moyen de 4.46%.

❖ **Mères** : les 03 mères étaient porteuses du gène pathologique de la drépanocytose.

❖ **Fratrie** : les 03 couples n'avaient pas d'autres enfants en dehors de l'enfant dépisté au cours de notre travail. La figure 106 représente un exemple d'arbre généalogique établi chez

la famille d'un enfant double hétérozygote S/β thalassémie.

Le test de falciformation était positif chez un seul cas mais le test de solubilité n'a pas été réalisé malgré sa fiabilité.

Arbre généalogique N : 10

F10 : Enquête familiale de l'enfant âgé de 18 mois présentant la double hétérozygotie A/S – Béta thalassémie

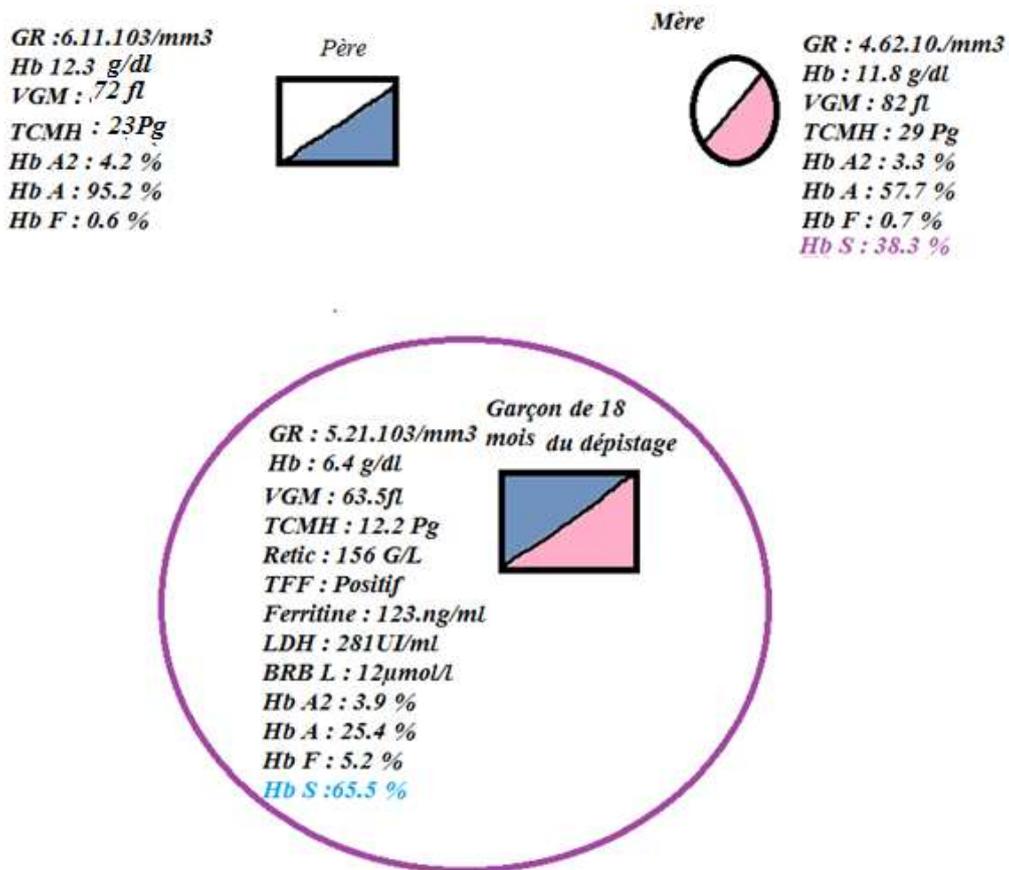


Figure 106 : Arbre généalogique dans la famille d'un garçon double hétérozygote S/β Thal.

➤ **Groupe des Hb F élevées. (n=37).**

Dans ce groupe, nous avons testé les familles (parents (37 pères, 37 mères) et les 27 membres de la fratrie des 37 enfants avec Hb F élevée.

Un taux d' Hb F élevé a été retrouvé chez 22 cas. Il s'agit :

- ❖ Du père dans 6 familles,
- ❖ De la mère dans 10 familles,

❖ Des deux parents (le père et la mère) dans 6 familles.

Chez la fratrie, 6 cas d'Hb F augmentée ont été dépistés sur les 27 enfants testés.

Ces résultats sont regroupés dans les tableaux LV-a et LV-b.

Tableau LV- a : Résultats de l'enquête familiale chez les parents des 37 familles

		Hb F	Pères seulement	Mères seulement	Pères et mères	Total
<i>Nombre de familles (%)</i>	<i>Hb F augmentée</i>		6 (16.2)	10 (27)	6 (4.25)	22 (59.4)
	<i>Hb F Normales</i>		-	-	-	15 (40.5)

Tableau LV-b : Résultats de l'enquête familiale dans la fratrie des 22 cas d'Hb F congénitale

Enquête	E1	E2	E3	E4	Total
<i>Hb F élevée</i>	4	0	1	1	6
<i>Hb F Normale</i>	7	9	4	1	21
<i>Total</i>	11	9	5	2	27

Les résultats de l'hémogramme et de l'électrophorèse de l'Hb chez les 22 cas familiaux avec une Hb F élevée sont regroupés dans le tableau LVI.

L'arbre généalogique établi chez une famille de ce groupe est illustré dans la figure 109

Tableau LVI : Les résultats de la NFS et de l'électrophorèse de l'Hb des 22 familles.

Enquête	Hb (g/dl) Moyenne	GR (T/L)	VGM (fl)	TCMH (Pg)	HbA ₂ (%)	Hb A (%)	Hb F (%)
Pères (n=6)	14.5	5.25	86	32	3.0	93	4.0
Mères (n=10)	12.1	3.25	79	30	2.6	93	4.4
Père + mère (n=6)	13.5	4.26	83	31	2.8	93	4.2
Fratrie (n=6)	11.5	4.32	75	27	2.5	91	6.5

Arbre généalogique N : 11

F11 : Enquête familiale de la fille âgée de 72 mois présentant une persistance de l'Hb F

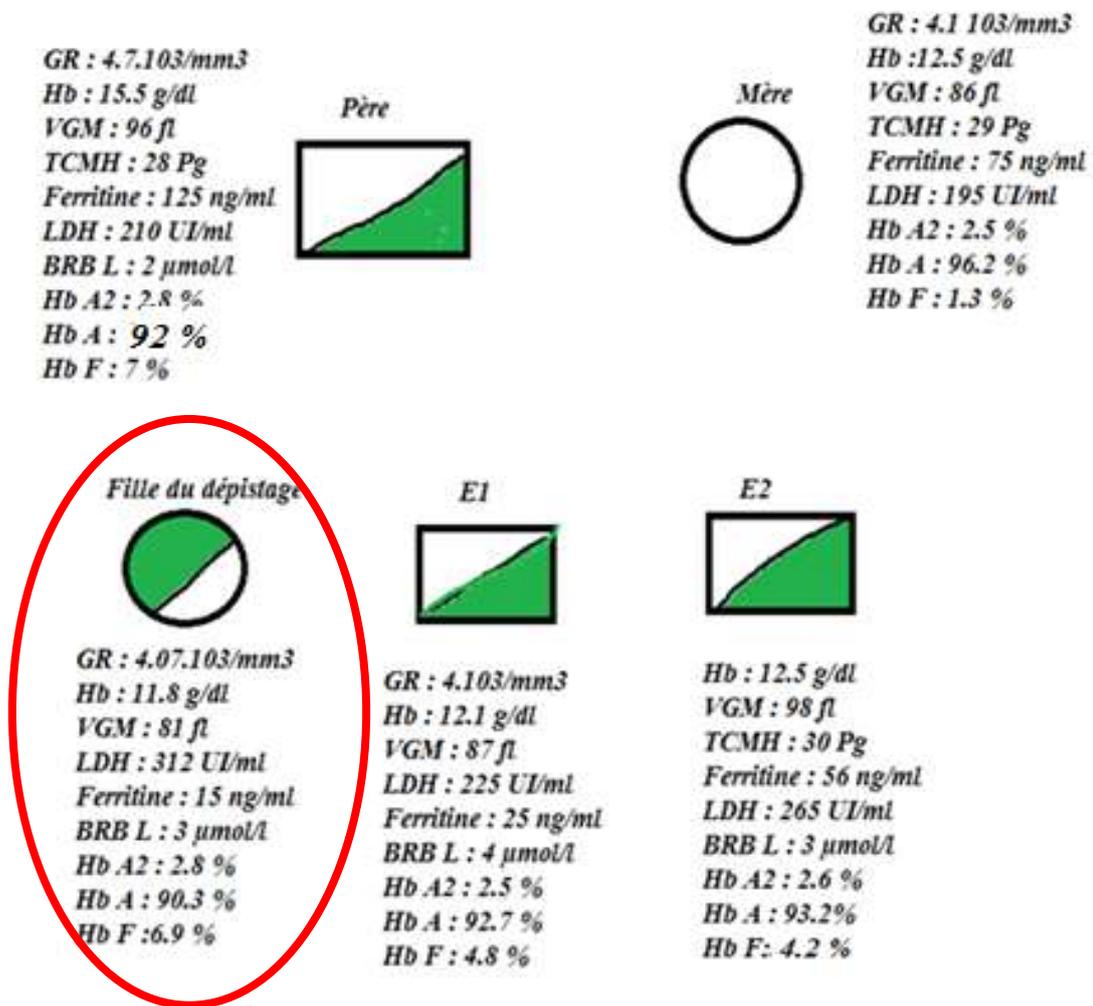


Figure 107 : Arbre généalogique dans une famille avec Hb F élevée.

Au total, les enquêtes familiales réalisées dans notre étude ont intéressé 331 personnes, appartenant aux 122 familles dépistées :

- ❖ 122 pères
- ❖ 120 mères
- ❖ 89 membres de fratrie.

Une anomalie de l'Hb a été retrouvée chez 171/331 (51.6%), soit la moitié des personnes testées :

- ❖ 75/122 (61.5%) pères,
- ❖ 56/120 (46.7%) mères,
- ❖ 40/89(45%) membres de la fratrie testés.

Les détails de cette enquête ainsi que les résultats sont regroupés dans le tableau LVII et la figure 108.

Tableau LVII : Résultats de l'enquête familiale.

		Pères	Mères	Fratrerie	Total
β Thal hétérozygote (n=63)	Testés	63	63	47	173
	Positifs	37 (58.73%)	26 (41.3%)	21 (44.7%)	91 (52.6%)
β Thal Homozygote (n=4)	Testés	4	2	2	8
	Positifs	4 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	8 (100%)
α Thal hétérozygote	Testés	1	1	3	5
	positifs	1 (100%)	1(100%)	2 (66.7%)	4 (80%)
C/C	Testés	2	2	0	4
	Positifs	2 (100%)	2 (100%)	0	4 (100%)
A/C	Testés	10	10	7	27
	Positifs	6 (66.7%)	5 (55.5%)	7 (100%)	18 (72%)
Hbose S (n=2)	Testés	2	2	3	7
	Positifs	2 (100%)	0	2 (66.7%)	4 (57%)
S/β Thal (n=3)	Testés	3	3	0	6
	Positifs	3 (100%) [Trait thalassémique]	3 (100%) [Trait drépanocytaire]	0	6 (100%)
Hb F élevée. (n =37))	Testés	37	37	27	101
	Positifs	12 (32.4%)	16(43.2%)	6 (22.2%)	34 (33.6%)
Total	Testés	122	120	89	331
	Positifs	75	56	40	171

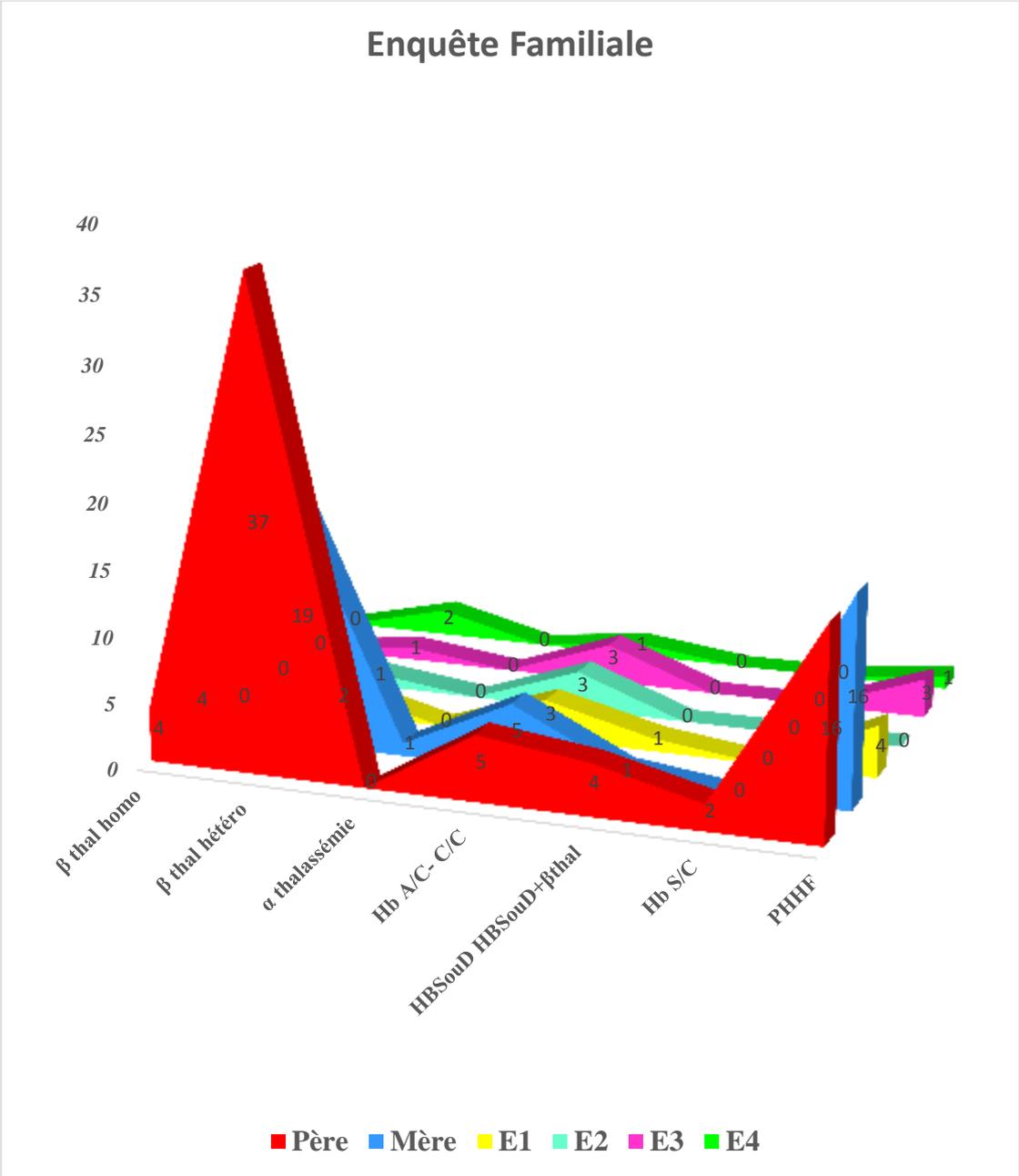


Figure 108 : Résultats de l'enquête familiale.

4.2.8-Le conseil génétique chez les familles hémoglobinopathies ayant eu une enquête familiale positive.

- Nous avons invité les parents des enfants dépistés à une réunion au laboratoire central du CHU de Sétif, dans la salle de réunion pour que la discussion soit confidentielle et afin de permettre aux parents de poser les questions relatives à la maladie de leurs enfants.

- Les résultats sont remis aux familles ; les cas présentant une hémoglobinopathie grave ou non restaient dans la salle pour l'information des parents de la maladie de leurs enfants et de leur rôle dans la transmission de l'anomalie génétique.

- J'ai essayé de leur expliquer que cette maladie pouvait être éradiquée de leurs familles par :
 - L'arrêt des mariages consanguins car il aggrave la situation.

 - La pratique du bilan prénuptial qui comprend une électrophorèse d'hémoglobine au minimum : Si un des deux conjoints est porteur d'un trait thalassémique ou drépanocytaire, obligatoirement l'autre doit être sain pour diluer cette pathologie et même la faire disparaître de la famille.

 - Ces réunions ont abouti à la création d'un bureau fixe, avec des réunions régulières, afin d'encourager les consultations prénuptiales pour informer les jeunes couples avant leurs mariages et éviter la naissance d'enfants malades, notamment les formes homozygotes.

CHAPITRE 5 :

Discussion

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETTIF**

5.1- Résultats épidémiologiques : La fréquence

Notre étude de dépistage des anomalies de l'hémoglobine a porté sur 1000 enfants âgés de [06 à 168] mois qui se sont présentés aux secteurs sanitaires pour être vaccinés ou pour un contrôle de celui-ci.

Il s'agit d'enfants sains de la Ville de Sétif et quatre autres communes de Sétif.

Nous avons retrouvés 85 hémoglobinopathies soit (8.5 %) et 37 cas ayant une Hb F augmentée soit (3.7%) dont :

- β thalassémie hétérozygote 63 cas soit (6.3%) est l'anomalie prédominante dans notre série rejoignent les données de la littérature puisque la béta thalassémie hétérozygote est l'hémoglobinopathie la plus répondue dans le monde
- β thalassémie homozygote 04 cas soit 0.4 %
- α thalassémie 01 Cas soit 0.1 %
- L'hémoglobine F hétérozygote ou l'hémoglobine D hétérozygote 21 cas soit 2.1 % .
- 1 cas $\delta\beta$ thalassémie soit 0.1%
- Hémoglobinosose C hétérozygote 12 cas dans notre étude l'hémoglobinosose C hétérozygote vient en second rang avec une prévalence de 1.2 %
- Hémoglobinosose C homozygote 02 cas soit 0.2 %
- Hémoglobinosose S hétérozygote 02 cas soit 0.2 %
- Double hétérozygote drépanocytose hétérozygote - β thalassémie hétérozygote 03 cas 0.3%.

Les β thalassémies hétérozygotes sont très répandues dans :

- la ville de Sétif : **38 cas (5.42 %)**, puis succède en second rang
- la commune d'El Eulma **12 cas soit (6.59 %)**.
- la commune d'Ain Arnet avec un taux de **05 cas soit (9.80 %)**, à
- Ain El Kébira **05 cas (15.62 %)**. faible pour la dernière commune
- Béni Aziz seulement **03 cas soit (8.82 %)**.

Ainsi le tableau LVIII-a montre le nombre d'enfants thalassémique de chaque région du dépistage à Sétif avec leurs prévalences

Tableau .LVIII-a : Répartition des différentes thalassémies dans les quatre communes étudiées de Sétif

Régions	βthalassémie hétérozygote			βthalassémie Homozygote			Alpha thalassémie		
	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %
Ville de Sétif	38	701	5.42	3	701	4.27	1	701	0.14
Ain Arnet	5	51	9.80	0	51	0	0	51	0
Ain El Kébira	5	32	15.62	0	32	0	0	32	0
Beni Aziz	3	34	8.82	0	34	0	0	34	0
El Eulma	12	182	6.59	1	182	0.5	0	182	0

La pathologie en seconde position est l'hémoglobinosse hétérozygote A/C également une fréquence plus important dans la commune de Sétif 09 enfants touchés de cette anomalie soit (1.28 %) puis la commune d'El Eulma avec 1 seul enfant soit 0.5 %. Le tout est démontré dans le tableau LVIII-b

Tableau LVIII-b : Répartition des enfants ayant une hémoglobinosé C dans les quatre communes de Sétif

Régions	Hémoglobinosé hétérozygote			Hémoglobinosé Homozygote		
	A/C			C/C		
	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %
Ville de Sétif	9	701	1.28	2	701	0.29
Ain Arnet	0	51	0	0	51	0
Ain El Kébira	0	32	0	0	32	0
Béni Aziz	0	34	0	0	34	0
El Eulma	1	182	0.55	0	182	0

L'hémoglobinosé hétérozygote A/S était retrouvée uniquement à la commune de Sétif chez 02 enfants soit 2.85% voir le tableau LVIII-c

L'hémoglobinosé double hétérozygote A/S β thalassémie était retrouvée uniquement à la Ville de Sétif chez 03 enfants soit 4.27% voir le tableau LVIII-c

Tableau LVIII-c : Répartition des enfants ayant une hémoglobinoses S hétérozygote et double hétérozygotes A/S- β thalassémie dans les quatre communes de Sétif

Régions	Hémoglobinoses hétérozygote A/S			Hémoglobinoses composite drépanocytose - β thalassémie		
	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %
Sétif	2	701	0.29	3	701	0.43
Ain Arnet	0	51	0	0	51	0
Ain El Kébira	0	32	0	0	32	0
Béni Aziz	0	34	0	0	34	0
El Eulma	0	182	0	0	182	0

Le profil trait $\delta\beta$ Thalassémie hétérozygote, est retrouvé chez un seul (1) patient.

Pour les 21 autres cas, il s'agit de persistance Héritaire de l'Hb F, ce résultat est démontré par le tableau LVIII-d

Tableau LVIII-d : Répartition des enfants ayant une augmentation de Hb F congénitale dans les quatre communes de Sétif

Hb F Congénitale : $\delta\beta$ thalassémie - PHHF			
Régions	Nombre d'enfants	Effectif	Prévalence %
Ville de Sétif	10	701	1.43
Ain Arnet	3	51	5.88
Ain El Kébira	3	32	9.38
Béni Aziz	2	34	5.88
El Eulma	4	182	2.20

En L'Algérie plusieurs thèses faites à propos des hémoglobinopathies expliquent que la fréquence de ces pathologies est très variable d'une région à une autre : au centre une fréquence de 2-3%, à l'est de 6 à 7% et l'ouest de 4 à 6 %.

❖ Dahmane M son travail porté sur 10000 enfants (écoliers) la fréquence des béta thalassémie hétérozygote était de (2-3)% , béta thalassémie homozygotes < à 1% Belhani M. l'étude portait sur 238 cas, la fréquence des béta thalassémies était (1.6- 3) % avec une prédominance la forme hétérozygote Identique Bachir D. la forme hétérozygote était plus élevée cependant, Arjoun F/Z son travail réalisait sur un échantillon de 192 cas montrait que la fréquence béta thalassémie homozygote était < 1% à l'opposait le travail

Bouزيد, Kamel montrait sur un échantillon de 378 cas à Alger que la fréquence de la drépanocytose homozygote était plus faible. Alors que dans l'ouest Algérien la fréquence des béta thalassémie était élevée 7%.

En Afrique du Nord les prévalences de la β thalassémie sont de 25 % en Mauritanie, 1.5 % au Maroc, 3.1% en Tunisie, [4.6 -7.7)% en Libye,

A propos Au Maroc, parmi l'étude réalisée sur des personnes saines par Benkirane montre :

♣ Une étude marocaine ayant porté sur 1025 échantillons de cordons adressés par la maternité de Rabat-Souissi, 50 anomalies ont été enregistrées soit une prévalence des hémoglobinopathies de 5 %.

♣ Une étude tunisienne de Lahlou Sara portait sur 3225 cas montrait une fréquence basse pour la béta thalassémie à l'opposé de la drépanocytose ou la fréquence était de 55 % [129]

♣ Dans les pays du nord africains et au Moyen Orient, plusieurs séries avaient également rapporté une distribution variée de la drépanocytose.

Une étude menée au Qatar ayant inclus 3275 cas dont 1702 Qatari et 1573 non Qatari dans le groupe Qatari 30.43% de béta thalassémie et 0.53 % PHHF.

En Algérie le portage du trait S était de (0.8 à 3.5) %, En Egypte 0.3%, En Jordanie (3.2 à 4.5) %, en Libye de 4.5%, Au Maroc de 1.2% et en Tunisie 1.89 %.

Les hémoglobinopathies représentent les désordres génétiques héréditaires les plus fréquents dans le monde. L'OMS estime que 5% de la population mondiale sont porteurs d'une Hb anormale. Chaque année, il y a plus de 42 millions de porteurs et plus de 12 000 nourrissons nés avec une hémoglobinopathie majeure et cliniquement significative [130].

En Afrique, son incidence est estimée de 10,78 pour mille naissances. Ainsi on estime que plus de 70% des troubles de l'hémoglobine à l'échelle mondiale sont localisés en Afrique [131]

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions du monde jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine [98].

En Asie de Sud-est, la prévalence des porteurs de gènes mutants d'Hb varie de 5 à 40% et

peut atteindre 70% de la population dans certaines régions [131].

En Europe la prévalence des hémoglobinopathies varie selon les régions, elle atteint 6 à 10% dans l'Italie, la Grèce et la Turquie, alors que les chiffres restent plus bas dans la France, l'Espagne, l'Allemagne et le Portugal pour atteindre 0.5 à 1% de la population indigène, et 5% parmi les immigrants [52].

5.1.1- L'âge et sexe de notre échantillon :

Comme il a été souligné dans la partie des résultats l'âge au moment du dépistage de notre échantillon a varié entre 06 mois à 168 mois, avec une moyenne de 69.4 mois.

Notre étude a montré une répartition inégale entre les deux sexes, en notant une prédominance masculine de 67 %, avec un sex-ratio de 2.0.

La répartition par sexe des deux pathologies est en équilibre ce qui concorde avec leur mode de transmission autosomale.

La répartition de nos sujets selon les classes d'âge montre une nette prédominance des enfants (80.5 %) par rapport aux nourrissons (19.5 %) donnés, le fait qu'il s'agit dans la majorité des cas de formes infra cliniques diagnostiquées à un âge avancé.

Il en est de même pour l'étude faite au Mali [30] où les sex-ratios respectives étaient 1,08 et 1,5. Ces résultats se rapprochent de celles de l'étude de Dahmane M. [8] dont le sexe masculin représente 61% Par contre, l'étude nationale du Zatla réalisée dans l'ouest algérien entre 1992 et 2005 [132] retrouve une prédominance féminine avec sex-ratio de 0.15.

Tableau LIX : Distribution des hémoglobinopathies selon le sexe dans les différentes séries de la Littérature.

<i>Auteur</i>	<i>Pays</i>	<i>% cas masculin</i>	<i>% cas féminin</i>	<i>Sex-ratio</i>
<i>Dahmane M. [86] 1986</i>	<i>Algérie</i>	<i>61,1</i>	<i>38,8</i>	<i>1,5</i>
<i>Zatla [223] 2005</i>	<i>Algérie</i>	<i>42,5</i>	<i>57,3</i>	<i>0.15</i>
<i>Notre étude 2021</i>	<i>Algérie</i>	<i>67</i>	<i>33</i>	<i>2.0</i>

Bien que le mode de transmission des hémoglobinopathies prédise une fréquence égale parmi les deux sexes, notre étude a montré une répartition inégale entre les deux sexes, en notant

une prédominance masculine de 67 %, avec un sex-ratio de 2.0.

Ainsi, la littérature rapporte des résultats variés, alors que la prédominance féminine a été plus marquée dans la série de Shabbir et al [146].

Cette différence pourrait se justifier par le mode de recrutement ou par l'effectif, qui diffèrent selon les études.

5.1.2- L'origine géographique :

Nous rappelons ici, à travers le tableau, la répartition générale des hémoglobinopathies selon les données de la littérature [133, 146].

Il s'agit, en effet, d'une région de prédilection des désordres de l'Hb de par sa situation géographique et les origines ethniques de sa population.

Tableau LX : Distribution géographique des hémoglobinoses selon la littérature.
[134, 146]

<i>Hémoglobinopathies</i>	<i>Localisation géographique</i>
<i>Béta-thalassémie</i>	Pourtour méditerranéen Moyen –Orient, Sud et l'Est de l'Asie Afrique du nord et de l'Ouest, Les Antilles
<i>Alpha-thalassémie</i>	Sud-est asiatique Chine, l'Afrique (équatoriale) Pourtour méditerranéen
<i>Hémoglobinoase S</i>	Afrique (population noire) Les Antilles et Les Etats-Unis Population Indiennes, Arabes et méditerranéennes
<i>Hémoglobinoase C</i>	Afrique de l'Ouest (Ghana, Togo...) Les Etats-Unis et Caraïbes Sud de l'Europe (Italie, Turquie) Afrique du Nord (Maroc, Algérie)

Nous soulignons également, à travers notre série (n=85), des cas originaires de la ville de Sétif avait 38 cas de béta thalassémie hétérozygote soit (5,42 %). Suivie par la commune de l'El Eulma 12 cas de béta thalassémie hétérozygote soit (6,59 %) et la commune de Ain Arnet 05 cas de béta thalassémie hétérozygote soit (9,80 %), 05 cas de béta thalassémie hétérozygote soit (15,62 %). La commune Ain El Kébira a présenté (15,62 % et la commune

de Béni-Aziz avait un pourcentage élevé de (8.82%).

5.1.3-Répartition des hémoglobinopathies :

La répartition des nourrissons et des enfants en fonction du diagnostic étiologique montre une prédominance des anomalies quantitatives de l'Hb (80%) par rapport aux anomalies de structures (20 %). Ce résultat concorde avec des études réalisées à Alger, également s'accorde avec ceux retrouvés dans les études de Benkirane et al. [69], Dahmane M. [8].

Par contre, une étude en Turquie [132], a révélé une prédominance des anomalies de structure.

Tableau LXI : Répartition des cas en fonction du type de l'hémoglobinopathie dans les différentes séries étudiées

Auteur	Pays	Anomalies quantitatives %	Anomalies qualitatives %
Ariyurek et al [132] 2016 (n=138)	Turquie	40	59.7
Dahmane M [8] 1986 (n=200)	Algérie	75	25
Benkirane et al [69] 2003 (n=50)	Maroc (Rabat)	62	38
Notre étude 2021 (n=85)	Algérie	80	20

La prédominance du trait β -thalassémique (74.1 % des cas) dans notre travail, a également été rapportée dans d'autres séries, notamment Qatarienne [133] , où il présentait, respectivement, 43,2% des cas d'hémoglobinopathies.

D'autre part, la série étudiée se caractérise par un nombre légèrement élevé des cas de l'hémoglobinosose C (1.2%) par rapport à celui de l'hémoglobinosose S (0.5 %), ce qui s'éloigne des résultats des études citées où la drépanocytose dépasse largement les autres variants [135,136].

Tableau LXII : Répartition des hémoglobinopathies dans les différentes séries.

Auteur	Trait β -thalassémie	B- homozygote	α thalassémie	Hémoglobinoses C	Drépanocytose
Fawzi et al [133] Qatar 2003 (n=171)	43.2	-----	-----	0.17	13.4
Notre étude 2021 (n=85)	63	4	1	12	5

Dans notre série, cette notion de consanguinité n'a pu être confirmée que chez seulement 54 cas soit 5.4 % des cas. Ce résultat explique la prédominance de la forme hétérozygote et d'autre part le nombre faible des formes homozygotes dans notre série.

Manifestations cliniques :

Le mode de présentation clinique varie en fonction de la précocité du diagnostic, le type de l'hémoglobinopathie et aussi de la forme hétérozygote ou homozygote de l'hémoglobinopathie.

Néanmoins, la pâleur semble occuper la première place dans la plupart des études citées dans la littérature :

- Concernant notre étude, le syndrome anémique a été retrouvé chez 22.4 % des cas, répartis en anémie centrale par carence en fer 186 enfants soit (83 %), anémie inflammatoire chez 12 cas soit (5.4 %) et anémie hémolytique par anomalies de l'hémoglobine dans 26 enfants soit (11.6 %) rejoignant ainsi la majorité des études, l'ictère a été retrouvé chez 0.1% des cas, suivi de la splénomégalie 0.2%.

-La diversité des résultats entre les études semble tout à fait logique, puisque le mode de recrutement des cas ainsi que la répartition étiologique des hémoglobinopathies dans chacune des séries sont différents.

5.1.5- En fonction du diagnostic étiologique

5.1.5.1- La β -thalassémie hétérozygote

a. Age du diagnostic et sexe des cas :

La répartition des sujets de notre série montre que la population est diagnostiquée dans la tranche d'âge de 12 mois – 144 mois, avec une moyenne d'âge de 79 mois.

Ceci concorde avec les résultats d'autres études, notamment, sénégalaise [137] et Iraquienne

[4].Au-dessous de 60 mois, le pourcentage des cas β -thalassémiques diagnostiqués dans notre étude a été de 54,8 %, contrairement aux résultats rapportés par Dahmane M. [86] où la tranche d'âge de 12 mois à 60 mois a été la plus diagnostiquée.

Cette différence pourrait s'expliquer par le mode de recrutement des nourrissons et enfants au niveau des centres.

Tableau LXIII : Répartition de l'âge moyen au diagnostic des cas β -thalassémiques

Auteurs	Pays	Age moyen du diagnostic (ans, mois)
Dahmane M.[8] 1986 (n=200)	Algérie	92.5 mois
Sall et al [136] 2014 (n=176)	Sénégal	32.5
Adil A. et al [137] 2014 (n=102)	Iraq	3 4
Notre étude 2021 (n=68)	Algérie	79 mois

Dans les différentes séries.

La bêta-thalassémie est une maladie mono-génique de transmission récessive.

C'est-à-dire que le gène à l'origine de la maladie est porté par un autosome (chromosome non sexuel). Il y aurait autant de femme que des hommes atteints.

Ceci se voit dans plusieurs études de la littérature [139, 140], qui ont rapporté une répartition homogène des cas de bêta thalassémie entre les deux sexes.

Toutefois, dans notre échantillon, nous avons noté une prédominance masculine (70 % contre 30 %, en faveur du sexe féminin).car le dépistage montre + de garçon que de fille

Tableau LXIV : Répartition des enfants β thalassémie selon le sexe dans les différentes études

Auteurs	Pays	% cas masculin	% cas féminin	Sex-ratio
Genc et al [141]. 2012 (n=65)	Turquie	53.5	46.5	1.2
Bourkeb et al [76]. 2017 (n=38)	Algérie	56	44	1.2
Notre étude 2021 (n=68)	Algérie	70	30	2.3

b. Origine géographique

La β -thalassémie sévit dans le pourtour méditerranéen (Italie, Grèce, Sardaigne, Sicile).

Elle est également assez rencontrée dans tout le Moyen-Orient, dans le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique du nord et de l'ouest ainsi qu'aux Antilles [143].

La majorité nos cas β -thalassémiques recrutés dans la présente série, proviennent de la ville de Sétif (3.8 %) et la commune d'El Eulma (1.2 %).

c. Manifestations cliniques

Selon la littérature, les sujets atteints d'une β -thalassémie hétérozygote (environ 75% de la présente étude) sont bien portants.

Notre série a mis en évidence 4 cas β thalassémie homozygote, il s'agit de trois garçons et une fille.

V.1.5.2- L'hémoglobinoase C :

a. Age du diagnostic et sexe des nourrissons et enfants :

D'après nos données, l'âge des sujets au moment du diagnostic fluctuait entre 6 mois et 168 mois.

Nous relevons un pourcentage élevé de cas d'hémoglobinoase C chez les personnes dont l'âge se situe dans la tranche de [08 mois-96 mois] avec un âge moyen de 66.2 mois, qui correspondent respectivement à 14.1 % des cas recensés.

Cela est confirmé avec les données de la littérature, la découverte de cette hémoglobinopathie est, en effet, souvent tardive [2].

Nous avons noté que la population étudiée comprend autant de sujets de sexe masculin que de

sexe féminin (50% pour chaque sexe), le sex-ratio est égal à 1.

Ces données concordent avec ceux de l'étude de Chabi [152] à Rabat, qui a porté sur 40 cas d'hémoglobinose C, affectant de façon égale les deux sexes.

Tableau LXV : Répartition des cas hémoglobinose C selon le sexe dans les différentes études

Auteur	Pays	% cas masculin	% cas féminin	Sex-ratio
Chabi et al [152] 2014 (n=35)	Maroc	50	50	1
Notre étude2021 (n=12)	Algérie	50	50	1

b. Origine géographique

C'est une maladie fréquente chez les personnes originaires de l'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Ghana) et du Nord (Maroc, Algérie) [152].

Ceci est expliqué par le fait que la malaria était présente dans ces régions du monde et que l'Hb C confère, tout comme l'Hb S, une protection relative contre le paludisme

La présence de l'Hb C au Maroc n'est plus à démontrer. Cependant, dans notre série, la majorité des cas sont originaire de la ville de Sétif, elle occupe la deuxième place après les β thalassémies.

C. Manifestations cliniques :

- La forme hétérozygote A/C

Selon la littérature, l'hétérozygotie A/C est parfaitement bien tolérée.

Les patients sont asymptomatiques, et la découverte se fait le plus souvent à l'occasion d'un dépistage néonatal ou prénatal ou lors de la recherche d'une hémoglobine anormale. En particulier, il n'y a ni anémie, ni splénomégalie [133].

Comme le soulignent les résultats dans la série Chabi et al. [152], la majorité des cas colligés étaient asymptomatiques, soit respectivement 67,5%, la découverte a été donc faite à la suite de ce dépistage.

Dans notre série, 10 cas hétérozygotes ont été recensés, ils sont asymptomatiques.

- La forme homozygote C/C

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 [152].

Les homozygotes de la série de Chabi et al. [152] ne présentaient aucun symptôme douloureux à leur admission.

Dans notre série, seulement deux enfants homozygotes ont été recensés, cette faible fréquence (2,3%) est conforme aux données de la littérature qui rapportent que les séries de patients homozygotes sont rares [152]. Toutefois, le tableau clinique ne s'éloigne pas des données de la littérature : Les deux cas ont présenté des signes d'hémolyse chronique, notamment l'anémie la splénomégalie et l'ictère par contre n'a été présente que chez un/deux cas.

5.1.5.3- La drépanocytose :

Age du diagnostic et sexe des cas :

Le diagnostic des cas d'hémoglobinoïde S a été porté entre l'âge de 06 mois et 168 mois chez 0.5 % des sujets. Ces résultats s'approchent de ceux de l'étude de Kamble et al. [145] en Inde, où le taux de diagnostic fait chez la population pédiatrique ne dépassait pas 28% et 14,1%, respectivement.

Dans la série étudiée, nous avons noté une prédominance masculine (60 % contre 40 %, au profit du sexe féminin), soit un sex-ratio de 1.5. Ce résultat est en concordance avec celui de Shabbir et al [145] qui ont retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,2. En revanche, Doupa et al [147] ont retrouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,8. Berthet et al [160], quant à eux, ont noté presque une égalité de répartition entre les deux sexes.

La drépanocytose n'étant pas une affection à transmission autosomique liée au sexe, les différences de résultats observées entre ces séries pourraient s'expliquer par un biais de recrutement ou d'effectif, qui sont différents.

a. Origine géographique :

A l'échelle internationale, la drépanocytose semble être la maladie génétique, probablement la plus fréquente au monde, que les flux migratoires ont rendu ubiquitaire [148].

Dans les pays du bassin méditerranéen, la maladie drépanocytaire se rencontre à un moindre degré en Afrique du nord, péninsule ibérique, Sicile, Italie du sud, Grèce, Turquie et Proche-Orient [41].

A l'échelle maghrébine, des travaux divers montrent la grande fréquence de la maladie

(50.55% des patients drépanocytaires sont originaires du Maghreb) [21].

Cependant, dans le travail que nous présentons, 100 % des cas drépanocytaires proviennent de la ville de Sétif.

b. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques les plus fréquemment constaté, dans cette étude, sont représentés par le syndrome anémique, l'ictère et les signes d'hémolyse.

Aucun des cas colligés n'a été diagnostiqué au stade de complications.

Drépanocytose hétérozygote A/S

Selon la littérature, la grande majorité des patients hétérozygotes AS est asymptomatique, comme dans la cohorte étudiée. Le trait drépanocytaire ne s'associe que rarement à des manifestations cliniques. Cette population possède, en effet, suffisamment d'Hb A, pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné [149].

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.

Dans notre série, les résultats ne s'éloignent pas des données de la littérature, parmi les 2 cas porteurs du trait drépanocytaire, seulement un (soit 50%) ont présenté un syndrome anémique faible et isolé, tandis que l'autre cas (50% des cas) a été asymptomatiques sur le plan clinique.

Hétérozygote composite S/βthalassémie

Le syndrome drépanocytaire composite S/β thalassémie représente 20% à 30% des syndromes drépanocytaires hétérozygotes [8]. Il constitue une entité autonome très différente de la drépanocytose hétérozygote avec une atténuation des signes cliniques et une discrétion des anomalies hématologiques à l'origine d'un retard de diagnostic à l'âge adulte [126].

Dans notre série, les trois cas hétérozygotes composite S/β thalassémie diagnostiqué rejoint le même tableau clinique qu'ont présenté les phénotypes A/S.

5.1.6- Aspects biologiques

Des anomalies biologiques, hématologiques et/ou biochimiques, caractérisent le tableau biologique des principales hémoglobinopathies.

Elles constituent très souvent des circonstances de découverte qui orientent vers l'étude de ce type de pathologie, comme l'attestent les données objectivées dans le présent travail.

Nous allons tenter de les discuter par rapport aux données de la littérature tout en abordant leur mécanisme physiopathologique.

5.1.6.1- La β -thalassémie hétérozygote :

a. Paramètres hématologiques :

Selon la littérature, la β -thalassémie hétérozygote est caractérisée par une microcytose, une hypochromie, fréquemment une pseudopolyglobulie, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (09.5 à 13 g/dl), la réticulocytose en valeur absolue est normale ou peu élevée

Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une microcytose

Dans notre étude, les données biologiques des enfants atteints de bêta- thalassémie hétérozygote, ont montré une microcytose avec hypochromie, associées dans la plupart des cas à une anémie modérée (Moyenne d'Hb=10.3 g/dl) et une pseudopolyglobulie. L'étude du frottis sanguin a révélé, en plus de l'aniso-poïkilocytose, la présence de quelques cellules cibles chez certains cas.

Une étude faite au Maroc en 2016 [143], une autre au Canada en 2008 [142], et encore une troisième réalisée en Tunisie en 2016 [143] ont mentionné que la majorité des patients bêta-thalassémiques hétérozygotes présentaient un pseudo polyglobulie microcytaire associée à une anémie microcytaire, hypochrome, régénérative, avec un bilan martial normal et un bilan d'hémolyse normal.

Tableau LXVI : Comparaison des paramètres hématologiques chez les β -thalassémiques Hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH(Pg)	GR(T/l)	Frottis sanguin
Balgir et al. [150] (n=25)	10.7+/- 1.4	75.8+/-7.6	21.2+/-2.5	-----	-----
Sall et al. [136] (n=27)	10.5+/-2.3	70.07+/-6.6	19.9+/-3.3	-----	-----
Dahmane M [8] (n= 50)	11.2+/-1.1	65+/-50	19+/-4	6.5+/-1	Aniso-poïkilocytose ± Hématies en cibles
Notre étude 2021 (n=63)	10.3+/-1.2 12.5+/-1.0	74+/-6.6	20.6+/-3.2	5.75+/-1.0	Aniso-poïkilocytose ± Hématies en cibles Microcytose et hypochromie

a. Le profil électrophorétique :

Le diagnostic de la β -thalassémie hétérozygote est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une augmentation de l'HbA₂, deux fois plus élevée que la normale généralement comprise entre 3.5 et 7 % [151, 76]. Ces données de la littérature concordent avec les résultats de la présente étude, chez les β -thalassémiques hétérozygotes le taux d'Hb A a été abaissé alors que celui de l'Hb A₂ a été augmenté (5,2% \pm 0,8) par rapport aux valeurs normales.

Tableau LXVII : Le profil électrophorétique des β -thalassémiques hétérozygotes dans les Différentes séries

Auteur	Pays	Hb A ₂ %	Hb F %	Hb A %
Hadj Khelil [151] 2001 (n=28)	Tunisia	4.2 \pm 0.7	1.4 \pm 0.1	94.4 \pm 0.6
Dahmane M [8] (n= 50) 1986	Algérie	5.6 \pm 1.3	2.3 \pm 0.6	95 \pm 0.3
Berthet et al [160] (n=23) 2010	France	5.7 \pm 1.8	1.06 \pm 2.6	93.3 \pm 3.4
Notre étude 2021 (n=63)	Algérie	5.2 \pm 0.8	10.2 \pm 5	80.9 \pm 4.2

Une augmentation de l'Hb F, généralement < 5%, a été associée chez 52,5% des cas. Berthet et al [160], ainsi que Hadj Khelil [151] en Tunisie, Dahmane .M ont rapporté des résultats similaires pour l'étude de l'hémoglobine.

Paramètres biochimiques :

Le bilan martial :

L'étude de la ferritinémie chez les 63 cas β -thalassémiques hétérozygotes, qui ont bénéficié de ce bilan, a montré, une concentration en ferritine normale, avec une moyenne de [57.5 \pm 26.5] ng/ml. Ce qui permet d'exclure toute suspicion de carence martiale associée. Oukheda et al. [26] et Sif et al. [120] à Rabat, ont rapporté également des chiffres de ferritinémie dans la norme. Cependant, dans la série tunisienne de Hadj Khelil et al. [151], le dosage de la ferritine a révélé des valeurs augmentées (600 ng/ml) par rapport à la population témoin (19 ng/ml) dans la même série, la sidérémie, par contre, a été normale, ce qui pourrait faire penser que le risque d'hémochromatose chez ces patients est réduit, cette hyperferritinémie peut être expliquée alors, par une hyperabsorption intestinale du fer constatée chez la population thalassémique.

Tableau LXVIII : La concentration plasmatique en ferritine chez les β thalassémiques hétérozygotes dans les différentes séries.

	Hadj Khelil et al. [151] 2001	Sif et al 2013[120]	Dahmane M 1984 [8]	Notre étude 2021
Ferritine (ng/ml) (V.N : 15-252)	600+/-82	42.43	80+/-8.2	67.5+/-26.5

Le bilan d'hémolyse :

Dans notre série, le dosage des lactates déshydrogénases (LDH) chez nos cas β -thalassémiques hétérozygotes, n'a pas révélé d'anomalie. La moyenne calculée a été de [345+/- 65] UI/L. Cette constatation concorde globalement avec les données de la série de Hadj Khelil et al. [151], qui ont rapporté une moyenne de 325 UI/L.

Toutefois, d'autres études antérieures de la littérature [17] ont montré une augmentation avec l'âge des LDH, des γ -globulines et des transaminases avec diminution des facteurs de coagulation, dont l'évolution en absence de traitement va aboutir à un syndrome d'insuffisance hépatique et une fibrose traduisant l'altération du foie liée à la surcharge en fer. Dans notre étude, 63 cas ont bénéficié d'un dosage de la bilirubine libre (BL), soit 100% des cas, avec une moyenne de 7.5 mg/l et un écart-type de 6.2 mg/l. Nos résultats concordent avec celles de la série tunisienne de Hadj Khelil et al. [151], qui ont rapporté également une moyenne de BL de 6 mg/l, chez les porteurs du trait bêta thalassémique de leur série.

5.1.6.2- L'hémoglobinosé C :

- La forme hétérozygote A/C :

a. Paramètres hématologiques :

Selon la littérature, chez les patients hétérozygotes A/C, l'hémoگرامme ne révèle, le plus souvent, pas d'anomalie particulière (taux d'hémoglobine, VGM, TCMH : normaux), parfois il peut révéler une microcytose modérée (75 à 85 fl) en rapport avec le phénomène de déshydratation [47]. L'examen du frottis sanguins révèle une proportion importante d'hématies cibles.

Dans notre étude, les paramètres hématimétriques des sujets hétérozygotes pour l'Hb C, ont révélé une microcytose (56 ± 12.6 fl) et une hypochromie (19.5 ± 3.6 Pg) associées à une légère anémie ($11,3 \pm 1.7$ g/dl) légèrement régénérative.

Des cellules en cibles, des schizocytes en coquille d’œuf avec microcytose ont été mis en évidence sur frottis sanguin. Nos résultats concordent globalement avec les séries de Sif et al. [120] qui on a rapporté un profil d’anémie hypochrome microcytaire plus marquée,

Tableau LXIX : Comparaison des paramètres hématologiques chez les cas phénotypes A/C dans les différentes séries

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH(Pg)	Réticulocyte	Frottis sanguin
Sif et al [120] 2013 (n=16)	9.5	65.5	21.6	-----	Hématies en cibles
Notre étude 2021 (n=12)	11.3+/-1.7	56+/-12.6	19.5+/-3.6	95+/-11.2	± Hématies en cibles Microcytose et hypochromie

b. Le profil électrophorétique :

Le taux d’expression de l’Hb C 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’Hb C est diminué en cas de carence martiale et/ou d’alpha-thalassémie mineure [150, 153]. Le taux moyen de l’Hb C chez les cas de notre série était de 50.7 % ± 4,3, ce qui rejoint les données de la littérature avait également trouvé des résultats similaires, les taux d’Hb C étaient respectivement de 37,4% ± 2,4.

• La forme homozygote C/C :

a. Paramètres hématologique

Selon la littérature, chez les formes homozygotes, l’hémogramme 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 [128]. Dans notre série, les deux patients C/C diagnostiqués ont présenté une anémie hémolytique modérée (Moyenne d’Hb=10,2 g/dl), une microcytose marquée (Moyenne de VGM=61.5 fl) avec hypochromie (Moyenne de la TCMH=19.7 Pg).

Toutefois, Sif et al [120] avait trouvé, une microcytose moins marquée, sans hypochromie. L’anémie a été modérée et peu régénérative. Comme dans notre cas, le frottis sanguins a révélé des cellules cibles, en plus d’une Aniso-poikilocytose chez certains cas. Le taux des

réticulocytes très augmenté (> 150G/L) traduit le caractère régénératif de l'anémie. Le frottis sanguin a mis en évidence des cellules cibles et une microcytose.

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

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH(Pg)	Réticulocyte G/L	Frottis sanguin
Sif et al [120] 2013 (n=06)	10.2+/- 1.15	78.2+/-1.6	28.6+/- 1.1	150 +/-9.58	Hématies en cibles Aniso-poilocytose
Notre étude 2021 (n =02)	10.2+/-1.2	61.5+/-2.6	19.7+/-3.2	148+/-11.2	± Hématies en cibles Microcytose et hypochromie

b. Le profil électrophorétique

Selon la littérature, chez les patients homozygotes, l'Hb C représente plus de 90%, L'Hb A est absente, tandis que les taux d'Hb A2 et F sont inférieurs à 3%.

Dans notre série, le taux moyen de l'Hb C $97.6 \pm 2,4$ celui de l'Hb F de $0.45 \pm 0,4$, tandis que l'HbA2 = $1.6+/-1.4$.

Nagara et al. [47] en France a trouvé des taux d'Hb C similaires à notre étude, par contre l'Hb A2 était présente avec une Hb F moins exprimée (1,6 et 1,9 % respectivement).

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

Auteur	Hb C %	Hb F %	Hb A2%
Nagara et al [47] 2009 France (n=01)	96.2	1.6	3.5
Notre étude 2021 Algérie (n=02)	97.6+/-2.4	0.45 +/- 0.4	1.8+/-1.5

c. Paramètres biochimiques :

- Le bilan martial :

Chez nos deux enfants homozygotes C/C, le dosage de la ferritinémie n'a révélé aucune anomalie, ainsi la moyenne a été de $[31 \pm 15]$ ng/ml. Bilan d'hémolyse :

Dans notre série, les valeurs de la LDH ont été légèrement augmentées chez les deux enfants homozygotes qui ont bénéficié de cette analyse avec une moyenne de $[503.5 \pm 52.2]$ UI/l. Ce qui ne concorde pas avec les résultats de l'étude faite par Nagara et al [47], qui a trouvé que la clinique de nos patients au moment de l'examen biologique qui étaient probablement en hémolyse.

Les deux cas (un garçon et une fille ont bénéficié du dosage de la bilirubine libre, ils avaient une valeur élevée, ce qui se rapproche de résultat de l'étude réalisée par Nagara et al [47], en France, qui a trouvé que la valeur de la bilirubine libre chez le patient homozygote était élevée à $[9 \pm 1.6]$ mg/l.

5.1.6.3- La drépanocytose :

- La forme hétérozygote A/S :

a. Paramètres hématologiques :

Dans sa forme hétérozygote, la drépanocytose A/S, montre généralement des caractéristiques hématologique 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.

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 anisopoikilocytose, 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.

Les résultats de notre étude s'accordent aux données de la littérature, notant ainsi des moyennes d'Hb, de VGM et de TCMH dans la norme, avec une aniso-poikilocytose isolée à l'examen morphologique.

Tableau LXXII : Comparaison des paramètres hématologiques chez les drépanocytaires hétérozygotes dans les différentes séries.

Auteur	Hb (g/dl)	VGM (fl)	TCMH(Pg)	Réticulocyte G/L	Frottis sanguin
Nekkal [73] 2007 Effectif: 379 cas Algérie (n= 15)	11.3+/- 2.2	74.9+/-7.1	21.1+/- 3.6	-----	-----
Notre étude 2021 Algérie (n=02)	12.1+/-0.2	80.3+/-4	26.5+/-0.45	44.6+/- 3.6	Aniso poïkilocytose

b. Le profil électrophorétique :

Selon la littérature, la présence d’Hb S à un taux d’expression d’environ 35-40 % en présence de l’Hb A à un taux de 55- 60%, et l’HbA2 qui avoisine les 2- 3%, est caractéristique du sujet drépanocytaire hétérozygote.

Un taux d’Hb S diminué doit inciter à la recherche d’un éventuel alpha thalassémie associée, (généralement associée à une anémie microcytaire) et évoquer un trait – thalassémique (souvent associé à une microcytose).

Dans notre étude, 40 % des cas drépanocytaires hétérozygotes ont présenté un taux d’expression de l’Hb S (≤ 35 %) est diminué, nos cas ont présentait un taux la moyenne a été de 38.5 ± 1.9 %, ne concordant pas donc avec les données de la littérature, cette diminution du taux de l’Hb S pourrait s’expliquer par une carence martiale ou un alpha thalassémie associée.

5.1.6.4- Formes doubles hétérozygote : Composite

➤ **Forme drépanocytose hétérozygote associée à la β thalassémie**

a. Paramètre hématologique.

La drépanocytose hétérozygote composite S/ β thalassémie est une entité autonome, très différente de la drépanocytose homozygote avec une maladie systémique moins sévère et moins invalidante. L’atténuation des symptômes cliniques et la discrétion des anomalies hématologiques font retarder le diagnostic à l’âge adulte [8].

Chez nos cas (un nourrisson, une fille et un garçon), avaient une anémie +/- sévère hypochrome microcytaire Hb= [06.4 -10.2] g/dl), expliquant ainsi la symptomatologie clinique qu’ils présentaient, le taux de réticulocyte était à 235000/mm³. Le frottis sanguin

confirme les données de l'hémogramme.

b. Profil électrophorétique

Une électrophorèse capillaire réalisée pour les 3 cas la présence d'Hb S à [58.9 +/- 3.2]% et d'Hb A₂ à [3,5 +/- 0.6] %. L'Hb A varié [65.6 +/- 2.5]% et l'Hb F est présente avec un taux 6.1 +/- 2.3] %.

c. Paramètres Biochimiques

- Le bilan martial :

Montre que la réserve du fer est normal le taux de la ferritine est de [56.6 +/- 5.4] ng/ml chez les 3cas

- Le bilan d'hémolyse

Nos 3 cas ont bénéficié du dosage des lactates déshydrogénases (LDH), qui se sont révélées moyennement élevées [453 +/-134] UI/L).

La BRB libre est de [5.6 +/- 3.4] µmol/l

CHAPITRE 6

Perspectives

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETIF**

Perspectives

Les hémoglobinopathies sont des anomalies héréditaires de globule rouge résultant d'une anomalie de structure ou de synthèse siégeant sur les chaînes de globine.

Ils s'agissent des pathologies dont l'expression clinique est variable, allant de formes asymptomatiques aux formes sévères.

La fréquence, la distribution des hémoglobinopathies dans le monde et les moyens thérapeutiques encore limités, font de ces anomalies un véritable problème de santé publique.

Ces dernières mettent en jeu le pronostic vital. Une hémoglobinopathie peut être rencontrée dans plusieurs formes génétiquement variées.

Il peut s'agir des formes hétérozygotes, homozygotes, double hétérozygotes ou une double association d'hémoglobinopathies différentes.

Le problème peut se diversifier davantage et on peut trouver des associations d'hémoglobinopathies avec d'autres maladies génétiques conduisant à des syndromes plus au moins graves selon les individus.

Le laboratoire effectuant le diagnostic des hémoglobinopathies doit savoir reconnaître les principaux mutants d'intérêt clinique, faire le diagnostic de bêta-thalassémie et d'alpha-thalassémie.

Les difficultés tiennent, d'une part, au nombre de mutants et à la nécessaire confrontation de diverses techniques (2 ou 3 minimum) et d'autre part, à l'intrication possible des anomalies.

Au final, le diagnostic des hémoglobinopathies nécessite impérativement la confrontation de l'étude de l'hémoglobine proprement dite, des données cytologiques et des données cliniques pour une interprétation correcte des résultats. À la moindre incertitude diagnostique, l'avis d'un laboratoire de référence doit être sollicité.

Ce travail porte sur une étude effectuée sur 1000 cas dépistés : l'hémoglobinopathie provenant de la population de Sétif. Il nous a permis de révéler une fréquence moyenne de 08.5% d'hémoglobinopathies, Les 1000 cas ont subi une étude biochimique de l'hémoglobine par une **Électrophorèse capillaire(EC) « Sebia »**.

D'autres types d'anomalies d'hémoglobine ont aussi été recensées (la bêta thalassémie hétérozygote, l'hémoglobinosose C hétérozygote et la forme composite C / bêta thalassémie), toutes ces anomalies coexistent dans la même population et les formes combinées sont loin d'être rares.

Nous avons constaté que parmi les hémoglobinopathies recensées, les syndromes thalassémiques constituent l'anomalie la plus fréquente (β -thalassémie hétérozygote 06.3 %), (β thalassémie homozygote 0.4%), (α thalassémie 0.1 %) suivis de l'hémoglobinosose C hétérozygote 1.0%, les forme homozygote 0.2 %, drépanocytose hétérozygote 0.2% et les formes composites S/ β -thalassémie 0.3%.

L'Hb F augmentée chez 37 enfants 3.7 %, 15 cas 1.5% ont un taux d-Hb F acquises et 22 cas 2.2% ont une augmentation congénitales avec 21 enfants avaient une PHHF et un seul cas avait une $\delta\beta$ Thalassémie car l'Hb A2 était basse avec une clinique et tableau biologique en faveur.

L'intérêt de l'étude de ces pathologies réside dans le dépistage précoce des porteurs des hémoglobinopathies dans le but d'optimiser la prise en charge des personnes atteintes des formes majeures et la prévention de la survenue des formes homozygotes graves.

Donc la mise en place d'un programme de dépistage, associé au conseil génétique, s'avère une obligation absolue, mais d'une part il exige une implication à la fois des professionnels de la santé et des pouvoirs publics et d'autre part la nécessité d'introduction de techniques très performantes tels que la biologie moléculaire pour poser le diagnostic de certitudes ce qui va contribuer à une bonne prise en charge thérapeutique.

Les techniques actuelles d'étude de l'hémoglobine (Hb) permettent un diagnostic facile des principales hémoglobinopathies (anomalies qualitatives : Hb S, Hb C et Hb E), ainsi que le diagnostic des bêta-thalassémies.

Le diagnostic des pathologies associées à ces anomalies de l'hémoglobine est biologique, qu'il s'agisse de syndromes drépanocytaires majeurs, de syndromes bêta- thalassémiques ou de l'hémoglobinosose H.

Il est donc indispensable que le biologiste sache les reconnaître et qu'il puisse avoir à sa disposition l'ensemble des éléments cliniques, cytologiques et biochimiques nécessaires à l'interprétation des résultats

Dans un cadre plus général la légalisation du certificat prénuptial, qui va servir de base juridique pour effectuer les prélèvements, est un acquis important ; toutefois l'imprécision des bilans à effectuer ainsi que la conduite à tenir devant la constatation d'une anomalie devraient faire l'objet d'une réflexion multidisciplinaire

Plusieurs perspectives principales se dessinent dans le sillage de ce travail. Il est important- voire nécessaire- de réaliser une étude au niveau national pour connaître la prévalence de cette pathologie dans notre pays.

La drépanocytose, la β -thalassémie et d'autres hémoglobinopathies sont fréquentes en Afrique. Leur répartition varie d'une région à l'autre.

L'Afrique de l'Ouest et du Nord sont les zones les plus touchées. Leur gravité clinique et les mauvaises conditions de soins médicaux font des hémoglobinopathies un véritable problème de santé publique dans chaque pays.

Le programme de prévention au niveau national reste la meilleure alternative pour contrôler les hémoglobinopathies dans la plupart des pays concernés. Il devrait inclure :

1. Une sensibilisation active de la population, notamment parmi les jeunes ;

2. L'intégration de l'étude sur l'hémoglobine en tant que test préalable au mariage obligatoire ; qui diminueraient le nombre d'hémoglobinopathies, notamment le nombre d'homozygotes ou d'association.

3. Fournir gratuitement du conseil génétique aux porteurs et aux couples à risque pour les hémoglobinopathies ;

4. Étendre le dépistage néonatal des hémoglobinopathies à toutes les régions à risque ;

5. Tenir à jour le registre national des patients pour les hémoglobinopathies dans le pays pour les actions de prévention prospectives.

REFERENCES

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
DANS LA VILLE DE SETTIF**

REFERENES

1. Wajcman H, Galacteros F. Hemoglobins with high oxygen affinity leading to erythrocytosis. New variants and new concepts. Hemoglobin. 2005 ; 114-117
2. Cabannes R. Etudes des types Hémoglobinopathies rencontrés dans la Population de la partie occidentale du continent Africain (Maghreb, Sahara, Afrique Noire Occidentale) Thèse de science, université de Toulouse. 28Juin 1962 ; 221-231.
3. Labie D, Elion J. Bases moléculaires physiopathologies des maladies de l'hémoglobine Encyclopédie- médico-chirurgicale, Hématologie. Paris ; Elsevier. 2005 ; 256.
4. Boissel J, Wajcman H, Labie D, Dahmane M, Benabadi M. Hémoglobine G Couthatta \rightarrow (β 22 (B4) Glu \rightarrow Ala) en Algérie. New Revu .Fr Hémato. 1979 ; 174.
5. Gulbis B, Coton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. Encyclopédie Médico-Chirurgicale13-006-D-15. 2004 ; 11-45.
6. Belhani M. Epidémiologie de la bêta-thalassémie homozygotes en Algérie Revue Algérienne d'Hématologie. 2009 ; 33-63.
7. Henni T. Alpha- Thalassémies en Algérie : évolution de la fréquence, différents aspects cliniques, biologiques et moléculaires. Thèse. Université d'Alger Grade : Doctorat en Médecine.1982 ; 112-145.
8. Dahmane M, Arbane 1, Blouquit Y2, Arous N2. & all. Hémoglobine Boumerdès α_2^{37} (C2) Pr \rightarrow Arg β_2 : un nouveau variant de la chaîne α associé à l'Hb S dans une famille Algérienne. New Revu Fr Revue Française Hématologie.1987 ; 125-127.
9. Henni T, Bachi D, Tabone P, Jurdic P, Goget J, Colonna P. Haemoglobin Bart's in northern Algeria Acta Haematol. 1981 ; 65, 240-246.

10. Thein S.L. Genetic modifiers of the beta-haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2008; 1-9:141.

11. Jeanne L.
Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *Rev Optionbio.* 2010 ; 22-35:112-115.

12. Encyclopédie Hématologie 2 Wajcman. Hémoglobine : structure et fonction Inserm U 461 Elsevier. 2005 ; 10-35.

13. Encyclopédie Orphanet Grand Public. La drépanocytose. Anémie falciforme, Anémie à hématies falciformes. 2011 ; 26-35.

14. Martinez P, Marengo-Rowe A J. Structure-function relations of human hemoglobin. *Proceedings "Baylor University Medical Center"* 2006; 19(3): 211-239.

15. Rosa J, Wajcman H, Blouquit Y. Hémoglobine. Encyclopédie Médico-chirurgical (Elsevier SAS, Paris), Hématologie. 1993 ; 132.

16. Habibi A, Godeau B, Galacteros F. Unité des maladies génétiques du globule rouge médecine interne, hôpital Henri Mondor, APHP, 94000 Créteil, France 15 juin. 2007 ; 10-25.

17. Annaix V, Thuillier A. Structure, Propriétés, Biosynthèse et Catabolisme de l'Hémoglobine Hémoglobinopathies Drépanocytose- Thalassémies. 1989 ; 778-779.

18. Huehns E, Dance N, Beaven G, Hecht S, Motulsky A. Human embryonic hemoglobin. *Cold spring Harbor symp. Quant. Biol.* 1964 ; 12-25.

19. Bernini L. The polymorphism of fetal hemoglobin in Sardinia International Symposium on recent advance in thalassemia in Cagliari. 1981 ; 2-4.

20. Huisman T, Schroeder W, Bannister W, Grech J. Evidence for four non allelic structural gene for the γ chain Of human fetal hemoglobin. *Biochem. Genet.* 1972; 198-221.

21. Kaplan J C, Delpech M. Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3^{ème} édition.2007 ; 45-89.
22. Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T. Type and frequency of hemoglobinopathies diagnosed in the area of Karachi in Pakistan. Cogent Medicine, 2016; 22-26.
23. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, Hankins JS, Bhan I, Luo HY. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. Br J Haematol. 2012 ; 44-49.
24. Bauduer F. Hématologie et populations. EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS : 13-000-M-56.2003 ; 112-156.
25. OMS, Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. Aide-mémoire n°308. 2011 ; 26-112.
26. Ou-Khedan 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. Thèse Doctorat Médecine, Rabat, n°13. 2013 ; 22-65.
27. Encyclopédie Orphanet. La bêta-thalassémie. Grand public. [En ligne]. 2008 ; <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alphathala.pdf> consulté le 24/11/2014
28. Galacters F. Drépanocytose. Physiopathologie et diagnostic. Revue du Praticien. 1995 ; 46-88.
29. Encyclopédie Orphanet Grand Public. La drépanocytose. Anémie falciforme, Anémie à hématies falciformes. 2011 ; 223-256.
30. Doumbo O. Incidence du paludisme et hémoglobinose S en milieu hospitalier pédiatrique Bamakois au Mali. Med. Trop.1992 ; 52: 169-174.

31. Cyrklaff M, Sanchez CP, Kilian N, Bisseye C, Simpore & all. Hemoglobins S and C interfere with actin remodeling in Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *Science*.2011; 334: 1283.
32. Bachir D. Contribution à l'étude des hémoglobines S et C associées à la β thalassémie en Algérie.Thèse de Médecine, Paris VI.1975 ; 37-58.
33. Huisman T, Schroeder W, Bannister W, Grech J. Evidence for four non allelic structural gene for the γ chain Of human fetal hemoglobin. *Biochem. Genet.* 1972 ; 22-28.
34. Ammour N. et Col. La drépanocytose et autres hémoglobinoses Centre de Transfusion Sanguine Bab El Oued.2012 ; 2-8.
35. Bouzid, Kamel. Syndromes drépanocytaires majeurs : aspects épidémiologiques, génétiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Thèse Université d'Alger : Grade : Doctorat en Médecine.1987 ; 11-25.
36. Dacie JV, Lewis SM. Practical haematology, Sixth edition. Churchill Livingstone. 1984; 47-49.
37. Karlin L, Conan T. Drépanocytose-Thalassémie Paris France.2009 ; 8-22.
38. Bardakdjian J, Wajcman H. Epidemiology of sickle cell anemia. *La Revue du Praticien.* 2004 ; 16-22.
39. Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, & all. Groupe de travail SFBC Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin Paris.* 2003 ; 17-34.
40. Doupa D, Djitte M, Gueye P.M, Seck M. et all. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 2017 ; 7-12.

41. Galacteros F. Drépanocytose. Encyclopédie Orphanet. 2000 ; 32-36.
42. Diagne I, Diagne N, Signate H, Camara B, Lopez P. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. Med Trop.2003 ; 45-56.
43. Levy J, Vare B, Clauvel J, Lefrère F, Bezeaud. A, Guilin M. Hématologie et transfusion (Hémoglobine et pathologie) 2eme édition Masson Paris France.2008 ; 75-89.
44. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. N Engl J Med.1995; 28-32.
45. Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte Encyclopédie Médical Hématologie Tome I. 2008 ; 36-42.
46. Bernard. D, Breton Gorius J, Reyes F, Rochant H & Coll. Hémoglobine et SES Gènes. Flammarion 1992 ; 89- 96,351-406.
47. Nagara M, Alba-Sauviat C, Simeona D, Gaudeau-& al. L'hémoglobinoase C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite. Immuno- Anal Biol Spéc. 2009 ; 24:210-216.
48. Choquet S. Hémoglobinopathie Hématologie édition Ellipses Paris France. 2007 ; 1-2.
49. Breton J, Gorius J, Reyes F, Rochan H. L'hématologie de Bernard Dreyfus. Médecine- Sciences 1992 ; 36-55.
50. Emmanuel B, Roch. H. Anémie HémoLytique Corpusculaire par anomalie de l'hémoglobine Ellipses Paris. 2007 ; 42-66.
51. Nicolas Couprie FC. Hémoglobinopathie. Doc laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée, Formation Continue du108028.2000; 25-47.
52. Organisation Mondiale de la santé. World Health Organization. Management of haemoglobin disorders. 2008 ; 17-19.

- 53.** Bachir D. Aspects cliniques des hémoglobinopathies. bio-rad.2008 ; 28-39.
- 54.** Bachir D. Contribution à l'étude des hémoglobines S et C associées à la β thalassémie en Algérie. Thèse de Médecine, Paris VI.1975 ; 47-113.
- 55.** Wajcman H, Lantz B, Girot R. Les maladies du globule rouge. Edition INSERM/ Médecine Science Flammarion, Paris.1992 ; 89-175.
- 56.** Beuzard Y, Rosa J, Galacteros F. Maladies héréditaires du globule rouge Progrès en hématologie Paris.1984, 107-117.
- 57.** Pierre A, Bernard–Alex G. Hémoglobinopathies actualités 2012 ; 23-32. mise à jour le 07/01/2013
- 58.** Gulbis B, Coton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. Encyclopédie Médico-Chirurgicale13-006-D-15.2004 ; 15-44.
- 59.** Kohne E. Hemoglobinopathies : Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. Deutsches Ärzteblatt International. 2011 ; 108 : 31–32:532–40.
- 60.** Calton F, Vestergen F. Hémoglobines anormales rares Encyclopédie Médical Hématologie Tome I
- 61.** Boissel J¹, Wajcman H¹, Labie D¹, Dahmane M², Benabadji M². Hémoglobine G Coushatta (β 22 (B4) \rightarrow Glu \rightarrow Ala) en Algérie. New Revu .Fr Hémato. 1979 ; 32-34.
- 62.** Wajcman H, Dahmane M, Préhu C, et Coll. Hemoglobin J-Biskra; a new mildly unstable α 1 gene variant with a deletion of eight residues (α 50-57, α 51-58, or α 52-59) including the distal histidine. Laboratoire central CHU de Kouba. Alger.1997; 10-11.
- 63.** Christelle F, Jacque D. Anémie hémolytique et hématies fantômes. Annales de Biologie Clinique Volume 69 N° 4. 2011 ; 47-54.

64. Beauvais P. Les méthémoglobinémies héréditaires. Archives de Pédiatrie 7(5).2000 ; 221-245.
65. Horlein H, Weber G. Uber chronisce familiar Methamoglobinamie und eine neue modification des Methanglobins. Deuschs Medizinische Wochenschrift, 1948 ; 73 : 39-40
66. Abaza H, Gara, Ben Chaabene A & all. Variation phénotypique et moléculaire des hémoglobinopathies a review La Tunisie Médicale ; Vol 91 (n°02) 2013 ; 133-137
67. Horlein H, Weber G. Uber Chronic familial metheglobinia. Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete. 1951 ; 197-201.
68. François Lefrère. Hématologie (Thalassémie – Drépanocytose) Edition Vernazobre-Grego 4^{ème} édition Paris France.2002 ; 111-115.
69. Benkirane Agoumi N, Sebar A. Les hémoglobinopathies au Maroc. Arch Pediatr. 2003 ; 648-657.
70. Old JM. Methods for analysis of prenatal diagnosis. Methods Mol Med. 2003; 221-225.
71. Muncie H, juge C. Alpha et bêta-thalassémie. Am Fam Physician. 2009 ; 54-75.
72. Kan YW. Hydrops fetalis with alpha – thalasemia. N. Engl. J. Med. 1967; 22-42.
73. Nekkai M. Prévalence de la Beta Thalassémie Hétérozygote chez les Couples mariés dans la wilaya d'Alger Thèse des Sciences médicales ; Université d'Alger.2006 ; 49-82.
74. La Bêta-Thalassémie Hétérozygote A Dakar. Rev. Cames Sante 2014 ; 2 (1):41-44.
Blood Transfusion 31:213-217
75. Condat JM. La bêta thalassémie intermédiaire. Aspects particuliers à propos de 11 cas recensés en Côte d'Ivoire. Méd. D'Afrique Noire.1980 ; 461-470.

- 76.** Bourkeb Y, Kahlat H. Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia. Mémoire pour obtention du Master en Biochimie. Bejaia, Algérie. 2017 ; 24-54.
- 77.** Girot RDE, Thuret I, Pondarré C. La thalassémie chez l'enfant. 2013 ; 17-35.
- 78.** Belhani M, Dahmane M, Trabuchet G, Benabadji N, Colonna P. Aspects cliniques et biologiques Bêta-thalassémies Sem. Hop. Paris. 1977 ; 53-91.
- 79.** François Lefrère. Hématologie (Thalassémie - Drépanocytose) Edition Vernazobre- Grego 4^{eme} édition Paris Fr. 2002 ; 13-27.
- 80.** Gérard Sébahoum. Hématologie Clinique et Biologique (Anémies hémolytiques par anomalies de l'hémoglobine) Edition Amette Marseille France. 2006 ; 22-32.
- 81.** Galanello R, Ruggeri R, Addis M, Paglietti E, Cao A. Hemoglobin A2 in iron deficient beta- thalassemia heterozygotes.1981; 117-125.
- 82.** Breton J, Gorius J, Reyes F, Rochan H. L'hématologie de Bernard Dreyfus. Médecine-Sciences. 1992 ; 43-66.
- 83.** Agouzal M. Contribution à l'étude du profil épidémiologique de la bêta-thalassémie majeure au Nord-Ouest du Maroc et du Traitement Chelateur de fer Thèse pour l'obtention du doctorat national AA Faculté des Sciences Université Ibn Tofail, Kenitra. 2010 ; 122-223.
- 84.** Chibani J, Gritli E, Kheii F, Benahmed S. (1986) Hémoglobinopathies en Tunisie central : les premiers pas du conseil génétique. Revue Française d'hématologie. 1986 ; 231-233
- 85.** Cotton F, Malaviolle X, Vertongen F, Gubis B. Evaluation of an automated capillary electrophoresis in the for hemoglobinopathies, Clin Lab. 2009; 47-98.
- 86.** Dacie JV, Lewis SM. Practical haematology, Sixth edition. Churchill Livingstone. 1984 ; 11-23.

- 87.** Betke K. Fetal hemoglobin in health and disease proceeding of the 8 the International congress of hematology. Pan Pacific, Press Tokay. 1960; 8-14.
- 88.** Fessas S, Annopoulos G. Hereditary persistence of fetal hemoglobin in Greece. Study and a comparison. Blood.1964; 33-77.
- 89.** Alter BP. The G γ /A γ composition of fetal hemoglobin in Newborne Blood, vol 54. 1979 ; 58-63.
- 90.** Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés d'une hémoglobinopathie. Annales de médecine et thérapeutique. 2010 ; 67-78.
- 91.** Martinez P, Marengo-Rowe A J. Structure-function relations of human hemoglobin. Proceedings "Baylor University Medical Center". 2006; 222- 239.
- 92.** Bunn F, Saunders N. Hemoglobin Molecular, Genetic and Clinical Aspects.1986; 24-26.
- 93.** Chui D, Fucharoen S, ChanV. Maladie de l'hémoglobine H: pas nécessairement un trouble bénin Sang. 2003 ; 12-22.
- 94.** Benjamin/Cummings Publishing Co., Menlo Park, CA, USA. Rapid analysis of -alpha 3.7 thalassaemia and alpha anti 3.7 triplication by enzymatic amplification analysis. Br J Haematol. 1993 ; 44-54.
- 95.** Fattoum S. Evolution of Haemoglobinopathy Prevention in Africa: Results, Problems and Prospect. Medit J Hemat Infect Dis; 1(1); OpenJournal.2009; 139.
- 96.** Galanello R, Cao A, Pagon R, Oiseau T. Alpha-thalassémie. GeneReviews. 2005 ; 23-46.
- 97.** Beuzard Y, Rosa J, Galacteros F. Maladies héréditaires du globule rouge Progrès en hématologie Paris. 1984 ; 107.
- 98.** 2^{ème} Congrès SABC. Le diagnostic des hémoglobinopathies, du phénotype au génotype. Palais de la Culture Moufdi Zakaria Conférence17.2010 ; 123-223.

- 99.** Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad A, Payne DA. (2003). Capillary electrophoresis and its application in the clinical laboratory. *Clin Chim Acta* 2003; 117.
- 100.** Genc A, Korkmaz D.T, Buyukleyla M, Celiker M. Prevalence and Molecular Analysis of β - thalassemia in Adiyaman, Turkey. *Hemoglobin*.2012 ; 36 (2) :131–138.
- 101.** Zertal - Zidani S, Ducrocq R, Weil-Olivier C, Elion J. A novel delta beta fusion gene expresses hemoglobin A (Hb A) not Hb Lepore Senegalese delta (0) beta (+) thalassemia. *Blood*. 2001; 27-34.
- 102.** Couane N, Montalembert M, Hématologie, Hémoglobinopathies : Diagnostic des hémoglobinopathies, Vol, Liv N ; 311 Mars (6-13). 2013 ; 18-25.
- 103.** Wajcman H, Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: detection & characterization. *Indian J med Res*. 2011; 9-15.
- 104.** Jeanne L. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *Rev Optionbio*, 2010 ; 46-58.
- 105.** Alter B, Golf S, Efremov G, Gravel M, Huisman T. Globin chain electrophoresis: a new approach to the determination of the G γ /A γ ratio in fetal hemoglobin and to studies of globin synthesis. *Haemato*.1980; 19-22.
- 106.** Alain Blacque B, Fourestier M. Essentiel médical et Biologie Maloine S A Editeur. 1986 ; 12-24.
- 107.** Belhani M. Les β thalassémies en Algérie étude clinique, biochimique et génétique. Thèse de médecine Université d'Alger.1978 ; 107-115.
- 108.** Soummer AM. Diagnostic des hémoglobinopathies 14^{ème} colloque Corata Nice Acropolis. 1997 ; 35.
- 109.** Ferrier P. Précis de pédiatrie, Deuxième édition. Paris. 1980 ; 298-301.

- 110.** Belmiloudi S, Maboudou, Méreau-Richard C, Harnache B. Etude des hémoglobinopathies : évaluation de l'automate CLHP Variant II (Bio-rad) et comparaison avec l'automate d'électrophorèse capillaire Capillarys(Sebia). 2010 ; 36-77.
- 111.** Giordano C. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int Jnl Lab Hem.* 2013; 35(5):465–479
- 112.** Calton F, Vestergen F. Hémoglobines anormales rares *Encyclopédie Médical Hématologie Tome I.* 2008 ; 175-225.
- 113.** Chui D, Fucharoen S, Chan V. Maladie de l'hémoglobine H : pas nécessairement un trouble bénin *Sang.* 2003 ; 88-112.
- 114.** Joutovsky A, Hadzi-Nesic J, Nardi MA. HPLC retention time as a diagnostic tool for hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60000 samples in a clinical diagnostic laboratory. *Clin.* 2004; 15-32.
- 115.** Zanella-Cleon I, Préhu C, Joly P, Riou J, Becchi M, Wajcman H & all. Strategy for identification by mass spectrometry of a new human hemoglobin variant with two mutations in Cis in the beta-globin chain: Hb S-Clichy [$\beta 6$ (A3) Glu- \rightarrow Val; $\beta 8$ (A5) Lys- \rightarrow Thr]. *Hemoglobin.* 2009; 136.
- 116.** Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, & all. Groupe de travail SFBC Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin Paris.* 2003 ; 22-98.
- 117.** Germain S, Brahimi L, Rohrlich P, Benkerrou M. La transfusion dans la drépanocytose. *Pathol Biol.* 1999 ; 14-28.
- 118.** Emmanuel B, Roch. H. Anémie Hémolytique Corpusculaire par anomalie de l'hémoglobine *Ellipses Paris.* 2007 ; 35-72.
- 119.** Wajcman H, Riou J. Globin chain analysis: an important tool in phenotype study of hemoglobin disorders. *Clin Biochem.* 2009 ; 77.

- 120.** Sif Imane. Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire expérimental d'un laboratoire d'analyses médicales privé. Thèse Doctorat Médecine, Rabat ; n°66. 2013 ; 112-222.
- 121.** Vovan L, Lara-Russo D. Diagnostic biologique des hémoglobinoses. Ann. Pédiat. 1985 ; 45-95.
- 122.** Leung W, Leung K, Lau E, Tan M. Alpha-thalassémie. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 ; 36-56.
- 123.** Bachir D, Galacteros F. La drépanocytose Labo Marcel Mérieux 324. 2000 ; 28-39.
- 124.** Annaix V, Thuillier A Principaux types d'hémoglobinopathies. Le moniteur internat. 1989 ; 72.
- 125.** Ingram V, Stretton A. Human hemoglobin A2: chemistry genetics and evolution. Nature. 1961; 55-57.
- 126.** Kafando E, Savadogo B, Ayéroué J, Nacoulma E, et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs. Une enquête anonyme auprès du corps médical au Burkina Faso. Med Trop 2008 ; 68 : 241- 246
- 127.** Couque N, Gautier JF, Devernay M, Trawinski E, Elion J. Sous-estimation de l'HbA2 chez un patient diabétique très mal équilibré : un piège dans le diagnostic d'un trait b-thalassémique. Communication affichée SFH. 2009 ; 52-59.
- 128.** Lahlou Sara. Profil épidémiologie-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant : expérience de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès (Tunisie). 2013 ; 112.
- 129.** Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of Hemoglobin Disorders. Annals New York Academy of Sciences; 850(1). 2015; 24.

- 130.** Karthika M, Devi K , Rymbui D, Bhardwaj , Ao S, S, et al.(2015)
Prevalence of Hemoglobinopathies in Manipur. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 14(8) Ver. IVp17-20.
- 131.** Zatla. Les bêta-thalassémie dans l'ouest algérien, service d'hématologie Oran.1992 et 2005 ; 11-98.
- 132.** Ariyurek S, Yildiz S, Erdinc A, Yalin,& al. Hemoglobinopathies in the Çukurova Regionand Neighboring Provinces. International journal for hemoglobin research.P1-. 2016; 113.
- 133.** Fawzi Z.O, Hilali A, Fakhroo N, Bin Ali A. & al.
Distribution of Hemoglobinopathies and Thalasseмииs in Qatari Nationals Seen at Hamad Hospital in Qatar. Qatar medical Journal. 2003 ; 12(1): 20-24
- 134.** Buch A, Iqbal B, Bordawekar R, Jain A & al. Patterns of hemoglobinopathies diagnosed by high-performance liquid chromatography in and around Pune (Western Maharashtra, India): pilot study. Journal of MedicalSociety.2016; 111, 115.
- 135.** Tchernia Gilbert. La longue histoire de la drépanocytose. *La revue du praticien*, N°14, monographie. 2004 ; 18-21
- 136.** Sall A, Toure A O, Sene A, Diatta A, et Col. Approche Diagnostique par Le Phenotype de la beta- thalassemie heterozygte a Dakar Rev. Cames. 2014 ; 128-145.
- 137.** Adil A. Eissa, Muna A. Kashmoola. Et all. Molecular Characterization of bêta-Thalasseμία in Nineveh Province Illustrates the Relative Heterogeneity of Mutation Distributions in Northern Iraq. Indian J Hematol.2015; 223.
- 138.** Eatonw A, Hofrichter J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. Blood. 1987; 35-39.
- 139.** Langlois S, Ford JC, Chitayat D. Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada.2008 ; 118-122.

- 140.** Haddad N, Bradai M. Epidémiologie de la bêta thalassémie hétérozygote, dans le Centre hospitalo- Universitaire de Blida: Implications pour le dépistage de la population. 2016 ; 11-22.
- 141.** Genc A, Korkmaz D.T, Buyukleyla M, Celiker M. Prevalence and Molecular Analysis of β - thalassemia in Adiyaman, Turkey. Hemoglobin. 2012 ; 36 (2) : 131–138.
- 142.** Louahabi A, Philippe M, Lali S, Wallemacq P, Maisin D. Evaluation of a new sebia kit for analysis fractions and variants on the capillary system clin chem lab med. 2006; 44 (3):340-345.
- 143.** Hadj Khelil A, Laradi S, Nabli N. et al. Paramètres biochimiques chez les β – thalassémiques. Stratégies d’exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique. Immunological journal, Elsevier SAS. 2001; 16: 315- 320
- 144.** Le Laboratoire suisse d'analyse du dopage (LAD). L'électrophorèse capillaire. http://www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-laboratoire/lad consulté le 24 Mai 2014
- 145.** Shabbir S, Nadeem M, Sattar A, Ara I, Ansari S, Farzana T. Type and frequency of hemoglobinopathies diagnosed in the area of Karachi in Pakistan. Cogent Medicine. 2016; 11.
- 146.** Joutovsky A, Hadzi-Nesic J, Nardi MA. HPLC retention time as a diagnostic tool for hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60000 samples in a clinical diagnostic laboratory. Clin Chem. 2004; 138.
- 147.** Doupa D, Djitte M, Gueye P.M, Seck M. et al. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase. 2017 ; 56.
- 148.** Thein S. L. Genetic modifiers of the beta-haemoglobinopathies. Br J Haematol. 2008; 141.

- 149.** Satta S, Perseu L, Asunis I, Cabriolu A, Maccioni L & all. Compound heterozygosity for KLF1 mutations associated with remarkable increase of fetal hemoglobin and red cell Protoporphyrin Haematologica Italy.2011;11-39.
- 150.** Balgi R.K, Mishra B. Murmu. Clinical and Hematological Profile of Hemoglobinopathies in Two Tribal Communities. 2003; 11-26.
- 151.** Haj Khelil A, Deneden S, Leban N, Daimi H. & al. Hemoglobinopathies in Nord Africa: a review.Hemoglobin; 34:1. 2010; 88.
- 152.** Chabi I Iougbade O. T. Hémoglobinose C : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV). Thèse Doctorat Médecine, Rabat. 2014 ; 92-101.
- 153.** Josiane B, Henri W. Epidémiologie de la drépanocytose. La revue du praticien.2004 ; 28-46.
- 154.** Couane N, Montalembert M. Hématologie, Hémoglobinopathies : Diagnostic des hémoglobinopathies, Vol, Liv N; 311.2013 ; 88.
- 155.** Kamble M., Chatruvedi P. Epidemiology of sickle cell disease in a rural hospital of central india. Indian Pediatrics ; 37: 391-39 stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. Int. J. Biol. Chem. Sci.2000 ; 145-156.
- 156.** Diagne I, Diagne N, Signate H, Camara B, Lopez P. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. Med Trop. 2003 ; 223.
- 157.** Romdhane.H, Amara.H, Abdelkefi.S, et all.Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de beta thalassémie en Tunisie à propos de 26 cas. Transfusion Clinique et Biologique. of Sundargarh District in Orissa, India. Int J Hum Genet. 2014; 3(4): 209-216

- 158.** Satta S, Perseu L, Asunis I, Cabriolu A, Maccioni L & all. Compound heterozygosity for KLF1 mutations associated with remarkable increase of fetal hemoglobin and red cell Protoporphyrin Haematologica Italy.2011;154-175.
- 159.** Baird M, Driscoll L. A nucleotide change at a splice junction in the human β globin is associated with β thalassaemia. Proc. Nat. Acad. Sci. 1981; 78-218
- 160.** Berthet S, Monpoux F, Berard E, Sarles J, Badens C. Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Nice : bilan de 8 dernières années. Archives de pédiatrie. 2010 ; 17:1652-1656
- 161.** Organisation Mondiale de la santé. World Health Organization. Management of haemoglobin disorders. 2008; 225.
- 162.** Wajcman H. Haemoglobins : Structure and function EMC-Hématologie 2. 2005 ; 145–157
- 162.** Lebo R, Carrano A, Burkert L, Schultz K, Dozy A, Ching Y & all. Assignment of Human Beta, Gamma, and delta globin genes to the short arm of chromosome II by chromosome sorting and DNA restriction enzyme analysis. Proc. N ATL. Acad. Sci, USA.1979; 49-85.
- 163.** Girot RDE, Thuret I, Pondarré C. La thalassémie chez l'enfant.2013; 18-32.
- 164.** Louahabi A, Philippe M, Lali S, Wallemacq P, Maisin D. Evaluation of a new sebia kit for analysis fractions and variants on the capillary system clin chem lab med.2006; 44(3):340-5
- 165.** Lefranc M, Lefranc G, Farhat M, Jmour R, Boukef K, Benzard Y & all. Frequency of human A γ^{75TH} globin chain in A population from Tunisia. Hum genet. 1981; 89.
- 166.** Malam-Abdou B.& al. Haemoglobinopathies in Niger. A Review of 6532 electrophoresis of the Biochemistry Laboratory of the Faculty of Medicine of Niamey. Available at www.hsd-fmsb.org.2016; 55.

- 167.** Breton J, Gorius J, Reyes F, Rochan H. L'hématologie de Bernard Dreyfus. Médecine-Sciences.1992 ; 10-25, 55-79.
- 168.** Bauduer F.Hématologie et populations. EMC-Hématologie, Paris, Elsevier SAS.2003 ;13-000-M-56.
- 169.** Diallo D. Suivi des enfants drépanocytaires de 0-15 ans dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalo-universitaire de Bamako. Thèse médecine.2009 ; 36.
- 170.** Harteveld CL, Higgs DR.Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010; 99.
- 171.** Bunn F, Saunders N. Hemoglobin Molecular, Genetic and Clinical Aspects. 1986; 40-55.
- 172.** Galanello R, Cao A, Pagon R, Oiseau T. Alpha-thalassémie. Gene Reviews.2005 ; 198.
- 173.** Montalembert M. Syndrome Thalassémique Encyclopédie Médical Hématologie Tome I Paris France. 2008 ; 67.
- 174.** Taylor J, Dozy A, Kan Y, Varmus H, Lie-Injo L& all (1974)Genetic lesion in homozygous α thalassemia (hydrops fetalis). Nature. 1974; 251-392.
- 175.** Gulbis B, Coton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. Encyclopédie Médico-Chirurgicale13-006-D-15.2004 ; 65.
- 176.** Angastiniotis M, Modell B.Global epidemiology of Hemoglobin Disorders. Annals New York Academy of Sciences.1998; 850(1).
- 177.** Thuret I.Clinical management of beta-thalassaemia. Rev Prat.2014; 64(8):1132-7.French.
- 178.** Kamble M., Chatruvedi P. Epidemiology of sickle cell disease in a rural hospital of central india. Indian Pediatrics;.2000 ; 37: 391-39.

- 179.** Berthet S, Monpoux F, Berard E, Sarles J, Badens C. Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Nice : bilan de 8 dernières années. *Archives de pédiatrie.* 2010 ; 17:1652-1656.
- 180.** Diagne I, Diagne N, Signate H, Camara B, Lopez P. (2003). Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. *Med Trop.*2003 ; 256.
- 181.** Trabuchet G, Dahmane M , Pagnier J , Labie D, Benabadji M. Hb J Mexico in Algeria: Arguments and Heterogenes Distribution of a Genes. Centre de transfusion Sanguine CHU Mustapha. Alger and institut de Pathologie Moléculaire INSERM Cochin Pairs.1982 ; 45.
- 182.** Trabuchet T, Belha N, RichakI F, Hamladji R, Benabadji M, Colonna P. Premières observations d'Alpha-thalassémie en Algérie. *Semaine (La) des hôpitaux de Paris Hématologie algérienne.* 1977 ; 53-116, 885-889.
- 183.** *Revue Algérienne d'Hématologie. Approches Epidémiologiques en Algérie sur le Syndrome Thalassémique et Drépanocytose (Société Algérienne Hélobiologie et Transfusion Sanguine).* 2009 ; 17.
- 184.** Diallo D. Suivi des enfants drépanocytaires de 0-15 ans dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalo-universitaire de Bamako. *Thèse médecine.*2009 ; 89-92.
- 185.** Bain BJ. *Haemoglobinopathy diagnosis.* – 2nd edition. Oxford: Blackwell Publishing. 2006; 313-409.
- 186.** Vinatier I. *Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine* Les cahiers CERBA ; 28: 2e édition.2006 ; 189.
- 187.** Zertal - Zidani S, Ducrocq R, Weil-Olivier C, Elion J. A novel delta beta fusion gene expresses hemoglobin A (Hb A) not Hb Lepore Senegalese delta (0) beta (+) thalassemia. *Blood.*2001; 52.
- 188.** Wajcman H, Moradkhani K. *Abnormal haemoglobins: detection & characterization.* *Indian J med Res.*2011; 109-122.

- 189.** Yameogo P. Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'un alpha thalassémie au centre médical Saint Camille d'Ouagadougou. Thèse, Université d'Ouagadougou.2009 ; 70.
- 190.** Abaza H, Gara, Ben Chaabene A & all. Variation phénotypique et moléculaire des hémoglobinopathies a review La Tunisie Médicale Vol 91 (n°02) .2013; 133-137.
- 191.** Arjoun F/Z. Problèmes posés par les Thalassémies majeures en Algérie 1983 ; Thèse D.E.M.S université d'Alger.

Annexes

**ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES
DES HEMOGLOBINOPATHIES
Dans la Ville de Sétif**

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DESETIF

N°:

Laboratoire Central.

2014-2015....

ETUDE DE L'HEMOGLOBINE*1) ETAT CIVIL DU MALADE DE LA FAMILLE:**

* Nom & Prénom du malade :

* Age : * Lieu de Naissance :

* Nom et Prénom du Père:

* Age : * Lieu de Naissance:

* Nom et Prénom de la Mère :

Lieu de Naissance :

* Adresse: N° Téléphone:...

2) ORIGINES :

* Commune de

* Wilaya de :

3) RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**Clinique:**

Le malade a-t-il été transfusé :		-Ictère	oui	non
- Groupe ABO Rhésus :	-Accidents d'hémolyse	oui	non	
- Chronique:	-Cyanose	oui	non	
- Quand:	-SPM	oui	non	
- Combien:	-Pâleur	oui	non	
Antécédent Personnels : -Prise médicaments		oui	non	

* Ictère néonatal.

- S'agit-il d'un premier épisode ? **Oui /non**- Les parents ont-ils présents ces accidents semblables ? **Oui /non**- Les frères & sœurs ont-ils la même maladie ? **Oui /non***** Résultats des examens biologiques :**

- GR :	-Ferritinémie:
- Hb:	- Bilirubine Libre:
- TCMH:	-COOMBS:
- VGM:	- Test de falciformation:
- Aspect des GR:	-LDH
- Réticulocytes:	

Electrophorèses de l'Hb

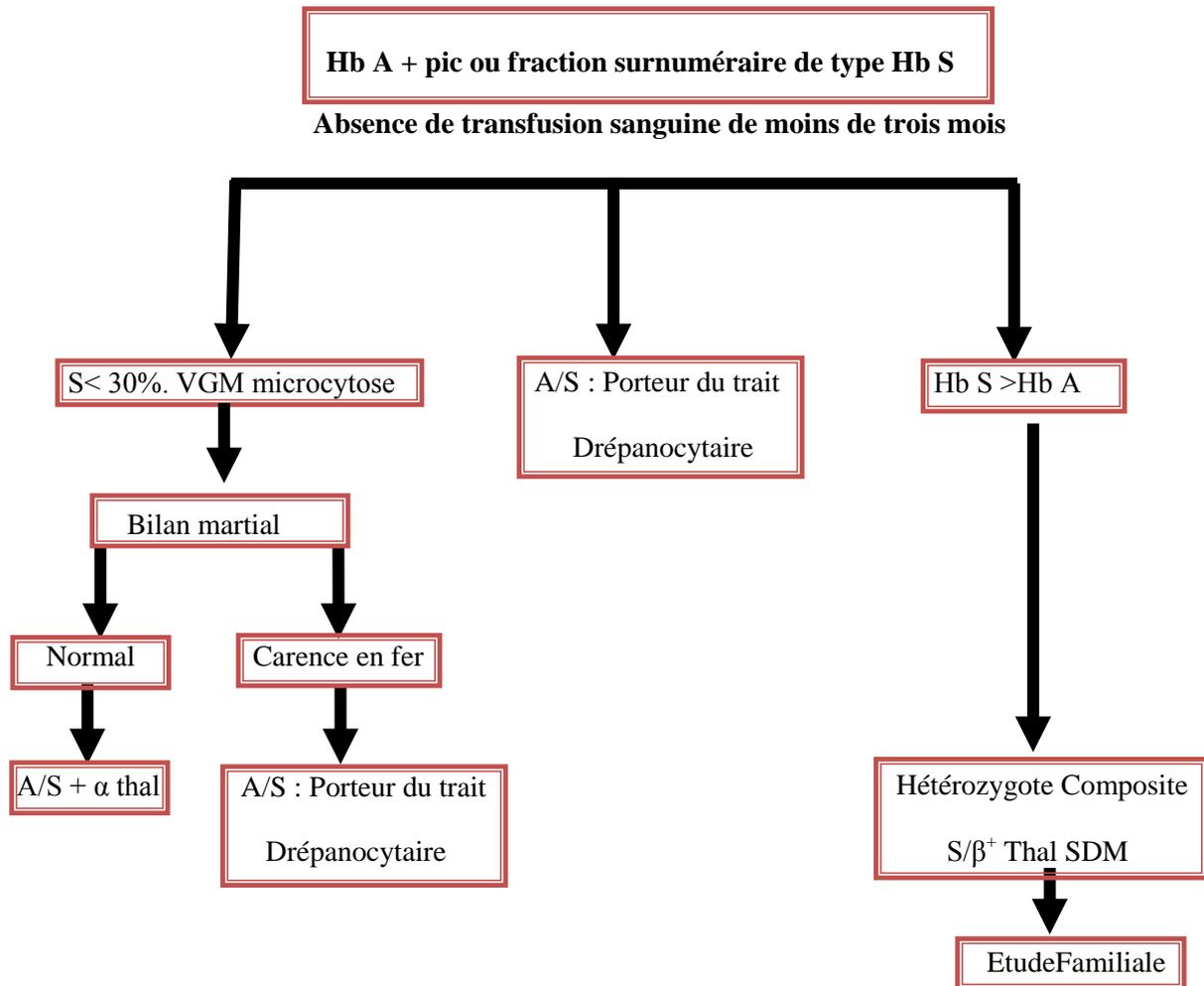
_ Fraction HbA2 =	%
_ Fraction Hb A =	%
_ Fraction Hb F =	%
_ Autre fraction =	%
_ RDA % =	%

DIAGNOSTIC/ Thalassémies

Drépanocytose

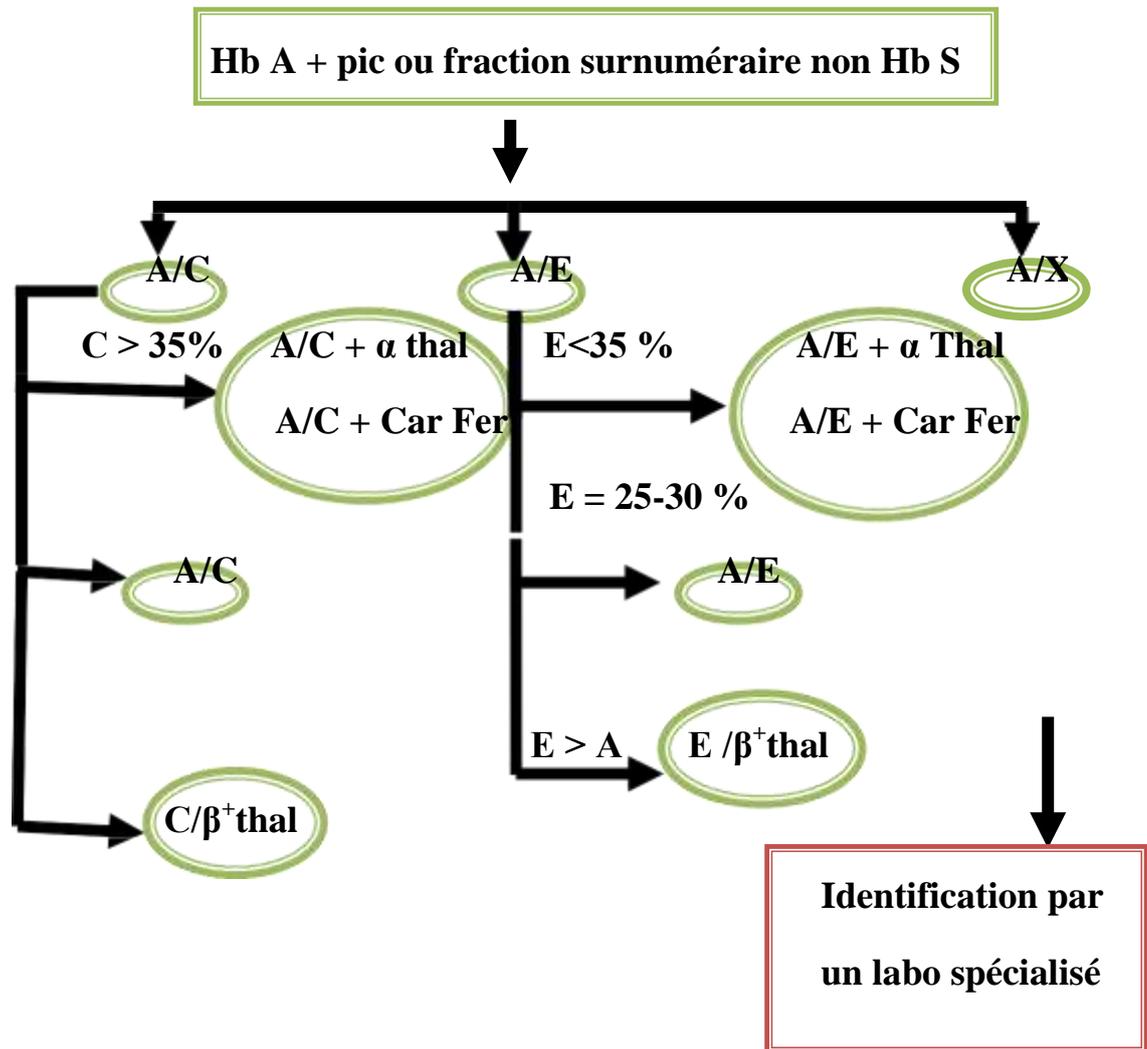
Autres

- N° :2



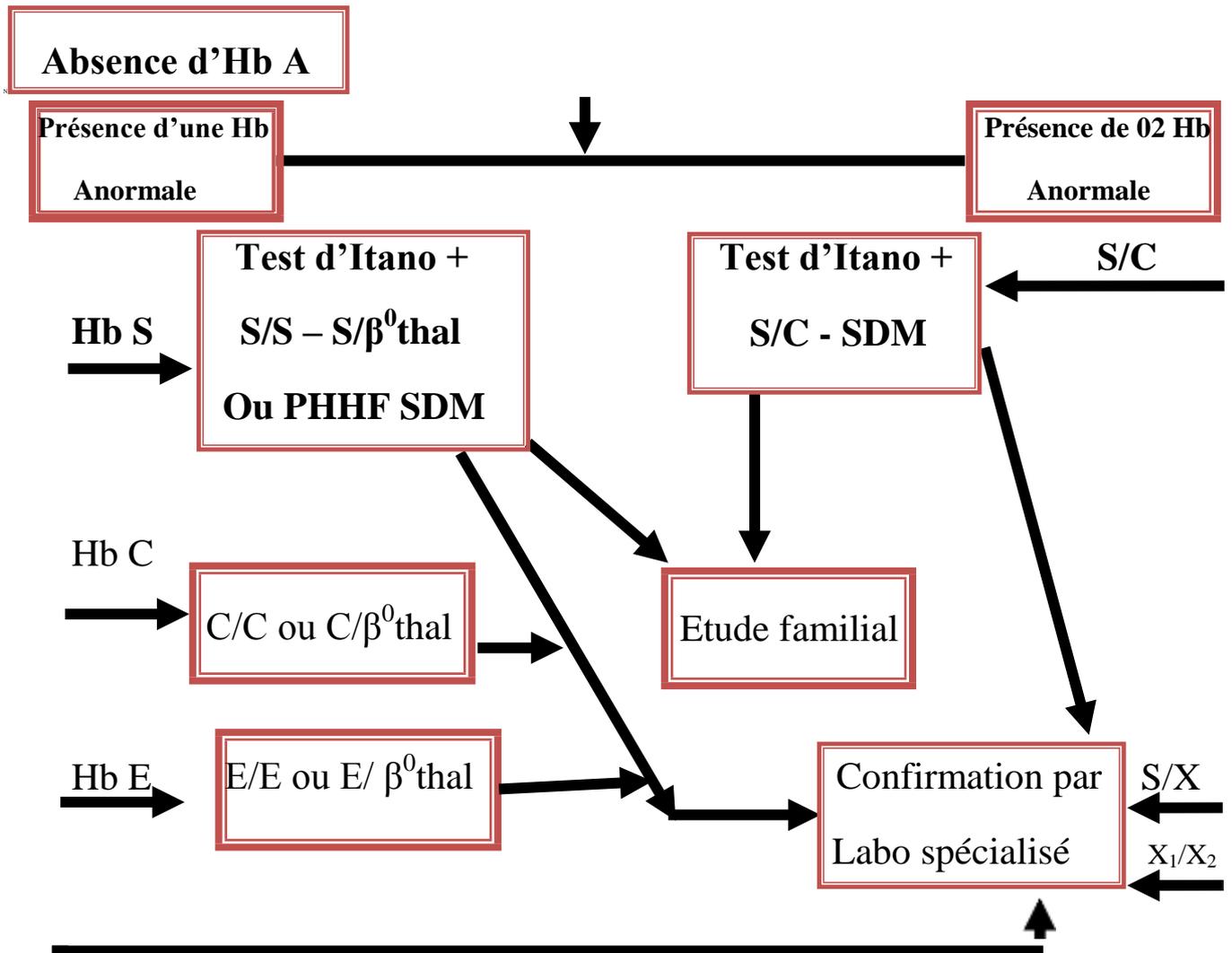
Procédure à tenir devant un pic surnuméraire de type hémoglobine S
(1^{er} Algorithme)

- N° : 3



Procédure à prendre devant une fraction surnuméraire non hémoglobine S
(2^{ème} Algorithme)

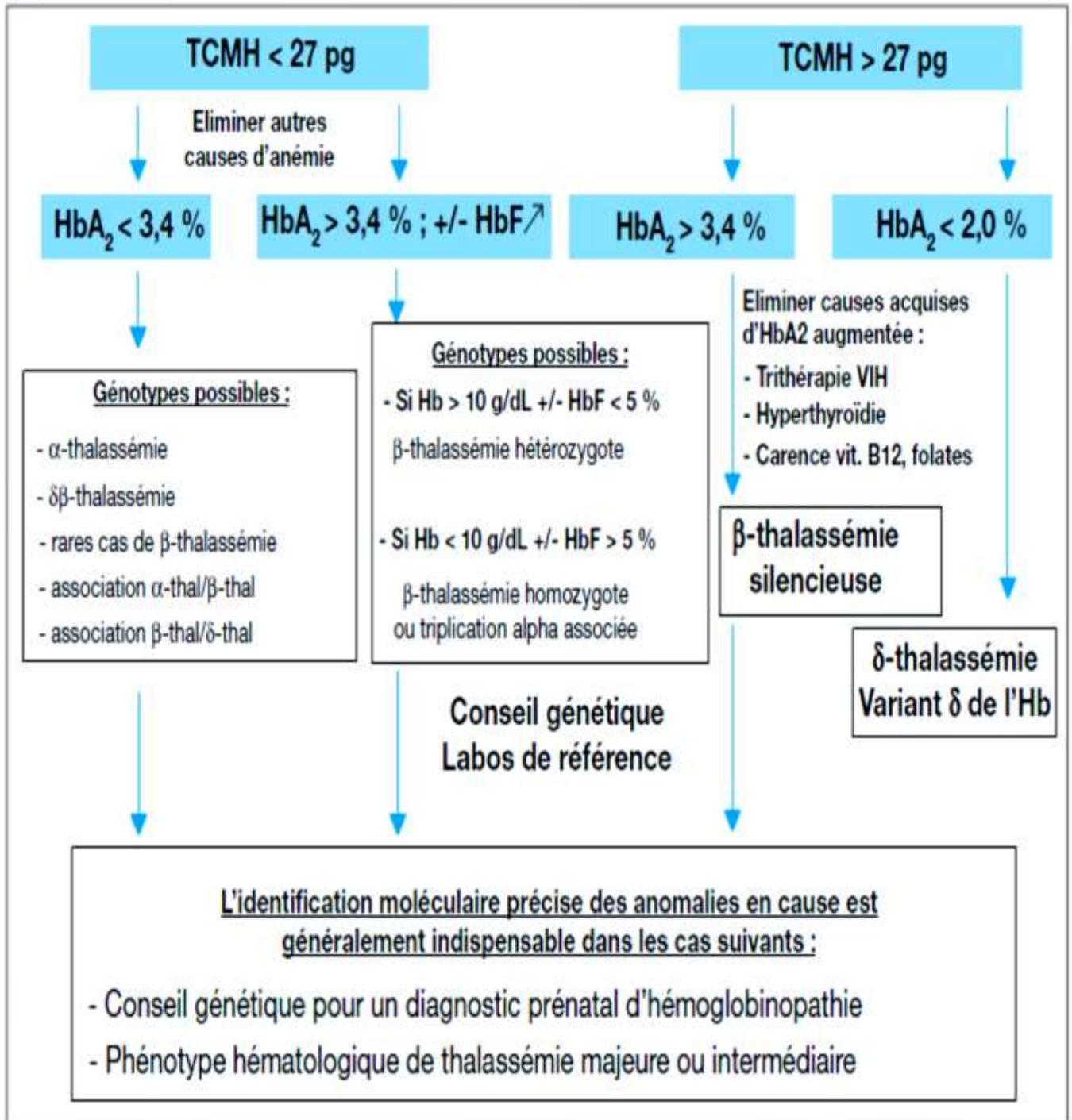
N° : 4



- Procédure à tenir devant l'absence de l'hémoglobine A avec la présence d'une ou de deux hémoglobine anormales

(3^{em} Algorithme)

Anomalies quantitatives de l'Hb A₂ (Sans carence martiale) [226]



Résumé

ASPECTS BIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DES HEMOGLOBINOPATHIES Dans la Ville de Sétif

Résumé :

Les hémoglobinopathies se répartissent en deux grands groupes : les anomalies de structure de la protéine (les hémoglobinoses) et les anomalies de synthèse des chaînes de globine (les thalassémies). Ce travail a pour objectif de faire une étude épidémiologique des hémoglobinopathies, en se basant sur l'analyse phénotypique, et surtout de discuter des pratiques de l'analyse de l'hémoglobine en routine, pour aboutir à des recommandations de la bonne prise en charge de ces analyses. Il s'agit d'une étude prospective, menée entre octobre 2014 et août 2015 dans 09 centres Sanitaires dans la commune de Sétif et extra – commune de Sétif, dans un laboratoire central d'analyses médicale Centre-hospitalo-universitaire de Sétif sous-traitant l'électrophorèse l'hémoglobine par technique capillaire. Les échantillons proviennent de ces centres sanitaires. La prévalence des hémoglobinopathies trouvée est de l'ordre de 8,5% (85 cas des hémoglobinopathies parmi 1000 électrophorèses d'hémoglobines réalisées sur des enfants et nourrissons sains). Les cas enregistrés se répartissent en 6,8 % de thalassémies (0,14% d'alpha thalassémies suspectées dans la ville de Sétif et 6,3 % de bêta thalassémies hétérozygotes répartis en : 15,62 % dans la commune de Ain El Kébira, 9,8 % à Ain Arnet, 9,80 % à Beni Aziz, 6,59 % à la commune de El Eulma et 5,42 % à la ville de Sétif et 4,27 % bêta thalassémies homozygotes à la ville de Sétif et 0,5 % à la commune de El Eulma). 14 cas d'hémoglobinoses C (1,28 % Hb C hétérozygote dans la ville de Sétif et 0,55% à la commune d'El Eulma. 02 cas d'hémoglobinoïde S soit 0,29 % uniquement dans la ville de Sétif et les composites bêta thalassémie- drépanocyte 0,43 % seulement dans la ville de Sétif. Dans 3,7 % des cas, ont une augmentation isolée de l'Hb F réparti en : 1,5% de cette élévation de l'Hb F est secondaire à des affections chroniques chez certains enfants dont la cause essentielle est déficit immunitaire. 21 enfants présentaient une persistance héréditaire de l'hémoglobine Fœtale et 1 enfant avait une $\delta\beta$ thalassémie plus sévère que la PHHF. 9,38 % à Ain El Kébira, 5,88 % dans la commune de Béni Aziz et Ain Arnet, 2,2 % à la commune de l'El Eulma et 1,43 % à la ville de Sétif. L'étude de l'hémoglobine nécessite l'association de plusieurs techniques et lors de l'interprétation des résultats, le biologiste doit disposer des données clinico-biologiques des enfants, afin de porter un diagnostic précis et de pouvoir disposer de données épidémiologiques fiables.

Mots clés : Hémoglobinopathies _ hémoglobinoses _ thalassémies _ persistance héréditaire d'hémoglobine F_ électrophorèse capillaire_ Drépanocytose _ Anémie hémolytique.

Summary:

Haemoglobinopathies fall into two main groups: structural abnormalities of the protein (hemoglobinosis) and abnormalities in the synthesis of globin chains (thalassemias). This work aims to make an epidemiological study of hemoglobinopathies, based on the phenotypic analysis, and above all to discuss the practices of routine hemoglobin analysis, to arrive at recommendations for proper management. of these analyzes. This is a prospective study, carried out between October 2014 and August 2015 in 09 health centers in the municipality of Sétif and extra - municipality of Sétif, in a central medical analysis laboratory Center-hospitalo-universitaire de Sétif under- treating hemoglobin electrophoresis by capillary technique. The samples come from these health centers. The prevalence of hemoglobinopathies found is of the order of 8,5 % (85 cases of hemoglobinopathies among 1000 hemoglobin electrophoresis performed on healthy children and infants). The recorded cases break down into 6,8% of thalassemyas (0,14% of suspected alpha thalassemyas in the city of Sétif and 6,3 % of heterozygous beta thalassemyas distributed in : 15,62 % in the municipality of Ain El Kébira, 9,8% in Ain Arnet, 9,80 % in Beni Aziz, 6,59% in the town of El Eulma and 5,42% in the town of Sétif and 4,27% beta thalassemyas homozygous in the town of Sétif and 0,5% in the town of El Eulma). 14 cases of hemoglobinosis C (1,28% heterozygous Hb C in the city of Sétif and 0,55% in the municipality of El Eulma. 02 cases of hemoglobin S or 0,29% only in the city of Sétif and beta thalassemya-sickle cell composites Only 0,43% in the city of Sétif. In 3,7% of cases, there is an isolated increase in Hb F divided into: 1,5% of this rise in Hb F is secondary to chronic conditions in some children, the essential cause of which is immune deficiency. 21 children presented hereditary persistence of fetal hemoglobin and 1 child had a $\delta\beta$ thalassemya more severe than PHHF. 9,38% in Ain El Kébira, 5,88% in the commune of Béni Aziz and Ain Arnet, 2,2% in municipality of El Eulma and 1,43% in the city of Sétif. The study of hemoglobin requires the association of several techniques and when interpreting the results, the biologist must have the clinical and biological data of the children, in order to make an accurate diagnosis and ir have reliable epidemiological data.

Keywords: Haemoglobinopathies _ hemoglobinosis _ thalassemyas _ hereditary persistence of hemoglobin F_ capillary electrophoresis _ Sickle cell anemia _ Hemolytic anemia.

ملخص:

ينقسم الهيموغلوبين المرضي إلى قسمين اثنين: تشوهات في بنية البروتين (داء الهيموغلوبين) و تشوهات تخليق سلسلة الغلوبين (الثلاسيما). و يهدف هذا العمل إلى إجراء دراسة وبائية حول الهيموغلوبين المرضي اعتمادا على تحليل النمط الظاهري و مناقشة على وجه الخصوص الممارسات الروتينية لتحليل الهيموغلوبين من أجل التوصل إلى توصيات التكفل الجيد بهذه التحاليل. و يتعلق الأمر بدراسة استشرافية (مستقبلية) أجريت ما بين أكتوبر 2014 و أوت 2015 في 09 مراكز صحية داخل بلدية سطيف و خارجها في مخبر مركزي للتحاليل الطبية بمركز سطيف الاستشفائي الجامعي بالتعامل من الباطن الهيموغلوبين الكهربائي بواسطة تقنية الشعيرات الدموية. تم أخذ العينات من هذه المراكز الصحية. تبلغ نسبة انتشار اعتلال الهيموغلوبين 8.5% (85 حالة من اعتلالات الهيموغلوبين بين 1000 الهيموغلوبين الكهربائي أجريت على أطفال و رضع أصحاء). تنقسم الحالات المسجلة إلى نسبة 6.8% من الثلاسيما (0.14% ثلاسيما ألفا مشتبه بها في مدينة سطيف و 6.3% ثلاسيما بيتا متغيرة الزيغوت موزعة كما يلي: 15.62% في بلدية عين الكبيرة و 9.8% بعين أرناط و 9.80% ببني عزيز و 6.59% في بلدية العلمة و 5.42% في مدينة سطيف و 4.27% ثلاسيما بيتا متجانسة الزيغوت بمدينة سطيف و 0.5% ببلدية العلمة). 14 حالة من داء الهيموغلوبين C (1.28% Hb C متغيرة الزيغوت في مدينة سطيف و 0.55% في بلدية العلمة). حالتان اثنتان من داء الهيموغلوبين S أي 0.29% في مدينة سطيف وحدها و مكونات بيتا ثلاسيما-فقر الدم المنجلي بنسبة 0.43% في مدينة سطيف فقط. كما لدينا زيادة معزولة من Hb F في 7.3% من الحالات موزعة كما يلي: 1.5% من هذا الارتفاع في Hb F ثانوي في أمراض مزمنة لدى عدد من الأطفال الذي يعود سببه الرئيسي إلى نقص المناعة. أظهر 21 طفلا استمرارية وراثية للهيموغلوبين الجنيني و أظهر طفل واحد β ثلاسيما أشد حدة من PHHF. 9.38% بعين الكبيرة و 5.88% في بلدية بني عزيز و عين أرناط و 2.2% في بلدية العلمة و 1.43% في مدينة سطيف. تتطلب دراسة الهيموغلوبين المزج بين عدة تقنيات خلال تفسير النتائج و قراءتها. يجب أن يملك عالم الأحياء معطيات سريرية بيولوجية (أحيائية) للأطفال للحصول على تشخيص دقيق و يتمكن من امتلاك معطيات وبائية موثوقة.

الكلمات المفتاحية:

الهيموغلوبين المرضي، داء الهيموغلوبين، الثلاسيما، استمرارية وراثية للهيموغلوبين الجنيني، كهرباء الشعيرات الدموية، فقر الدم المنجلي، فقر الدم الانحلالي.