

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université MOULOUD MAMMARI de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie – Microbiologie



Mémoire de fin d'étude En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Option : Biochimie Appliquée

Thème :

**Etude statistique des paramètres hématologiques dans le cas des
hémoglobinopathies au CHU NEDIR Mohamed**

Réalisé par : **LAMALI Farida**

Encadrée par : **Mme BEMMANSOUR Nadia**

Soutenu : Le mercredi 20 septembre 2023

Devant le jury :

Mme BEDOUHENE Samia :	MCA	à	l'UMMTO	Présidente
Mme BEMMANSOUR Nadia :	MCA	à	l'UMMTO	Promotrice
Mme SENANI Nassima :	MCA	à	l'UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements :

Je tiens à remercier en premier lieu le dieu le tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la volonté afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements et ma profonde gratitude à ma promotrice Mme BEMMANSOUR N., Maitre de Conférence Classe A à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi-ouzou pour l'honneur qu'elle m'a fait en dirigeant ce travail, pour ses aides, ses conseils, tout au long de son élaboration.

Mes remerciements vont à Mme BEDOUHENE S., Maitre de conférence Classe A d'avoir présider mon jury de mémoire.

Mes remerciements vont à Mme SENANI N., d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'avoir consacré une partie de son temps à examiner ce travail.

Farida

Dédicaces :

Je dédie ce travail à mes chers parents Monsieur LAMALI

Mokrane et Madame

DJENNADI Nassima pour leurs amour et sacrifice tout

au long de mes études.

Je le dédie à mes chères frères Ferhat et Djamel.

Table de matière :

Introduction	1
---------------------------	---

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : L'hémoglobine

1. Définition de l'hémoglobine.....	5
2. Structure de l'hémoglobine.....	5
2.1. La globine.....	5
2.2. L'hème.....	6
3. Les différentes hémoglobines humaines.....	7
4. Fonction de l'hémoglobine.....	8
5. La Synthèse de l'hémoglobine.....	9
6. Catabolisme de l'hémoglobine.....	10
6.1. Le système réticulo-endothélial de la rate.....	10
6.2. Le foie /la vésicule biliaire.....	11
6.3. L'intestin et le rein.....	11
6.4. Devenir de catabolite de l'hème.....	11

Chapitre 2 : Les hémoglobinoopathies

1. Définition des hémoglobinoopathies.....	14
2. Les anomalies quantitatives.....	14
2.1. La drépanocytose.....	14
2.1.1. La transmission de la drépanocytose.....	15
2.1.2. La physiopathologie de la drépanocytose.....	16
2.1.3. Caractéristiques cliniques et biologiques de la drépanocytose.....	18
2.2. L'hémoglobinoase C.....	20
2.3. L'hémoglobinoase E.....	21
2.4. Les deux autres hémoglobinooses.....	23
3. Les anomalies qualitatives.....	23
3.1. Les α thalassémies.....	24
3.2. Les β thalassémies.....	25
4. La physiopathologie des thalassémies.....	25
4.1. La physiopathologie des α thalassémies.....	25
4.2. La physiopathologie des β thalassémies.....	25
5. Caractéristiques cliniques et biologiques des α thalassémies.....	28
6. Caractéristiques cliniques et biologiques des β thalassémies.....	29

Chapitre 3 : Diagnostic des hémoglobinoopathies

1. Interrogatoire.....	32
2. Tests hématologiques.....	32
2.1. Prélèvement sanguin.....	32
2.2. La NFS.....	33
2.3. Test de réticulocytes.....	34
2.4. Bilan martial.....	34
2.5. Test de falciformation d'Emmel.....	35
2.6. Test d'Itano.....	36
3. Frottis sanguin.....	37

3.1. Variations morphologiques du frottis sanguin.....	37
4. Tests biochimiques.....	39
4.1. L'électrophorèse sur acétate de cellulose à (Ph=8,6).....	39
4.2. L'électrophorèse sur gel d'Agar à Ph=6.....	40
4.3. L'isoélectrophocalisation (IEF).....	41
4.4. L'électrophorèse capillaire.....	42
4.5. La chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	47

Partie 2 : Partie expérimentale

Matériel et méthodes

A. Matériel.....	50
1. Caractéristiques de l'étude.....	50
2. Population étudiée.....	50
B. Méthodes.....	50
1. Circonstance d'étude de l'hémoglobine.....	50
1.1. Le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques.....	50
1.2. Le diagnostic étiologique d'anomalies biologique.....	51
2. Diagnostic biologique.....	51
3. Partie pré-analytique.....	51
3.1. Condition de l'étude de l'Hb.....	51
3.2. Prélèvement sanguin.....	52
3.3. Conservation des échantillons.....	52
3.4. Délai de traitement des échantillons.....	52
4. Partie analytique.....	52
4.1. Hémologie.....	52
4.1.1. L'hémogramme.....	52
4.1.1.1. Mode opératoire.....	52
4.1.2. Le frottis sanguin.....	53
4.1.2.1. Matériel.....	53
4.1.2.2. Mode opératoire.....	54
4.1.2.3. Qualités d'un bon frottis sanguin.....	54
4.1.2.4. Coloration du frottis sanguin.....	55
4.1.2.4.1. Mode opératoire.....	55
4.1.2.4.2. Etude microscopique du frottis sanguin.....	55
4.1.3. Numération des réticulocytes.....	56
4.1.3.1. Conditions du prélèvement.....	56
4.1.3.2. Principe.....	56
4.1.3.3. Matériels et réactifs.....	57
4.1.3.4. Technique.....	57
4.2. La biochimie.....	57
4.2.1. Electrophorèse capillaire d'hémoglobine.....	57
4.2.2. La préparation des échantillons.....	58
5. Analyse statistique.....	59
Résultats et discussion.....	63
Résultats.....	64
Discussion.....	88
Conclusion.....	97

Références bibliographiques	100
Résumé	109

Liste des abréviations :

A : Adénine.

ACD : Anti coagulant dextrose.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ATRX : Transcriptional regulator ATRX also known as ATP-dependent helicase ATRX

BCL11A : B-cell lymphoma/leukemia 11A

CA : Cell analyseur.

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CO : Monoxyde de carbone.

CRP : Protéine C réactive.

δ : Delta.

2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycérate.

ε : Epsilon.

EC : Electrophorèse capillaire.

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

EPO : Erythropoïétine.

Fe 2+ : L'ion divalent du fer.

γ : Gamma.

GATA1 : GATA binding protein 1.

g/l : Gramme par litre.

Gap-PCR : Aldéhyde phospho glycérique-Polymerase chain reaction.

GAG : L'acide glutamique

GR : Globule rouge.

GTG : Thymine.

Hb : Hémoglobine.

Hb A : Hémoglobine A.

HbA1C : Hémoglobine glyquée.

Hb A2 : Hémoglobine A2.

Hb AS : Drépanocytose hétérozygote.

Hb C : Hémoglobine C.

Hb D : Hémoglobine D.

Hb E : Hémoglobine E.

Hb F : Hémoglobine F.

Hb H : Hémoglobine H.

Hb S : Drépanocytose.

Hb SS : Drépanocytose homozygote.

HMOX1 : Heme Oxygenase 1.

HPLC : High performance liquid chromatography.

IEF : Isoelectric focusing.

kV : Kilovolt.

LCR : Locus Control Region.

LDH : Lactate déshydrogénase.

MCS-R : Multispecies conserved sequences.

NTDT : Thalassémies non dépendantes des transfusions.

μmol/l : Micromole par litre.

NFS : Numération formule sanguine.

OMS : L'organisation mondiale de la santé.

Pg : Picogramme.

Ph : Potentiel hydrogène.

PPIX : Protoporphyrine IX.

ψ : Psi.

RBC : Red Blood Cell.

SDM : Syndromes drépanocytaire majeur.

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

TDT : Thalassémies dépendantes des transfusions.

Θ : Theta

VGM : Volume globulaire moyen.

ζ : Zêta.

Z1 : Zone 1.

Z15 : Zone 15.

La liste des figures :

Figure 1 : Globules rouges observées au microscope électronique.....	5
Figure 2 : Structure de l'hémoglobine.....	7
Figure 3 : Représentatin schématique de l'effet de l'oxygénation et de la désoxygénation de la structure quaternaire de l'hémoglobine.....	9
Figure 4 : Synthèse de l'hémoglobine.....	10
Figure 5 : Catabolisme de l'hémoglobine.....	12
Figure 6 : La forme d'hémoglobine anormale.....	15
Figure 7 : Schéma de la transmission de la drépanocytose.....	16
Figure 8 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	17
Figure 9 : Physiopathologie de la β thalassémie	27
Figure 10 : Test d'Emmel.....	36
Figure 11 : Test de solubilité de l'hémoglobine S (test d'Itano).....	36
Figure 12 : Différentes formes des inclusions intra-erythrocytaires.....	38
Figure 13 : Différentes anomalies de la teinte des globules rouges.....	38
Figure 14 : Différentes anomalies morphologiques des gloobules rouges.....	39
Figure 15 : Electrophorèse sur acétate à pH alcalin.....	40
Figure 16 : Electrophorèse sur gel d'Agar à pH=6.....	41
Figure 17 : Profil d'isoélectrophocalisation (dépistage néonatal).....	42
Figure 18 : Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire.....	43
Figure 19 : Profil électrophorétique d'Hb A/S.....	44
Figure 20 : Profil électrophorétique d'Hb SS.....	45
Figure 21 : Profil électrophorétique d'Hb AA (normal).....	45
Figure 22 : Profil électrophorétique de la α thalassémie.....	46

Figure 23 : Profil électrophorétique de la β thalassémie.....	46
Figure 24 : L'automate médonique CA (cell analyseur.620).....	53
Figure 25 : Hématies microcytaire.....	56
Figure 26 : Echinocytes.....	56
Figure 27 : Coloration des réticulocytes au bleu de Crésyl brillant.....	57
Figure 28 : L'automate de l'électrophorèse capillaire «Sebia ».....	57
Figure 29 : Schéma décisionnel pour l'étude de l'hémoglobine.....	60
Figure 30 : Conduite à tenir devant une anomalie quantitative d'HbA2.....	61
Figure 31 : Conduite à tenir devant une anomalie quantitative d'HbF.....	62
Figure 32 : Répartition des patients d'étude selon le type d'hémoglobinopathie.....	65
Figure 33 : Répartition des patients d'étude selon le sexe.....	66
Figure 34 : Répartition des patients d'étude selon l'âge.....	67
Figure 35 : Répartition des patients d'étude selon la consanguinité.....	67
Figure 36 : Répartition des patients d'étude selon leurs région.....	68
Figure 37 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le sexe.....	69
Figure 38 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon leurs antécédents personnels.....	70
Figure 39 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon leurs antécédents familiaux.....	71
Figure 40 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon leurs renseignements cliniques.....	72
Figure 41 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux d'Hb (g/dl).....	74
Figure 42 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de VGM (fl).....	75
Figure 43 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de TCMH (pg).....	76

Figure 44 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux des globules rouges.....	77
Figure 45 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de réticulocytes (%)......	78
Figure 46 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de ferritinémie.....	79
Figure 47 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la poïkilocytose.....	80
Figure 48 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la taille des globules rouges.....	81
Figure 49 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon l'anisocytose.....	81
Figure 50 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la coloration des globules rouges.....	82
Figure 51 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon les cellules frottis sanguin.....	83
Figure 52 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux d'HbA.....	84
Figure 53 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux d'HbA2.....	85
Figure 54 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux d'HbF.....	85

Liste des tableaux :

Tableau I : Formules moléculaires des hémoglobines humaines.....	8
Tableau II : Caractéristiques cliniques et biologiques de la drépanocytose hétérozygote et homozygote.....	18
Tableau III : Principaux signes cliniques des hémoglobinopathies SS, SC, S β	19
Tableau IV : Tableau résumant les caractéristiques biologiques des hémoglobinopathies S hétérozygotes composites.....	20
Tableau V : Tableau résumant les caractéristiques biologiques des hémoglobinopathies.....	21
Tableau VI : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémoglobine E.....	22
Tableau VII : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémoglobine O-Arab et l'hémoglobine D-Punjab.....	23
Tableau VIII : Classification phénotypique des thalassémies.....	24
Tableau IX : Caractéristiques cliniques et biologiques des α thalassémies.....	28
Tableau X : Les signes cliniques des β thalassémies.....	29
Tableau XI : Caractéristiques clinico-biologiques des β thalassémie.....	30
Tableau XII : Valeurs normales d'un hémogramme.....	33
Tableau XIII : Définition de l'anémie selon le taux de reticulocytes.....	34
Tableau XIV : Classification des carences en fer.....	35
Tableau XV : Représentation des valeurs moyennes de l'hémogramme chez les patients atteints de la β thalassémie hétérozygote.....	73
Tableau XVI : Les valeurs de l'hémogramme du patient X.....	86
Tableau XVII : Les valeurs du profil électrophorétique du patient X.....	86
Tableau XVIII : Les valeurs de l'hémogramme du patient Y.....	87
Tableau XIX : Les valeurs du profil électrophorétique du patient Y.....	87

Introduction :

Les hémoglobinopathies sont des mutations héréditaires affectant la partie protéique de l'hémoglobine dite globine (**Emile, 2022**).

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 nouveaux-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine. Ces pathologies sont surtout répandues dans les régions tropicales et s'étendent à la majorité des pays du fait des migrations de populations (**Mario et Sala, 2016**).

Les hémoglobinopathies sont classiquement séparées en deux grandes catégories: soit un défaut qualitatif avec production en quantité normale d'Hb « hémoglobine anormale »; soit un défaut quantitatif de production de l'Hb normale, ce qui correspond à une thalassémie. La différence est physiopathologique plus que génétique car les mêmes anomalies moléculaires sont le plus souvent rencontrées dans les deux pathologies. La transmission est dans la très grande majorité des cas de type autosomique récessive. Le diagnostic moléculaire des hémoglobinopathies (séquençage, dot-blot, Gap-PCR...) occupe actuellement une place importante dans le cadre du diagnostic, mais il nécessite toujours au préalable une analyse phénotypique précise par les techniques non séparatives (test d'Itano, test d'Emmel,...) et les techniques électrophorétique (EC, IEF...) ou chromatographique (HPLC,...) (**Couque et al., 2016**).

Elles sont souvent graves dans leurs formes majeures, leur prise en charge est lourde avec un grand impact psycho-social sur les patients et leurs familles. Elles sont classées parmi les maladies rares, insuffisamment connues des professionnels de santé. Cette méconnaissance est à l'origine d'une errance diagnostique, d'un retard dans leur prise en charge et par conséquent une morbidité et une mortalité élevée chez ces patients. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2008 des données concernant l'épidémiologie des hémoglobinopathies : plus de 330000 cas naissent chaque année avec une hémoglobinopathie (83% des cas de drépanocytose, 17% des cas de thalassémie). Les troubles de l'hémoglobine sont responsables d'environ 3,4% des décès chez les moins de 5 ans. A l'échelle mondiale, 7% environ des femmes enceintes seraient porteuses d'une forme de la thalassémie et 1% des couples sont à risque. Toutefois, elles sont relativement fréquentes dans certaines régions du globe où les mariages consanguins sont communs (**Dahmani, 2017**).

L'objectif de notre étude consiste à rechercher certaines anomalies de l'hémoglobine les plus fréquentes dans la population de la wilaya de Tizi-Ouzou. Dans un premier temps, nous présentons un bref rappel sur l'hémoglobine, les hémoglobinopathies et leur diagnostic. La

seconde partie rapporte les techniques utilisées et les résultats obtenus sur un groupe de patients suspects d'hémoglobinopathie dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : L'hémoglobine

1- Définition de l'hémoglobine :

Le terme « hémoglobine » a été introduit en 1862 par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler pour désigner le pigment respiratoire du globule rouge (GR) (Wajcman et Kiger, 2002).

L'hémoglobine est une chromoprotéine, qui permet aux érythrocytes de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus (Figure 1). Un érythrocyte normal contient 640 millions de molécules d'hémoglobine qui confère au sang sa couleur rouge (Steiger, 2015).



Figure 1 : Globules rouges en forme biconcave observés au microscope électronique (Siméoni, 2013).

2- Structure de l'hémoglobine :

La molécule d'hémoglobine (Hb) est une chromoprotéine est une hétéroprotéine composée d'une protéine (la globine) et d'un groupement prosthétique (l'hème) (Figure 2). C'est un tétramère constitué de 4 chaînes identiques 2 à 2, L'HbA1 qui est composée de deux chaînes α et de deux chaînes β ($\alpha_2\beta_2$) (Aubry et Gaüzère, 2023). Dont chacune contient un hème. Cet hème est une molécule organique en forme de disque, qui présente dans son centre, un ion de fer (Fe^{2+}). D'un côté le fer est lié à la protéine, de l'autre côté, il peut fixer l'oxygène (Steiger, 2015).

2-1 La globine :

C'est un ensemble de 4 chaînes polypeptidiques semblables deux à deux et appelées α et β pour l'hémoglobine A, l'Hb A = $\alpha_2\beta_2$: chaque chaîne est un polypeptide. C'est-à-dire qu'elle

est constituée d'acides aminés (146 pour la chaîne β et 141 pour la chaîne α) réunis par des liaisons peptidiques. La chaîne ainsi formée s'enroule sur elle-même en spirale pour réaliser une structure secondaire en hélice. En fait l'hélice est discontinue, l'ensemble de la chaîne formant huit segments hélicoïdaux séparés par de courts segments non hélicoïdaux au niveau desquels se font des courbures pour donner à chaque chaîne sa forme définitive. Des liaisons de natures diverses entre acides aminés mis en contact par les courbures de la molécule la stabilisent (structure tertiaire). Enfin la réunion de deux chaînes α et de deux chaînes β forme une molécule symétrique globulaire : c'est la structure quaternaire (**Hamidou, 2018**).

2-2 L'hème :

L'hème (ou Ferro-protoporphyrine IX) est composé d'une molécule de protoporphyrine IX (PPIX) associée à un atome de fer sous forme ferreuse Fe (II). Le fer ferreux lie les quatre atomes d'azote du noyau tétrapyrrole par quatre liaisons de coordination. L'hème s'associe à de nombreuses apoprotéines pour former les hémoprotéines. Ces hémoprotéines ont pour fonction principales le transport et le stockage de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine), le transport d'électrons (cytochromes de la chaîne respiratoire) et les réactions d'oxydo-réduction (cytochromes P450, catalase, peroxydase, cyclooxygénase, ...). Cinq classes d'hème existent : a, b, c, d et d1, l'hème b constitutif de l'hémoglobine est lié de façon non-covalente à l'apoprotéine (**Rio, 2016**).

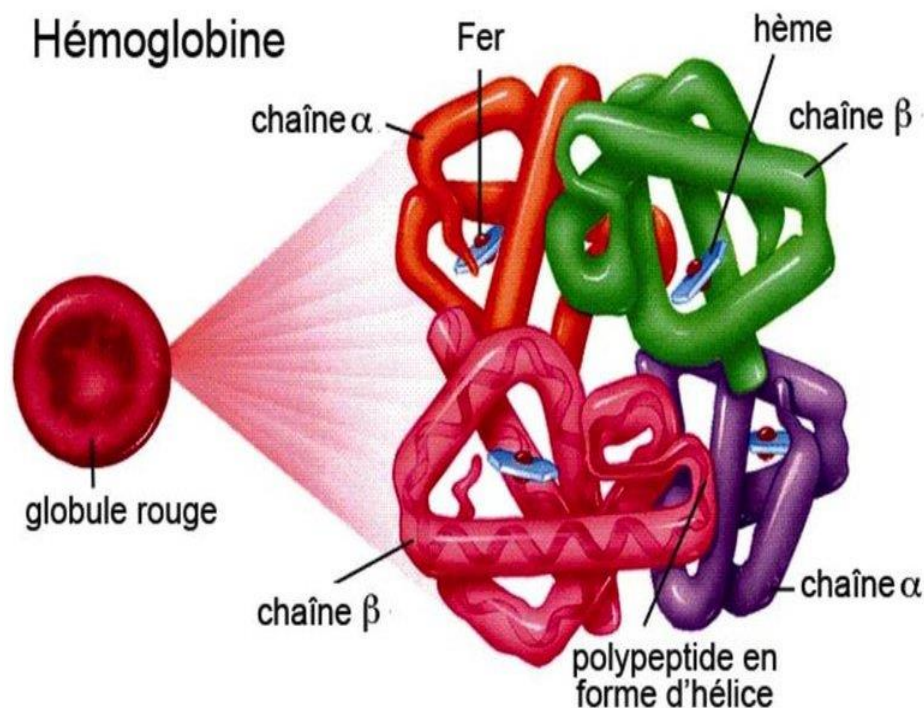


Figure 2 : Structure de l'hémoglobine (Belinga, 2019).

3- Les différentes hémoglobines humaines :

Les différentes hémoglobines qui se succèdent ontologiquement se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Chez l'homme, il existe deux commutations («Switch»), l'une pour le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, et la seconde de la vie fœtale à la vie adulte (Tableau I).

- Durant la vie embryonnaire : à la place de la sous-unité α présente dans l'hémoglobine mature, on trouve la sous-unité ζ . De même, à la place de la sous-unité β se trouve la chaîne ϵ , spécifique de cette période initiale de la vie, sont également présentes les chaînes γ (ou fœtales) ;
- L'hémoglobine F (HbF) : est détectable à partir de la 5^{ème} semaine et est le constituant hémoglobinique principal de cette période de la vie. L'hémoglobine F : est produite dès les premiers stades de la gestation. Elle atteint entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine un

taux de 90% qui reste ensuite à peu près constant jusqu'à la naissance. Chez l'adulte normal, l'hémoglobine F ne subsiste plus qu'à l'état de traces inférieures à 1% ;

- Hémoglobine de l'adulte : le profil électrophorétique de l'hémoglobine caractéristique de l'adulte s'observe à partir de l'âge de six mois mais peut, de façon non exceptionnelle, être retardé. L'hémoglobine A, représente alors plus de 95% de la totalité des hémoglobines. Il existe un constituant mineur, l'hémoglobine A2, dont la synthèse débute dans la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5% (Keita, 2020).

Tableau I : Formules moléculaires des hémoglobines humaines (Balédent, 2016).

Tableau I : Formules moléculaires des hémoglobines humaines			
		ADULTE	NOUVEAU-NE
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97 %	15 - 30 %
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	2 - 3 %	Traces
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1 %	70 - 85 %

4- Fonction de l'hémoglobine :

L'hémoglobine est responsable de transport de l'O₂, en le fixant au niveau des poumons puis sa libération au niveau des tissus. Au cours de la fixation ou de la libération de l'oxygène, les sous unités α et β se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de la molécule à l'état désoxygéné et contraction à l'état oxygéné ce qui fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire (Figure 3).

Les principaux mouvements se font au niveau des liaisons faibles $\alpha_1\text{-}\beta_2$ et $\alpha_2\text{-}\beta_1$ ce qui explique les anomalies structurales à ce niveau lors d'une mutation, en raison de l'affinité accrue de l'Hb pour l'O₂.

L'Hb assure également le transport du CO₂ des tissus aux poumons, ce CO₂ se combine aux groupements amines de la globine pour former la carbaminohémoglobine (Traore, 2018).

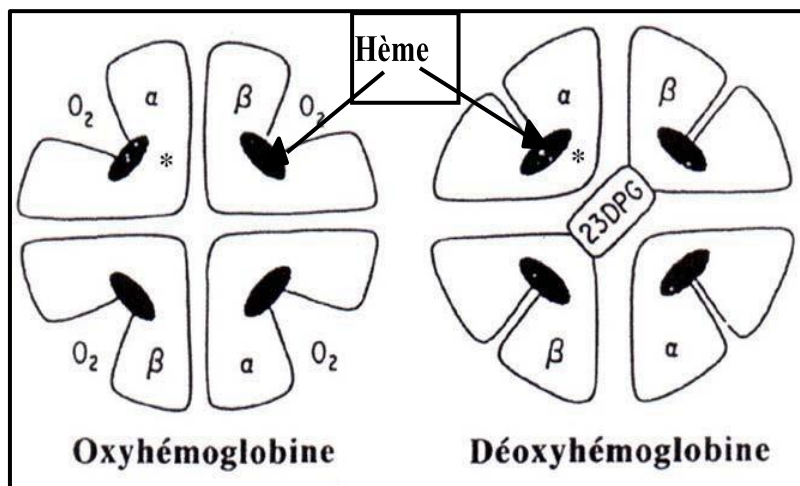


Figure 3 : Représentation schématique de l'effet de l'oxygénation et de la désoxygénation sur la structure quaternaire d'hémoglobine (Schmidt et al., 2014).

5- La synthèse de l'hémoglobine :

Les différentes chaînes de globine sont codées par des gènes localisés sur deux « clusters » : le cluster α , localisé sur le chromosome 16, et le cluster β , localisé sur le chromosome 11.

Une molécule d'hémoglobine associe deux chaînes produites par des gènes localisés sur le chromosome 16 (chaînes ζ chez l'embryon, chaînes α chez le fœtus et l'adulte) et deux chaînes produites par des gènes situés sur le chromosome 11 (chaînes ϵ chez l'embryon ; chaînes γ chez l'embryon, le fœtus et le nouveau-né ; chaînes β majoritairement et chaînes δ chez l'enfant et l'adulte). Les gènes à l'origine de l'expression de l'HbA sont donc : les gènes α présents en 4 exemplaires (chaque gène est responsable de la synthèse d'environ 25 % des chaînes α) et les gènes β présents en 2 exemplaires (chaque gène est responsable de la synthèse d'environ 50 % des chaînes β) (Figure 4).

Pour rappel, un gène est une structure nucléotidique portant l'information génétique; il est transcrit en ARNm qui, après maturation, pourra être traduit en une chaîne protéique avec une séquence en acides aminés bien définie. Pour être fonctionnel, un gène associe : un promoteur où se fixent les facteurs de transcription, un codon d'initiation de la traduction, des exons qui codent pour la séquence en acides aminés, des introns qui seront excisés lors de la maturation de l'ARNm, un codon de terminaison de la traduction encore appelé codon stop. Le contrôle de l'expression d'un gène est sous la dépendance du promoteur, mais aussi « d'enhancers » qui peuvent être localisés bien avant, bien après ou même à l'intérieur du gène. Dans le cas des gènes de globine, deux régions situées en amont de ces gènes contrôlent leur expression : le

LCR (Locus Control Region) pour la famille β et le MCS-R (Multispecies Conserved Sequences) pour la famille α . De plus, des gènes localisés sur d'autres chromosomes, codant pour des facteurs trans-activateurs, influencent aussi l'expression des gènes de globines (exemple : gène ATRX, GATA1, BCL11A...) (Couque et De Montalembert, 2013).

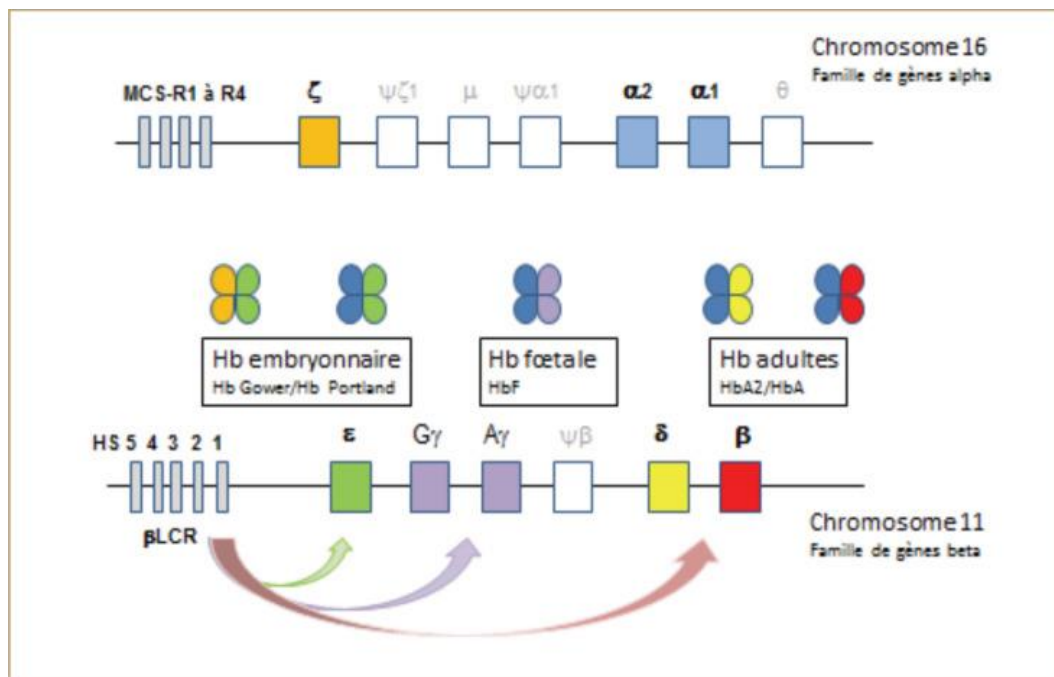


Figure 4 : La synthèse de l'hémoglobine (Couque et *al.*, 2016).

6- Le catabolisme de l'hémoglobine :

La majorité des catabolites de la dégradation de l'hème provient de la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges sénescents arrivées au terme de 120 jours en moyenne dans la circulation périphérique. Le catabolisme de l'hème implique plusieurs organes. Il commence dans la rate puis successivement prends place dans le foie, l'intestin pour finir dans le rein (Figure 4).

6-1 Le système réticulo-endothélial de la rate :

Les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial de la rate principalement (mais une partie peut être dégradée par les macrophages de la moelle osseuse et les cellules de Küppfer du foie). Dans les macrophages, HMOX1 catalyse la dégradation de l'hème en fer, monoxyde de carbone (CO) et biliverdine (pigment

vert). La biliverdine est transformée en bilirubine par l'action d'une réductase. La bilirubine non-conjuguée est insoluble. Dans la circulation sanguine elle est donc conjuguée à l'albumine qui la transporte vers le foie.

6-2 Le foie/ la vésicule biliaire :

Il existe un système de captation du complexe bilirubine-albumine qui permet à la bilirubine de pénétrer dans les hépatocytes au niveau de leur membrane sinusoidale. Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine est conjuguée à deux molécules polaires d'acide glucuronique pour la rendre plus hydrosoluble par la bilirubine-UDP-glucuronyl transférase. La bilirubine conjuguée quitte l'hépatocyte et est éliminée dans le canalicule biliaire pour rejoindre l'intestin.

6-3 L'intestin et le rein :

Une fois dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est dégradée en stercobilinogène (pigment brun) et en urobilinogène. La stercobiline est éliminée dans les fèces tandis que l'urobilinogène repasse dans le sang, est filtré par le rein, transformé en urobiline (pigment jaune) et éliminé dans les urines.

6-4 Devenir des catabolites de l'hème :

La biliverdine et la bilirubine ont des rôles antioxydants. Le CO est un second messager neuronal. Pour son élimination, il se lie à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine et être expiré dans l'air. Une partie du fer libérée est recyclée pour la synthèse de nouvelles molécules d'hème et l'autre partie est stockée par la ferritine des macrophages de la rate, de la moelle et du foie (Rio, 2016).

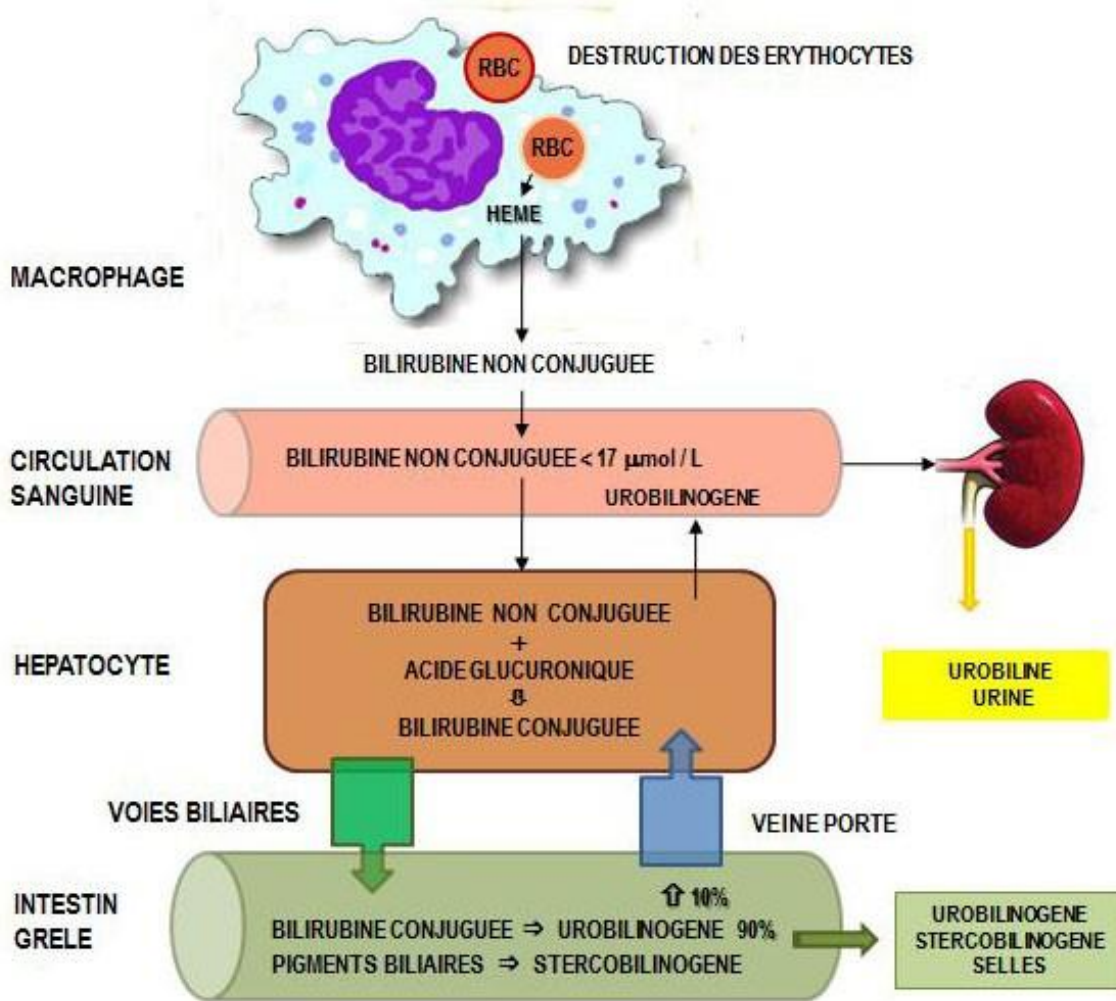


Figure 5 : Catabolisme de l'hémoglobine (Schmidt et al., 2014).

Chapitre 2 : Les hémoglobinopathies

1- Définition des hémoglobinopathies :

Les hémoglobinopathies sont des anomalies héréditaires affectant la structure et la production de l'hémoglobine (Émile, 2022). Ce sont des pathologies monogéniques, elles se divisent en deux groupes :

- Les hémoglobinoses caractérisées par des anomalies structurales de gène de l'hémoglobine ;
- Les thalassémies caractérisées par un déficit d'une ou plusieurs chaînes d'hémoglobine (Diakité et al., 2019).

2- Les anomalies quantitatives :**2-1 La drépanocytose :**

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique cliniquement récessive et biologiquement co-dominante, caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (Figure 5). Cette dernière est responsable de la falciformation des hématies en hypoxie. On distingue la drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire, qui est généralement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la drépanocytose homozygote (SS) et les hétérozygoties composites associant l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale (C, D, O-Arab) ou une β thalassémie (Kafanddo et al., 2018).

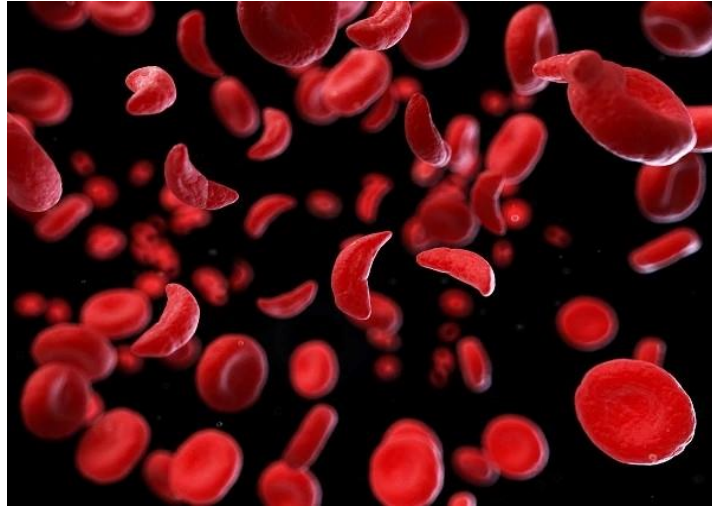


Figure 6 : La forme d'hémoglobine anormale (Gorzowski, 2020).

2-1-1 La transmission de la drépanocytose :

La drépanocytose est une maladie à transmission autosomique récessive. Il est donc nécessaire de porter les 2 allèles « malades » pour engendrer la pathologie clinique. L'altération de ces allèles est dite homozygote (SS). La mutation unique et ponctuelle est retrouvée dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) au niveau du chromosome 11, qui permet de coder la β -globine. Il s'agit d'une inversion d'une paire de base : l'adénine est remplacée par la thymine, modifiant le 6^{ème} codon de GAG en GTG. L'acide glutamique (GAG) est alors remplacé par une valine (GTG), donnant lieu à l'expression d'une Hb anormale (Hb S) (Fitzsimmons et al., 2016).

Cette maladie héréditaire de l'hémoglobine est transmise de façon autosomale récessive, c'est-à-dire elle atteint les filles et les garçons (Figure 6). Elle s'exprime lorsque les deux chromosomes transmis par les parents aux enfants sont porteurs du gène de la maladie (Baledent et Girot, 2016).

On distingue ainsi 3 génotypes majoritaires :

- **AA** = homozygote normal ;
- **AS** = hétérozygote porteur sain ;
- **SS** = homozygote malade.

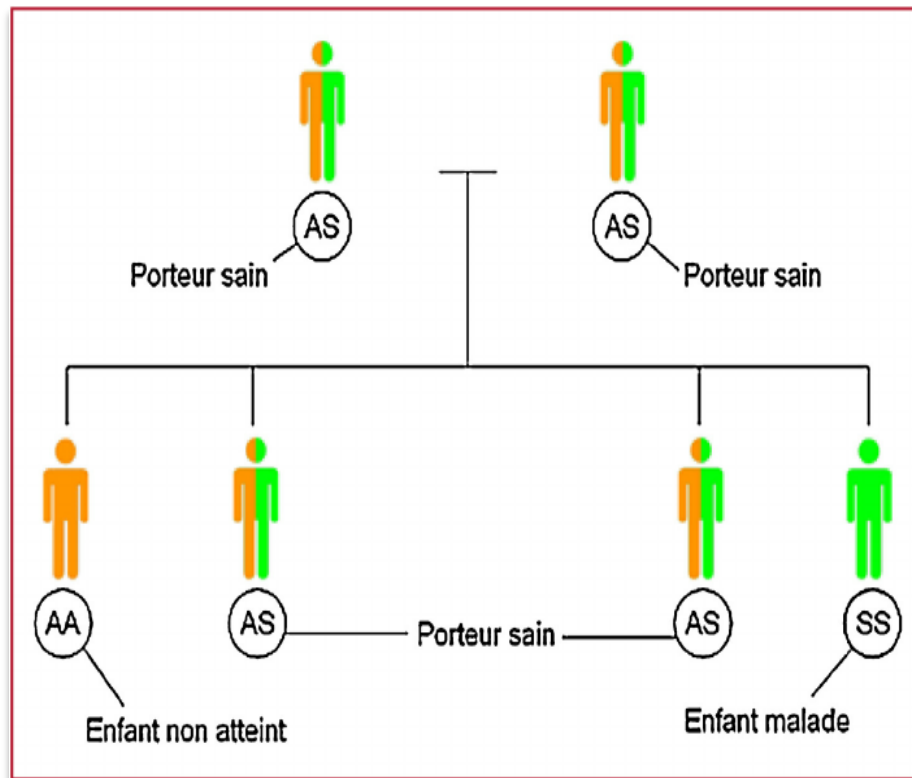


Figure 7 : Schéma de la transmission de la drépanocytose (Richard et al., 2014).

2-1-2 La physiopathologie de la drépanocytose :

La drépanocytose est non seulement considérée comme une maladie du GR, mais aussi comme une maladie vasculaire et inflammatoire avec la participation de tous les éléments figurés du sang et l'endothélium (Odièvre et Quinet, 2022).

La drépanocytose est à la base d'une cascade des troubles qui peuvent être échelonnés à sept niveaux notamment génétique, moléculaire, cellulaire, sanguin, vasculaire, tissulaire et organique (Figure 7). Sur le plan moléculaire, la mutation génétique donne lieu à la synthèse d'une hémoglobine hydrophobe appelée hémoglobine S. Sous certaines conditions de perturbation de l'homéostasie qui favorisent la désoxygénation de l'hémoglobine, il se réalise des liaisons hydrophobes entre les chaînes des différentes molécules d'hémoglobine à partir de la valine qui a remplacé la glutamine. Les liaisons entre chaînes des hémoglobines conduisent à la formation d'un polymère rigide ; c'est le phénomène de polymérisation. Parmi les facteurs qui favorisent la désoxygénation de l'hémoglobine, on retrouve l'hypoxie, l'acidose, la fièvre, l'effort physique et certains médicaments.

Le niveau vasculaire dans la physiopathologie de la drépanocytose est caractérisé par quatre phénomènes :

- La vasoconstriction causée par la baisse du monoxyde d'azote ;
- L'hyperplasie de l'intima par prolifération des cellules musculaires lisses des gros vaisseaux essentiellement ;
- L'expression des sites de fixation des cellules sanguines ;
- La modification de la rhéologie sanguine avec survenue d'un état d'hyperviscosité qui réduit et ralentit la perfusion tissulaire chaînes des hémoglobines conduisent à la formation d'un polymère rigide ; C'est le phénomène de polymérisation.

Parmi les facteurs qui favorisent la désoxygénation de l'hémoglobine, on retrouve l'hypoxie, l'acidose, la fièvre, l'effort physique et certains médicaments.

Le niveau vasculaire dans la physiopathologie de la drépanocytose est caractérisé par quatre phénomènes :

- La vasoconstriction causée par la baisse du monoxyde d'azote ;
- L'hyperplasie de l'intima par prolifération des cellules musculaires lisses des gros vaisseaux essentiellement ;
- L'expression des sites de fixation des cellules sanguines ;
- La modification de la rhéologie sanguine avec survenue d'un état d'hyperviscosité qui réduit et ralentit la perfusion tissulaire (Wembonyama, 2021).

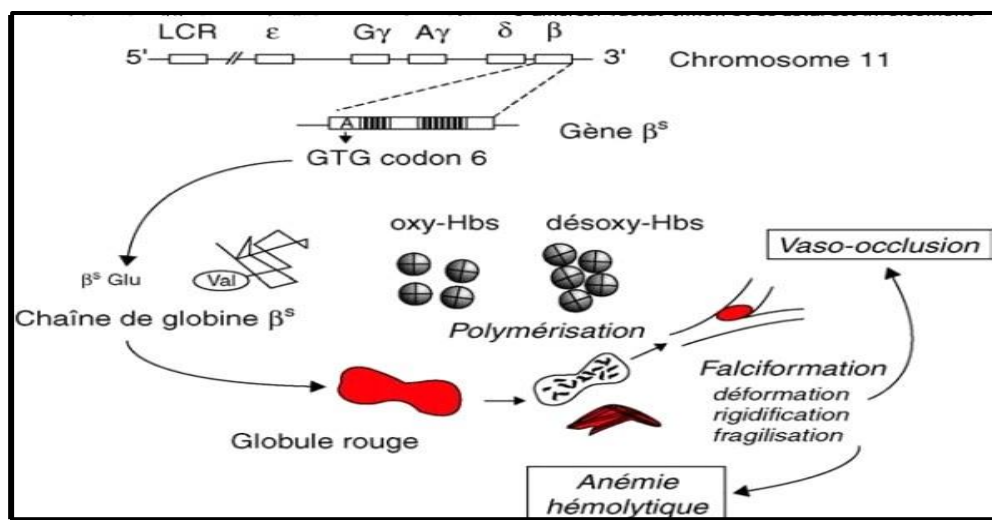


Figure 8 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (Wembonyama, 2021).

2-1-3 Caractéristiques cliniques et biologiques de la drépanocytose :

Les symptômes de la drépanocytose se caractérisent par des signes liés à l'anémie, des douleurs consécutives à l'obstruction des microvaisseaux, et des infections dues à l'altération progressive de la rate.

L'intensité et la gravité des manifestations sont très variables d'un individu à l'autre, mais également dans le temps chez une même personne. Ils ont cependant tendance à s'intensifier avec les années (Tableau II). Grâce à la présence de l'hémoglobine fœtale chez les nouveau-nés, les premiers symptômes de la maladie ne surviendront pas avant le troisième mois (Gorzowski, 2020).

Tableau II : Caractéristiques cliniques et biologiques de la drépanocytose hétérozygote et homozygote (Vinatier, 2010).

La génétique	La Clinique	Diagnostic biologique					
		FNS	Frottis	HbA %	HbF%	HbA2 %	HbS %
S/A Hétérozygote	Asymptomatique	Normal	Normal	60-65	< 1	2,5-3,5	35-40
S/S homozygote	Anémie hémolytique chronique, syndrome vaso-occlusif et susceptibilité aux infections Bactériennes	Hb 6-10g/dl VGM Normal	Drépanocytes Cellules cibles Corps de jolly	0	05-20	2,5-3,5	80-95

❖ Les formes hétérozygotes composites :

Tableau III : Principaux signes cliniques des hémoglobinopathies SS, SC, S β thalassémie (Aubry, 2023).

Signes cliniques	SS	SC	S β thal
Anémie	Sévère	Modérée	Sévère si S β^0 thal, Modérée si S β^+ thal
Douleurs musculo-squelettiques	Depuis l'enfance	Fin de l'enfance	Depuis l'enfance
Ostéonécrose de la hanche	Rare	Fréquente	Fréquente
Croissance	Retard de croissance, taille normale	Presque normal	Retard de croissance, Hypotrophie
Ictère	Permanent	Modéré et inconstant	Permanent
Splénomégalie	Rare	Fréquente	Fréquente
Hépatomégalie	Fréquente	Rare	Fréquente
Ulcères de jambe	Habituels	Très rares	Occasionnels
Signes oculaires	Fréquents	Fréquents et graves (rétinopathie)	Fréquents
Grossesses viables	Jusqu'à 3	Plusieurs	Souvent non viable

Tableau IV : Tableau résumant les caractéristiques biologiques des hémoglobinoses S hétérozygotes composites (Vinatier, 2010).

Anomalie génétique	La Clinique	Diagnostic biologique						
		Hémogramme	Frottis	Etude de l'hémoglobine				
				HbA %	HbF %	HbA2 %	HbS %	HbC %
Hb S/C	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb 10 à 12 g/dl VGM 70 à 90fl	Drépanocytes Cellules cibles	0	1-7	2,5-3,5	50	45
Hb S/β^+	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb 9-12g/dl VGM 60-95 fl	Microcytose	0-15	5-15	Variable	55-90	-
Hb S/β^o	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb 7-11 g/dl	Anisocytose Poikilocytose Drépanocytes Cellules cibles Corps de Jolly	0	5-15	Elevée	80-90	-

2-2 L'hémoglobine C :

L'Hb C est un variant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une lysine. Elle définit l'hémoglobine C (Vinatier, 2010).

Tableau V : Tableau résumant les caractéristiques biologiques des hémoglobinoses C (Vinatier, 2010).

Statut génétique	Expression Clinique	Diagnostic biologique				
		NFS	Etude de l'Hb			
			HbA (%)	Hb C (%)	HbF (%)	HbA2 (%)
Hémoglobinoses C hétérozygote	Asymptomatique	Normale, parfois discrètement microcytaire	60-65	35-40	< 1	< 3
Hémoglobinoses C hétérozygote et α -thalassémie associée		Microcytose sans carence martiale associée	60-75	30 et 35 (1 seul gène σ délété) 25-30 (2 gènes σ délétés)	< 1	< 3
Hémoglobinoses C homozygote	Anémie hémolytique chronique modérée <u>Mécanisme</u> : cristallisation de l'HbC -> déshydratation cellulaire et moindre déformabilité des hématies	Anémie (Hb > 8g/dl) microcytaire CCMH \square (38 %) cellules cibles++ microsphérocytes	0	> 90	< 3	< 3
Hétérozygotie composite C/ β^0 -thalassémie	Thalassémie intermédiaire	Anémie (7-10 g/dl) microcytaire cellules cibles++ Microsphérocytes	0	> 90	2-10	< 3
Hétérozygotie C/ β^+ -thalassémie	Anémie hémolytique chronique modérée	Anémie modérée microcytaire cellules cibles++ microsphérocytes	20-30	60-80	2-10	< 3

2-3 L'hémoglobine E :

C'est le variant structural le plus important dans la thalassémie. L'HbE est caractérisée par la substitution d'une lysine pour un acide glutamique en position 26 sur le gène de la chaîne β -

globine. Cette mutation G→A sur le codon 26 du gène β-globine induit une substitution d'acide aminé, mais surtout active un site d'épissage cryptique au codon 24-25 associé à un épissage alternatif. Il en résulte une production réduite de variant d'hémoglobine HbE. L'HbE constitue 25-30% de l'hémoglobine totale chez les patients porteur HbE au lieu des 50% attendus. Autrement dit la mutation du codon 26 G→A aboutit à un défaut qualitatif et quantitatif du gène β-globine. Tableau résumant les caractéristiques biologiques et cliniques de l'hémoglobinose E (Angastiniotis et al., 2014).

Tableau VI : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémoglobinose E (Vinatier, 2010).

La génétique	La clinique	Diagnostic biologique				
		FNS	Etude de l'hémoglobine			
			HbA %	HbE %	HbF %	HbA2 %
Hémoglobinose E heterozygote	Asymptomatique → thalassémie mineure	Normale ou microcytose ou discrète anémie	70-75	25-30	< 1	-
Hémoglobinose E homozygote	Asymptomatique → thalassémie mineure	Normale ou pseudolopyglobulie microcytaire hypochrome ou anémie microcytaire hypochrome modérée	0	> 85	< 15	-
Hémoglobinose E hétérozygote et α-thalassémie associée	Asymptomatique → conseil génétique	Microcytose Discrète anémie	75-80	20 et 25 (un seul gène α délété) <20 (deux gènes α délétés) <10 (trois gènes α délétés)	< 1	-
Hétérozygotie composite E/β^o-thalassémie	Thalassémie intermédiaire	Anémie (7-10 g/dl) microcytaire Cellules cibles++ Microsphérocytes	0	40-60	30-60	-
Hétérozygotie E/β⁺-thalassémie	Thalassémie intermédiaire	Anémie modérée microcytaire Cellules cibles++ Microsphérocytes	10	> 40	30-60	-

2-4 Les deux autres hémoglobinoses :

Tableau VII : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémoglobine O-Arab et de l'hémoglobine D-Punjab (Vinatier, 2010).

Forme	Définition	Clinique et biologie
Hémoglobine O-Arab	L'Hb O-Arab est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine.	<ul style="list-style-type: none"> - La forme hétérozygote n'a aucune complication. - La forme homozygote est peu symptomatique. - L' NFS révèle une anémie hémolytique chronique modérée. La biologie est caractérisée par les proportions suivantes de l'Hb : Hb A1 : 0%, HbF : <5%, Hb O Arab : 95- 98%, Hb A2 : 2-3%. - L'association HbS/HbO est grave car elle entraîne un syndrome drépanocytaire majeur.
Hémoglobine D-Punjab	L'acide glutamique en position 121 de la chaîne β est remplacé par une glutamine.	<ul style="list-style-type: none"> - Forme hétérozygote asymptomatique avec présence d'hématies en cibles et une HbD de 25% à 40%. - Forme homozygote caractérisée par une splénomégalie, une anémie modérée, des hématies en cible et une HbD > 95%. - L'association HbS/HbD donne un syndrome drépanocytaire majeur.

3- Les anomalies qualitatives (thalassémies) :

Les thalassémies représentent une des maladies autosomiques récessives les plus fréquentes dans le monde (Joly et al., 2014).

Le terme « thalassémie » fait référence à un groupe de maladies du sang caractérisées par une synthèse diminuée ou absente d'une ou plusieurs des chaînes de globine normales. Selon la chaîne dont la synthèse est altérée, les thalassémies sont appelées thalassémies α , β , γ , δ , $\delta\beta$ ou $\epsilon\gamma\delta\beta$. La plupart des thalassémies sont héritées sous forme de traits récessifs. Les types les plus pertinents cliniquement sont les thalassémies α et β , résultant de la diminution de l'un des deux types de chaînes polypeptidiques (α ou β) qui forment la molécule d'hémoglobine humaine adulte normale (Hb A, $\alpha_2\beta_2$). En fonction de leur gravité clinique et des besoins transfusionnels, les syndromes de thalassémie peuvent être classés phénotypiquement en

thalassémies dépendantes des transfusions (TDT) et en thalassémies non dépendantes des transfusions (NTDT) (Farmakis et al., 2022).

Tableau VIII : Classification phénotypique des thalassémies (Vinatier, 2010).

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

3-1 Les α thalassémies :

Les α -thalassémies sont caractérisées par une production réduite ou absente de chaînes de l' α globine. Les gènes de l' α globine humains sont dupliqués et localisés sur l'extrémité du télomère du bras court du chromosome 6. L' α -thalassémie est le plus fréquemment la conséquence d'une délétion de larges fragments incluant un ou deux gènes de l' α globine (Angastiniotis et al, 2014).

3-2 Les β thalassémies :

Les β -thalassémies sont très fréquentes, elles sont dûes :

- Soit à l'absence complète ou presque complète de synthèse de la chaîne β (β^0 -thalassémie ou thalassémie majeure) ; les troubles apparaissent dans la première année de la vie et la maladie est rapidement mortelle ; l'électrophorèse montre l'absence de Hb A₁, la présence de Hb F, un taux élevé de Hb A₂ ;
- Soit à la synthèse partielle de chaîne β (β^+ -thalassémie ou thalassémie mineure). Les troubles dans ce cas sont bénins ; on retrouve un taux élevé de Hb A₂ et la persistance de Hb F. Les taux sont variables d'une famille à l'autre, ce qui rend très hétérogène le tableau clinique, hématologique et biochimique (Cohan-Solal et Dreyfus, 2023).

4- La physiopathologie des thalassémies :

4-1 La physiopathologie des α thalassémies :

La réduction de la synthèse de l' α -globine conduit à une diminution de la production d'HbA ($\alpha_2\beta_2$). De plus l'excès de β -globine non paires génère des tétramères (β_4) instables qui précipitent sur la surface membranaire, induisent un stress oxydatif et réduisent la durée de vie des érythrocytes. La formation des tétramères de β -globine est identifiée comme l'HbH. Le taux d'HbH augmente lors d'épisodes fébriles à cause de l'hyperthermie. Dans les formes non délétionnelle d' α -thalassémie, en particulier avec des mutations générant des variants de la β -globine comme l'Hb CS, ces variants peuvent directement précipiter à la membrane et induire la production de radicaux réactifs à l'oxygène même à l'état stable. De plus, les patients avec une HbH non-délétionnelle présentent une atteinte plus sévère que les patients avec une atteinte délétionnelle.

4-2 La physiopathologie des β thalassémies :

La β -thalassémie correspond à un déficit ou une absence de production de la chaîne de la β -globine associé à un excès relatif de chaînes α -globines. Les conséquences directes sont la franche diminution de la production d'hémoglobine et le déséquilibre de la synthèse des chaînes des globines. Cette diminution de la production d'hémoglobine est plus évidente chez les porteurs sains, aboutissant à la réduction de la concentration intracellulaire d'hémoglobine et

du volume globulaire moyen. Ceci à peu de conséquence clinique. Le déséquilibre de production des chaînes des globines à des conséquences importantes sur les précurseurs érythrocytaires ce qui aboutit au final à leur destruction précoce et massive à la fois dans la moelle osseuse mais aussi dans les sites extra-médullaires. Cette érythropoïèse inefficace est la caractéristique principale de la thalassémie. L'hémolyse périphérique contribue moins à l'anémie dans la forme majeure que dans la forme intermédiaire et survient quand les chaînes α -globines insolubles induisent des lésions membranaires des érythrocytes circulants. La première réponse à l'érythropoïèse inefficace et à l'anémie est l'augmentation de la production d'érythropoïétine aboutissant à une hyperplasie érythroïde dont les conséquences potentielles sont une majoration de la splénomégalie, des déformations osseuses et du squelette, une ostéoporose et dans certains cas à la survenue de masses extra médullaires. Les patients présentant une thalassémie majeure non-traitée ou sous-traitée ont un retard de croissance résultant de l'anémie, mais aussi du surcroît de charge sur le métabolisme imposée par l'expansion des lignées érythroïdes. L'anémie peut induire une hypertrophie cardiaque et dans certains cas une insuffisance cardiaque. L'érythropoïèse inefficace est aussi associée à une augmentation de l'absorption du fer, via principalement une augmentation de l'absorption intestinale consécutive à une inhibition de la synthèse d'hepcidine. L'hepcidine est un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie qui joue un rôle central dans l'homéostasie martiale. La physiopathologie des β thalassémies est résumée (**Angastinotis et al., 2014**).

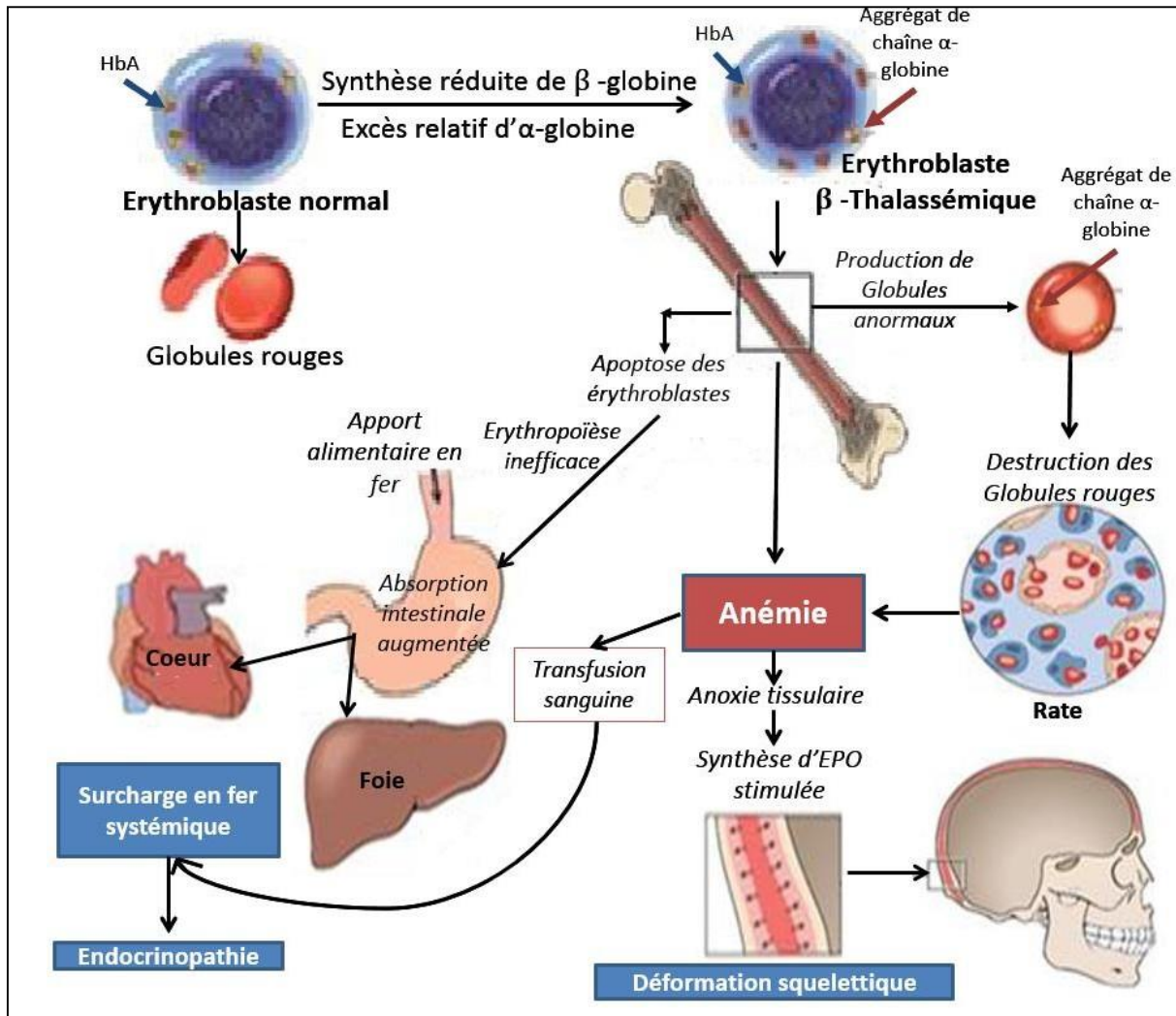







Figure 9 : Physiopathologie générale de la β thalassémie (Rani et al., 2013).

5- Caractéristiques cliniques et biologiques des α thalassémies :Tableau IX : Caractéristiques cliniques et biologiques des α thalassémies (Edmond et Alexis, 2018).

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

6- Les signes cliniques et biologiques des β thalassémies :Tableau X : Les signes cliniques des β thalassémies.

Phénotype	Génotype	Tableau Clinique
β -thalassémie Majeure	Homozygote β^0 / β^0	A partir de 6 -24 mois - Anémie - Pâleur - Fatigue - Ictère - A long terme : <ul style="list-style-type: none"> • hépatosplénomégalie • déformation osseuse - Evolution défavorable en l'absence de transfusion sanguine
β -thalassémie intermédiaire	Homozygote β^+ / β^+ + Hétérozygote composite β^+ / β^0	Après l'âge de 2 ans Expression plus sévère que celle de la thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle de la thalassémie majeure.
β -thalassémie mineure	Hétérozygotes β^0 / β^+ β^+ / β ou	Asymptomatique (parfois discrète microcytose)

Tableau XI : Caractéristiques clinico-biologiques des β thalassémies (Couque et De Montalembert, 2013).

	Thalassémie majeure	Thalassémie intermédiaire	Thalassémie mineure
Sévérité	+++	++	0
Splénomégalie	+++	+ à +++	0 à +
Taux d'Hb	< 7	entre 7 et 10	> 10
Microcytose	+++	+ à +++	++
Érythroblastose	+++	+ à +++	0
Réticulocytes	+	++	Taux normal

Chapitre 3 : Diagnostic des **hémoglobinopathies**

1- Interrogatoire :

Comporte la recherche de :

- ✓ Âge ;
- ✓ Sexe ;
- ✓ Origine ethnique ;
- ✓ Notion de consanguinité ;
- ✓ Antécédents d'hémolyse : Personnels , familiaux ;
- ✓ Signes cliniques évocateurs : Symptômes d'anémie, Ictère, douleurs, splénomégalie... ;
- ✓ Notion de transfusion sanguine.

2- Tests hématologiques:

2-1 Prélèvement sanguin :

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen qui se réalise cependant de préférence à distance d'une ingestion de corps gras il faut donc éviter le beurre ou le lait au petit-déjeuner du matin de l'examen qui pourraient provoquer un trouble du sérum et perturber ainsi les résultats (**Berthélémy, 2014**).

Les échantillons de sang sont prélevés sur anticoagulant, ACD (Anticoagulant Dextrose) de préférence ou EDTA. Un volume de 5 ml de sang est suffisant pour une étude de l'hémoglobine par les méthodes classiques; un volume minimum de 500 µL est nécessaire pour les prélèvements pédiatriques. Dans tous les cas il est nécessaire de respecter les proportions d'un volume ACD pour 4 volumes de sang (1/5). À + 4 °C l'échantillon de sang total se conserve au maximum 8 jours, il ne faut pas congeler l'échantillon mais l'analyser le plus rapidement possible. La date de prélèvement, l'identification du patient et sa date de naissance sont à mentionner sur les tubes. En cas de recherche d'une hémoglobinopathie par instabilité, l'échantillon est à traiter dans les 2 à 3 heures qui suivent le prélèvement. Tout prélèvement doit impérativement être accompagné de la feuille de demande d'examens avec les renseignements indispensables (**Bardakdjian-Michau, 2003**).

Synthèse bibliographique Chapitre 3 : Diagnostic des hémoglobinopathies

2-2 La NFS (Numération Formule Sanguine) :

La NFS est appelé aussi hémogramme peut être demandé si le patient souffre de symptômes liés à une maladie du sang (hématomes, fatigue, douleurs osseuses, pâleur...).

L'hémogramme est un examen qui donne des informations sur les éléments contenus dans le sang tels que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes et permet aussi d'apprécier certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = CCMH). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération (Iglesias, 2019)

Tableau XII : Valeurs normales d'un hémogramme (Balédent et Girot, 2016).

	3 à 10 ans	Femme	Homme
<i>Hématies (millions/mm³)</i>	4,0-5,4	4.0 - 5.3	4.2 - 5.7
<i>Hémoglobine (g/100 ml)</i>	12.0 - 14.5	12.5 - 15.5	14.0 - 17.0
<i>Hématocrite (%)</i>	36 – 45	37 – 46	40 – 52
<i>VGM (μ³)</i>	74 – 91	80 – 95	80 – 95
<i>TCMH (pg)</i>	24 – 27	28 – 32	28 – 32
<i>CCMH (%)</i>	28 – 33	30 – 35	30 – 35
<i>Leucocytes (/mm³x1000)</i>	5000 – 11000	4000 – 10000	4000 – 10000
<i>Réticulocytes (%)</i>	0,2 - 0,8	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8

2-3 Test de réticulocytes :

Les réticulocytes sont des érythrocytes non matures encore pourvus de réticulum endoplasmique, qui sont une fois produits dans la moelle osseuse sortent dans la circulation sanguine et y demeurent 1 à 2 jours avant de passer à leur forme mature. Leur taux contribue aussi à définir une anémie et à orienter le diagnostic (Tableau). L'importance de la réticulocytose devrait être inversement proportionnelle à la sévérité de l'anémie (**Wuillemin et al., 2017**).

Tableau XIII : Définition de l'anémie selon le taux de réticulocytes (**Wuillemin et al ; 2017**).

Anémie régénérative	Réticulocytes ≥ 120 G/l	Le plus souvent lors d'hémorragie aigue ou d'hémolyse
Anémie arégénérative	Réticulocytes < 70 G/l	Anémies inflammatoires, carencielles, toxiques, aplasiemédullaire, hémopathies, etc.

2-4 Bilan martial :

Pour l'appréciation diagnostique du statuts en fer, il est possible aujourd'hui de contrôler en routine les trois compartiments du métabolisme du fer :

- ✓ La détermination de la ferritine sérique qui est un indicateur relativement spécifique des réserves de fer dans le système réticulo-endothélial
- ✓ La saturation de la transferrine est une mesure de la charge en fer de la transferrine circulante qui est responsable du transport du fer, des réserves vers la moelle osseuse;
- ✓ L'utilisation du fer au niveau de la moelle osseuse (**Schaeffer et al., 2007**).

Tableau XIV : Classification des carences en fer (Schaeffer et al., 2007).

Carence en fer absolue	Ferritine < 15 mg/l
Carence en fer latente	Ferritine < 15 mg/l Hb > 120 g/l
Anémie ferriprive	Ferritine < 15 mg/l Hb < 120 g/l
Carence fonctionnelle en fer	Ferritine normale ou élevée Saturation de la transferrine abaissée ou Proportion d'érythrocytes hypochromes > 0% ou CHr < 29 pg

2-5 Test de falciformation ou d'Emmel :

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

le test d'Emmel consiste à mettre sur une lamelle une goutte de sang en présence d'une goutte de métabisulfite de sodium à 2 %, la lamelle est lutée à l'aide de paraffine, l'examen se fait après 30 mn au microscope et montre un aspect en faucilles des hématies (Aubry et Gaüzère, 2023)

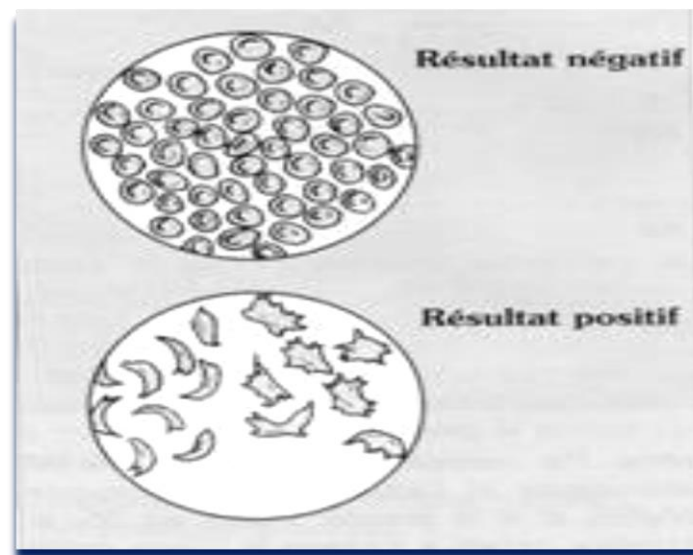


Figure 10 : Test d'Emmel (Balédent et Girot, 2016).

2-6 Test d'Itano :

C'est un test de solubilité de l'hémoglobine qui se pratique sur un hémolysat d'hémoglobine ajusté à 4 %. En présence d'hyposulfite de sodium, l'hémoglobine S précipite. Après centrifugation, on observe un caillot rose et un surnageant limpide en présence d'HbS ; en l'absence d'HbS, le surnageant est rouge (Aubry et Gaüzère., 2023).

1- Patient SS

2- Patient AS

3- Témoin sain

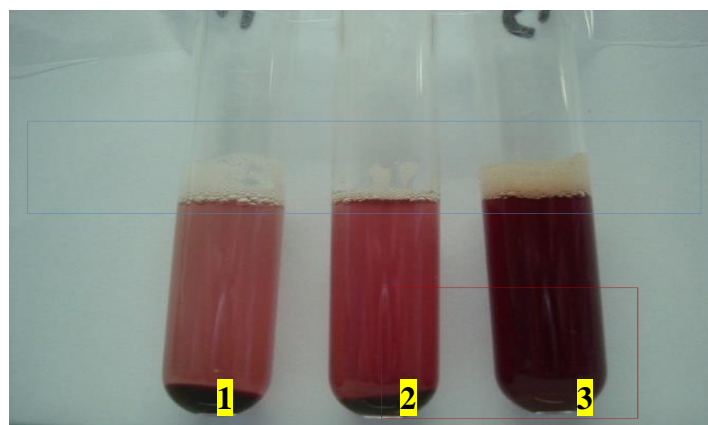


Figure 11 : Test de solubilité de l'hémoglobine S (test d'Itano) (Kaddari et Moradkhani, 2015).

3- Frottis sanguin :

Parmi les examens biologiques permettant de mettre en évidence une pathologie constitutionnelle du globule rouge, l'étude de la morphologie des hématies sur frottis sanguin est une étape primordiale dans la démarche diagnostique. Les anomalies sont multiples, intéressant la taille, la teinte et la forme.

Les anomalies de taille et de teinte orientent principalement vers un trouble de production par anomalie de la synthèse de l'hémoglobine ou des acides nucléiques. L'interprétation des anomalies de forme est plus délicate car un certain nombre d'entre elles ne sont pas spécifiques d'une pathologie constitutionnelle donnée et sont également retrouvées en pathologie acquise. Les différentes anomalies sont décrites et répertoriées en précisant les pathologies aux quelles elles se rattachent (**Fenneteau et Maier-Redelsperger, 2008**).

3-1 : Variations morphologiques du frottis sanguin :

❖ Globules rouges à inclusions érythrocytaires :

- Visibles en coloration panoptique de routine :

1. Corps de Jolly : restes de chromosomes extranucléaires
2. Anneau de Cabot : restes de fuseau mitotique
3. Granulations basophiles des " hématies ponctuées " lors du saturnisme par exemple.

- Visibles en coloration vitale :

1. Réticulocytes
2. Corps de Heinz : précipités d'hémoglobine anormale.

- Visibles en coloration de Perls (Colorant le fer) : grains bleus de Prusse d'hémosidérine dans les " sidérocytes ".

❖ Anomalies de coloration :

Visibles en coloration panoptique :

1. Hématies polychromatophiles en cas d'hyperérythropoïèse
2. Globules rouges hypochromes, trop peu chargés en hémoglobine
3. Globules rouges hypercolorés, voire hyperchargés en hémoglobine dans les sphérocytoses.

❖ Anomalies de forme :

- Elliptocytes : sont des GR allongés, ovales ou en bâtonnets
- Sphérocytes : au diamètre réduit, à l'épaisseur accrue ne possèdent pas de zone claire centrale
- Drépanocytes : en faucille, par précipitation d'hémoglobine S
- Acanthocytes : sont des GR souvent très irréguliers qui possèdent de 3 à 12 spicules, de taille et de répartition inégale.

Synthèse bibliographique Chapitre 3 : Diagnostic des hémoglobinopathies

- Schizocytes : sont des fragments d'hématies en forme de casque, de triangle, de bâtonnet avec souvent des spicules * La poikilocytose correes une hétérogénéité des formes.

❖ Anomalies de taille :

- Microcytes : taille diminuée des GR, souvent hypochromes.

- Macrocytes : taille augmentée des GR.

* L'anisocytose : correspond à une hétérogénéité des tailles (Elleuch, 2004).

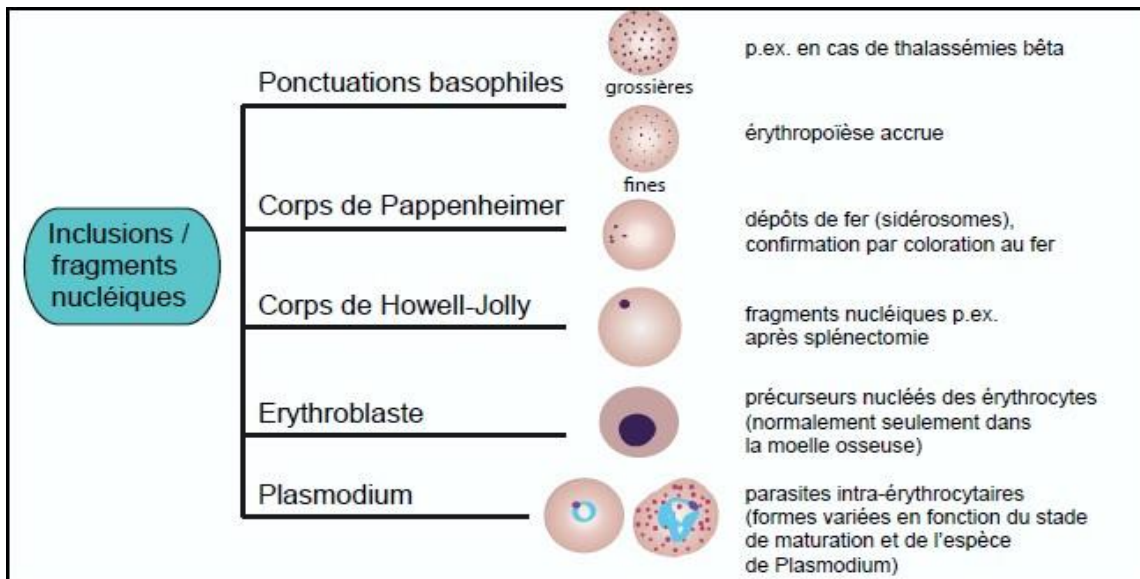


Figure 12 : Différentes formes des inclusions intra-érythrocytaires (Steiger, 2014).

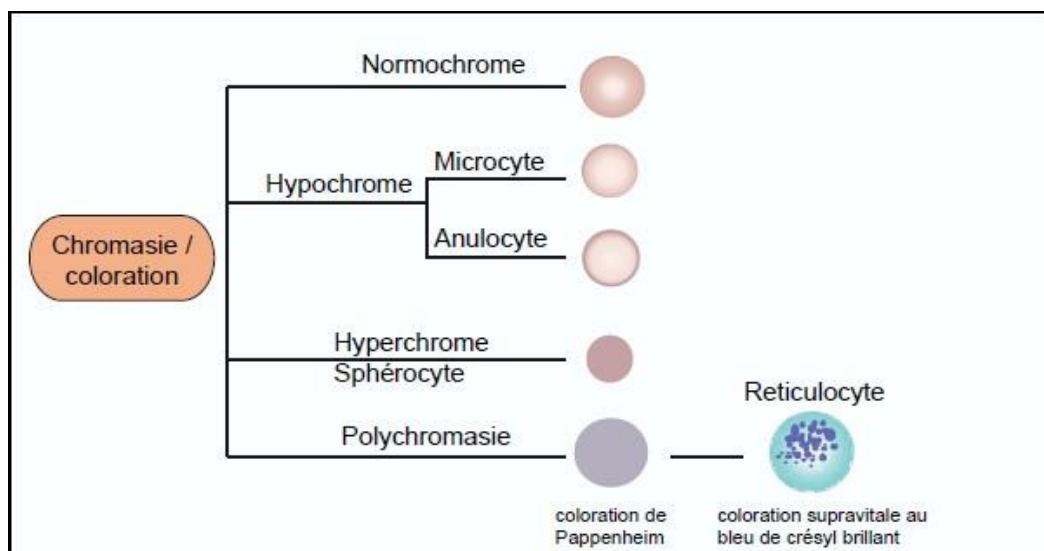


Figure 13 : Différentes anomalies de la teinte des globules rouges (Steiger, 2014).

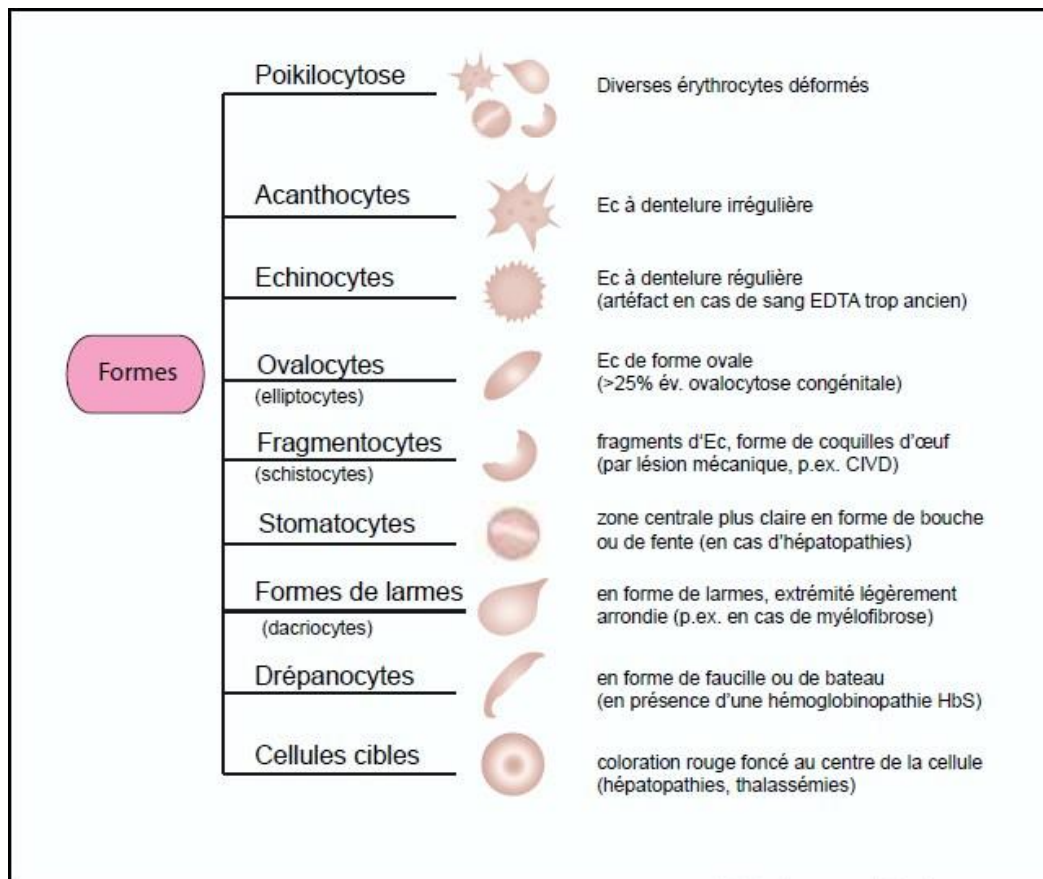


Figure 14 : Différentes anomalies morphologiques des globules rouges (Steiger, 2014).

4- Tests biochimiques :

4-1 L'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin (pH= 8,6) :

Une des techniques sur support solide (acétate de cellulose ou agarose) est encore une technique largement 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'HbA. On parle de mutant « rapide » s'il est plus chargé négativement que l'HbA et donc migre plus près de l'anode que l'HbA, ou de mutant « lent » s'il est moins chargé négativement et donc migre moins près de l'anode que l'HbA. La coloration avec un colorant protéique (amidoschwarz ou rouge Ponceau) permet une meilleure visualisation des bandes (Couque et De Montalembert, 2013).

Toutefois, à pH alcalin (classiquement pH 8,6), les hémoglobines A2, C, E et O migrent dans la même zone, de même que les hémoglobines S, D et G migrent selon la même vitesse (Figure 15). Dans le cas de suspicions de telles anomalies de l'hémoglobine, une technique complémentaire doit donc être envisagée. La distinction entre ces différents variants se fait le plus souvent par électrophorèse sur gel d'agarose à pH acide (pH 6,0), qui permet de séparer l'Hb C de l'Hb E et de l'Hb O, ainsi que l'Hb S de l'Hb D et de l'Hb G (Guerad, 2014).

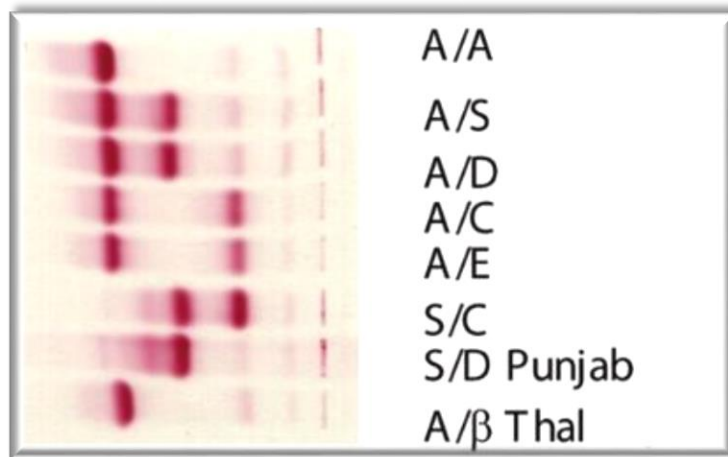


Figure 15 : Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin (Bardakdjian-Michau, 2007).

4-2 Electrophorèse sur gel d'agar à pH = 6 :

Elle permet de séparer l'Hb C de l'Hb E et de l'Hb O, ainsi que l'Hb S de l'Hb et de l'Hb (Figure). En revanche, les Hb E et Hb O ainsi que les Hb D et Hb G ne peuvent toujours pas être différenciées en combinant ces deux méthodes électrophorétiques. De plus, ces techniques présentent l'inconvénient d'être consommatrices de temps et de main d'œuvre. En outre, elles manquent de précision pour la quantification des hémoglobines en concentrations faibles, comme l'Hb A2, et pour la détection des variants à migration rapide, comme l'Hb H ou l'Hb Bart's.

Il est même maintenant admis que la quantification des variants par densitométrie manque de précision et que ces deux techniques d'électrophorèse doivent être utilisées à visée qualitative (Figure).

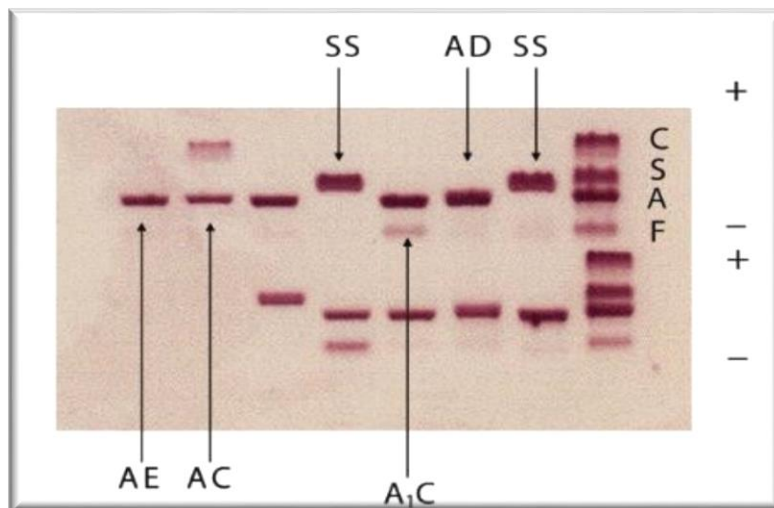


Figure 16 : Electrophorèse sur gel d'agar à pH = 6 (Bardakdjian-Michau, 2007).

4-3 L'isoélectrofocalisation (IEF) :

Elle 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 différentes en fonction de leur pI. 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 (Figure). Cependant, cette technique a un coût relativement élevé, n'est pas quantitative, et nécessite une certaine expertise (Couque et De Montalembert, 2013).

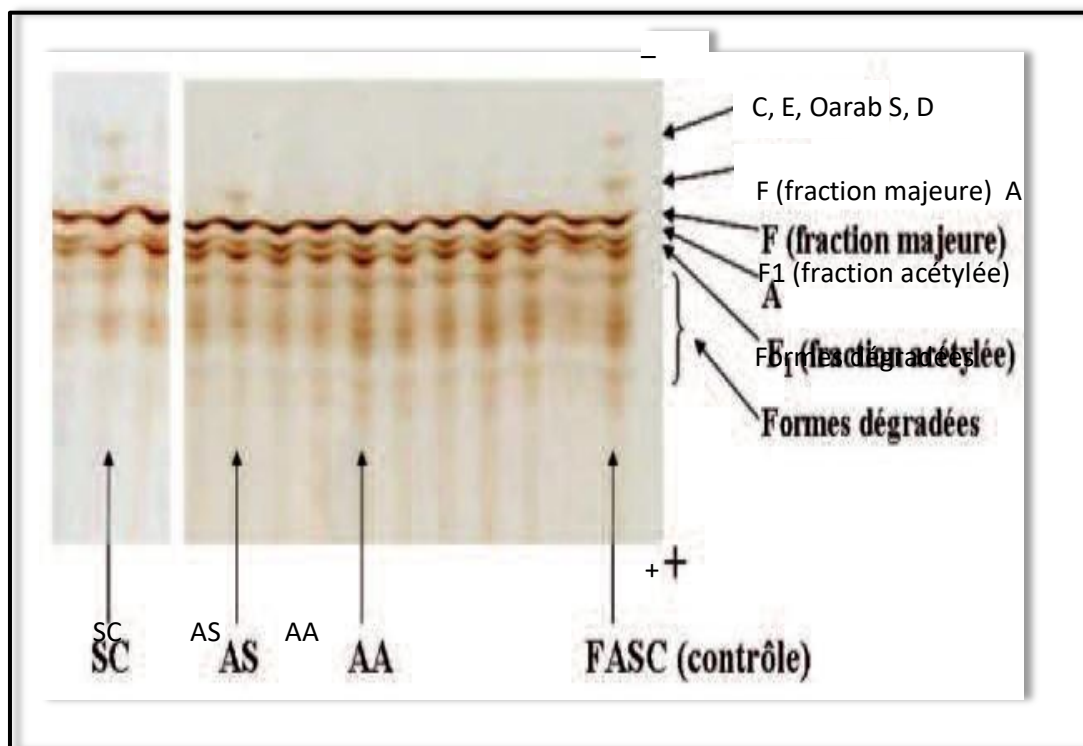


Figure 17 : Profil d'isoélectrophocalisation (dépistage néonatal) (Couque et De Montalembert, 2013).

4-4 L'électrophorèse capillaire :

L'électrophorèse implique la séparation d'espèces chargées sous l'influence d'un champ électrique, généralement sur base de leur rapport charge/masse. L'Hb est la protéine largement majoritaire des globules rouges. Grâce à son pic d'absorbance à 415 nm, elle peut être détectée avec une bonne spécificité. Ces deux particularités en ont fait une analyse idéale pour l'étude de la séparation des protéines par électrophorèse capillaire. Cette technique permet une quantification précise des différentes fractions de l'hémoglobine, semblable à celle de la CLHP, et présente l'avantage d'être automatisée, rapide, reproductible et quantitative, avec des tracés simples à interpréter. Cette technique fait l'objet de développements commerciaux importants. Ainsi, Sebia a commercialisé le système Minicap® et le système Capillarys®, dont nous étudierons les performances de ce dernier dans la partie pratique. (Cotton et al., 2006).

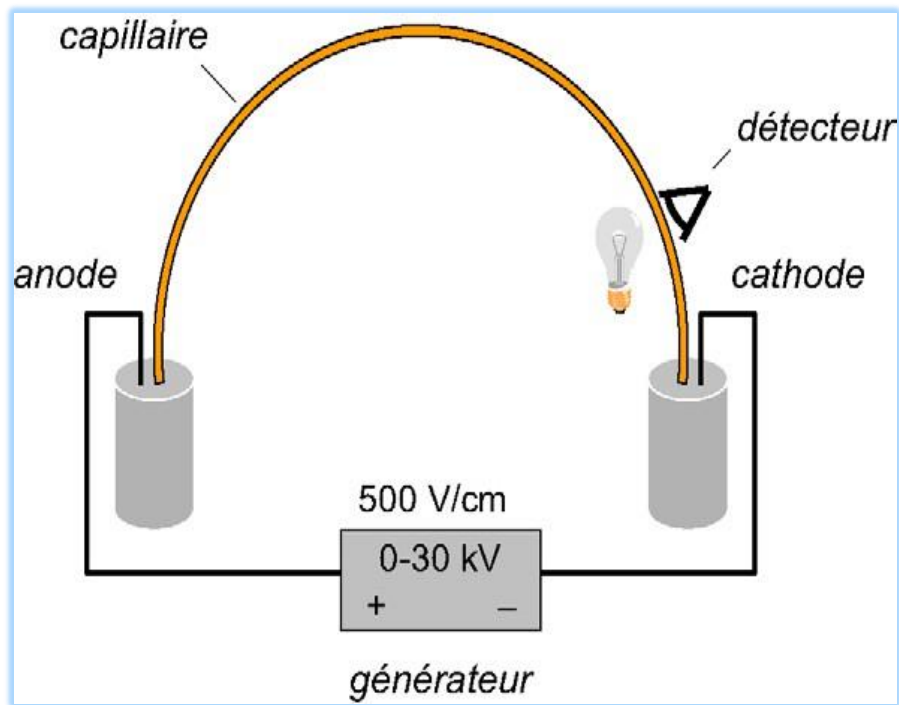


Figure 18 : Représentation schématique d'un appareillage d'électrophorèse capillaire (Cotton et al., 2006).

Cette technique présente l'avantage d'être automatisée, rapide, reproductible et quantitative, avec des profils simples à interpréter. Son gros avantage par rapport à la HPLc est que les HbA₂, E et le p₀ sont cette fois séparés.

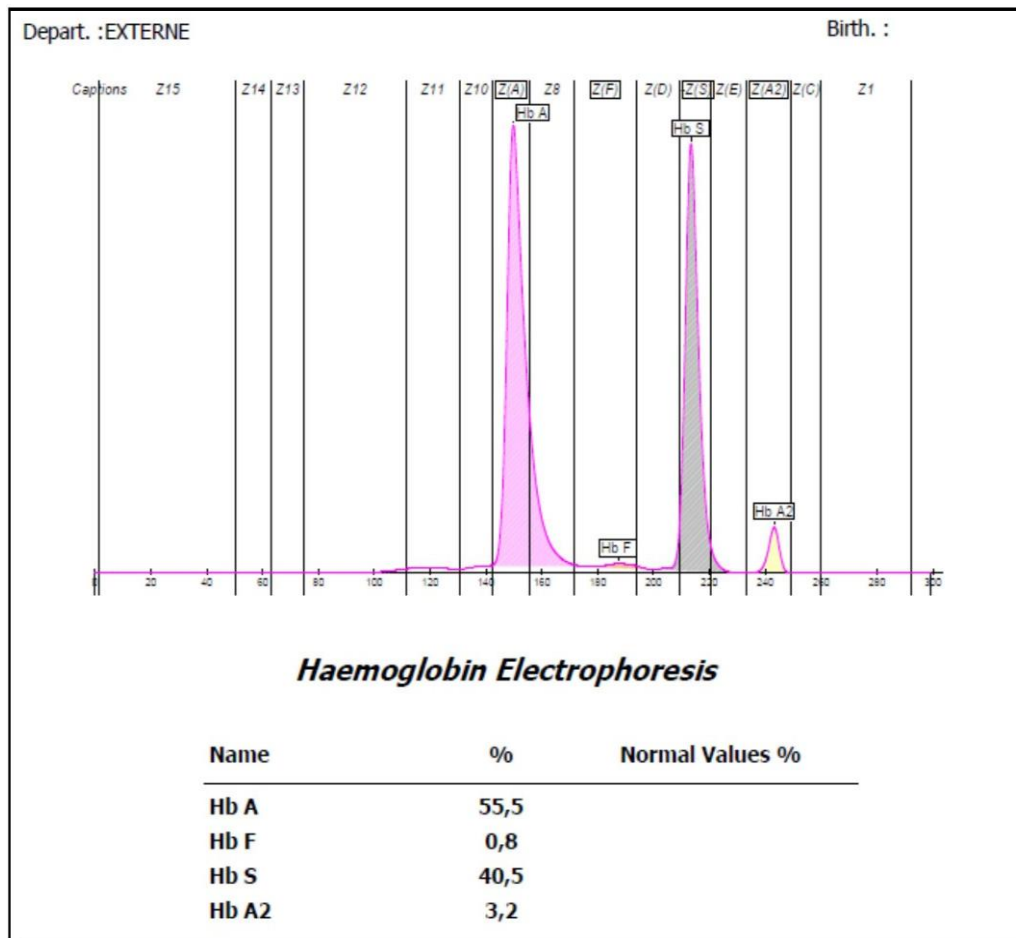


Figure 19 : Profil électrophorétique de Hb A/S (Dubois, 2022).

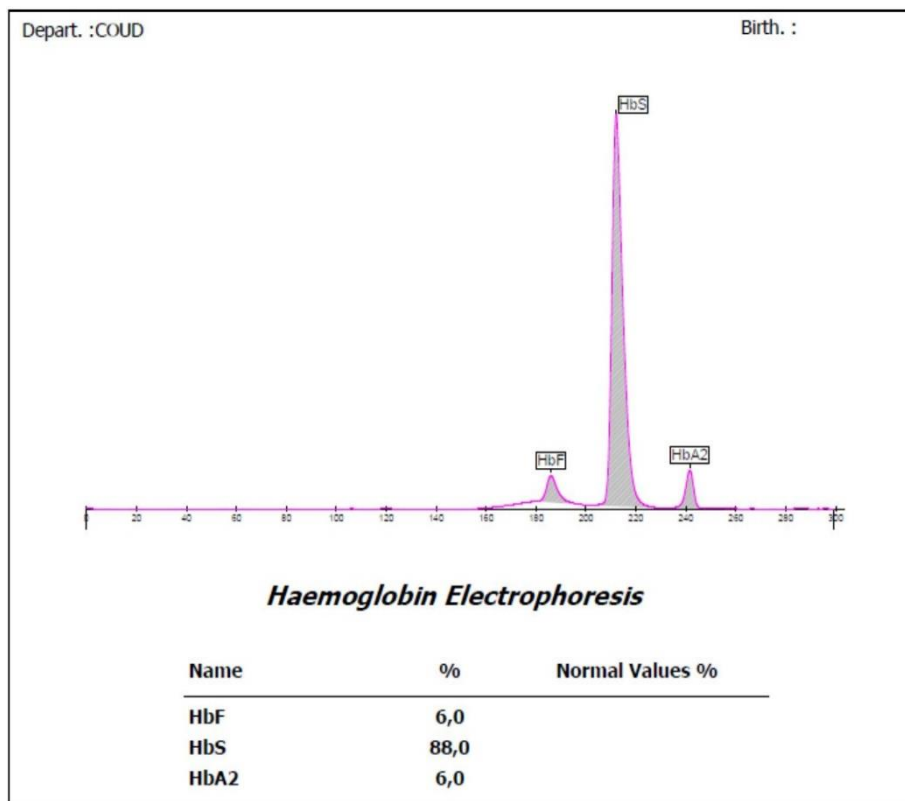


Figure 20 : Profil électrophorétique de l'Hb SS (Dubois, 2022).

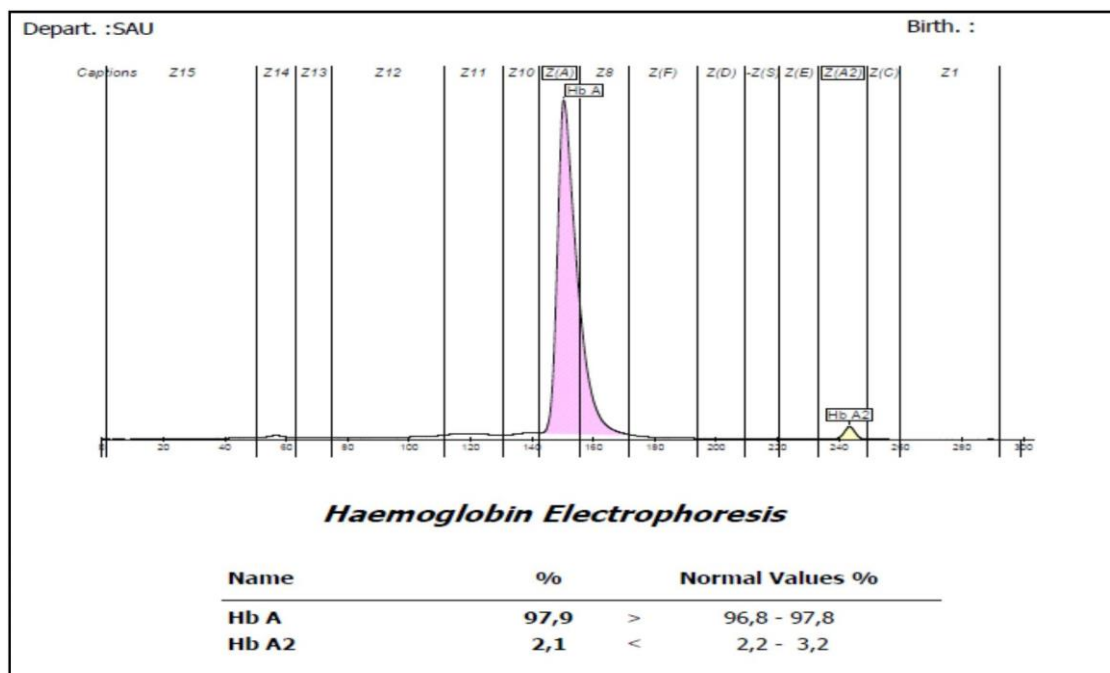


Figure 21 : Profil électrophorétique de l'Hb AA (normal) (Dubois, 2022).

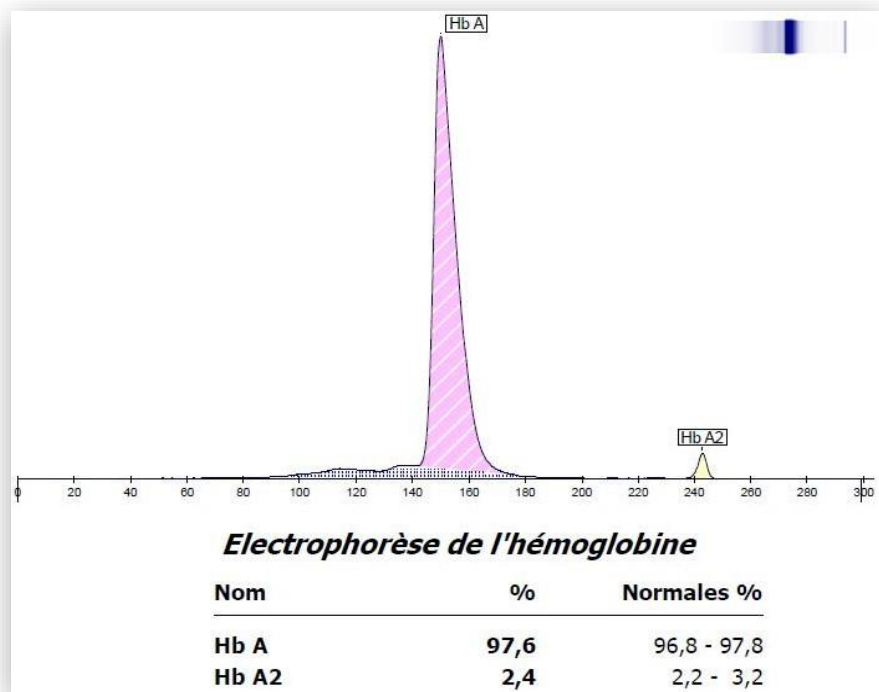


Figure 22 : Profil électrophorétique de la α thalassémie (Dubois, 2022).

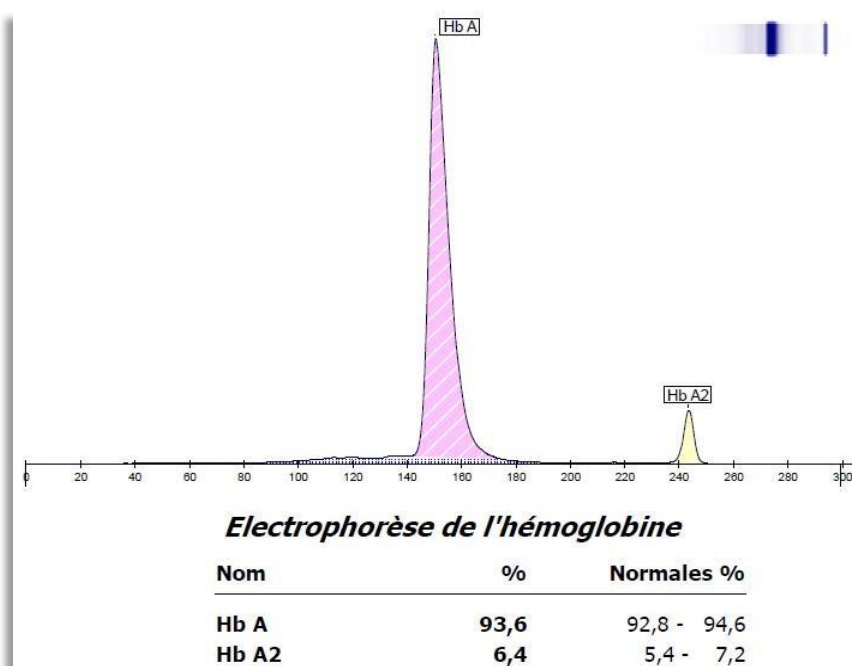


Figure 23 : Profil électrophorétique de la β thalassémie (Dubois, 2022) .

4-5 La chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) sépare les différentes fractions d'hémoglobines en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Les molécules d'hémoglobine chargées positivement dans le tampon utilisé interagissent avec la colonne chargée négativement (résidu carboxyl greffé sur une résine). Suite à l'injection d'un gradient de tampon de haute force ionique, les différentes fractions d'hémoglobines sont éluées au fur et à mesure que la force ionique du tampon devient supérieure à leur interaction avec la colonne. Les différentes fractions d'hémoglobines sont éluées à un temps donné qui est caractéristique : c'est le temps de rétention. La détection est spectrophotométrique et s'effectue à 415 nm. Les différents pics obtenus sont donc reconnus en fonction du temps de rétention : les hémoglobines normalement présentes (HbA, HbA₂, HbF), ainsi que les variants d'hémoglobine les plus fréquents, sont reconnus de façon présumptive, avec séparation des HbS, HbC, HbE, HbO-Arab, HbD-Punjab (**Couque et De Montalembert, 2013**).

Partie 2 : Partie expérimentale

Matériel et méthodes

A- Matériel :**1- Caractéristique de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive, portant sur l'ensemble des cas d'hémoglobinopathies Colligés au laboratoire de l'hémodiologie de CHU NEDDIR Mohamed de de Tizi-Ouzou de janvier à décembre 2019.

2- Collecte des données :

Le recueil des données à été établi à partir d'un registre portant les paramètres hématologiques des patients (Taux d'Hb, GR, VGM, TCMH, réticulocytes). Et une fiche d'exploitation a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical. Elle renseigne sur les points suivants :

- Les renseignements cliniques ;
- Les renseignements biochimiques ;
- Les renseignements socio-démographiques (âge, sexe, origine géographique, consanguinité).

3- Population étudiée :

L'étude est réalisée sur un échantillon de 30 patients, qui sont soit hospitalisés au niveau des services hospitaliers, soit des patients externes englobant des hommes, des femmes ainsi que des enfants d'âge variable et venant de différentes régions de la wilaya de Tizi-Ouzou.

B- Méthodes :**1- Circonstance d'étude de l'hémoglobine :**

Plusieurs situations peuvent conduire à la recherche d'une anomalie de l'Hb, dont :

1-1 Le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques :

- ✓ Signes d'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, souffle cardiaque) ;
- ✓ Les consultations prénatales chez la femme enceinte d'ethnie « à risque » ;
- ✓ L'enquête familiale suite à la découverte d'une hémoglobinopathie chez un proche.

1-2 Le diagnostic étiologique d'anomalies biologiques :

- Anomalie de l'hémogramme (anémie, microcytose, pseudopolyglobulie) et/ou du frottis sanguin (hématies cibles, drépanocytes, poikilocytose) ;
- Signes d'hémolyse (bilirubine libre augmentée, haptoglobine effondrée) ;
- Découverte d'une fraction hémoglobinique anormale au cours d'une exploration électrophorétique ou chromatographique chez des patients explorés pour des raisons hématologiques, génétiques ou métaboliques (Hémoglobine A glyquée « HbA1c »,...)

2- Diagnostic biologique :

Le point de départ du diagnostic biologique repose sur des tests principaux et reproductibles :

- Tests hématologiques : l'hémogramme avec numération des globules rouges, calcul des constantes érythrocytaires :
 - Volume globulaire moyen (VGM) ;
 - Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine (TCMH) ;
 - La mesure des taux d'hémoglobine (Hb) ;
 - Le bilan martial.
 - Examen des hématies sur le frottis ;
- Tests biochimiques : Electrophorèse Capillarys d'hémoglobine.

Si les résultats de l'hémogramme (GR, VGM, TCMH, Hb) sont diminués en parallèle par rapport aux valeurs normales, il faut faire une électrophorèse de l'hémoglobine pour détecter l'hémoglobinopathie.

Au cours d'une enquête familiale, la réalisation d'un hémogramme n'est pas nécessaire, il suffit de faire une électrophorèse de l'hémoglobine, car certaines formes hétérozygotes sont cliniquement asymptomatiques.

3- Partie pré-analytique :**3-1 Condition de l'étude d'Hb :**

Une condition importante est que la recherche d'une anomalie de l'Hb doit être pratiquée à distance de toute transfusion sanguine (3 mois minimum), et après avoir éliminé une carence martiale de préférence (Ferritine normale).

3-2 Prélèvement sanguin :

Pour une étude de l'hémoglobine (Hb), on a prélevé pour chaque patient à partir du sang veineux au pli du coude (ou artériel chez les nouveaux nés) sous des conditions stériles, un total de trois tubes de 5 ml. Deux tubes prélevés sur EDTA (Bouchon violet), l'un est pour la réalisation de l'hémogramme, et le test de falciformation. Le deuxième est pour l'étude de l'Hb (électrophorèse aux pH alcalin et acide, et une analyse chromatographique). Un tube sec (Bouchon rouge) pour la réalisation de l'examen biochimique complémentaire : bilan martial. L'identité du patient est mentionnée sur le tube.

3-3 Conservation des échantillons

Le prélèvement doit être frais ou à défaut conservé au réfrigérateur à 4°C. La congélation est cependant à proscrire afin d'éviter l'hémolyse.

3-4 Délais du traitement des échantillons :

Le tube contenant l'EDTA est immédiatement acheminé pour l'étude frottis sanguin et la réalisation de l'analyse électrophorétique de l'Hb dans un délai qui ne dépasse pas les 72 heures.

4- Partie analytique :**4-1 Hémologie :****4-1-1 L'hémogramme :**

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

4-1-1-1 Mode opératoire :

Nous avons utilisé l'appareil Coulter (l'automate médonique CA (cell analyseur.620) (Figure). 4,5 ml de sang veineux est prélevé directement dans des tubes spéciaux contenant 0,5 ml d'EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétate) dans une température ambiante varie de 20 à 22°C. Un tube est placé en contact avec l'aiguille de l'appareil qui va absorber 100 µl de sang destiné à l'analyse, le résultat s'affiché par la suite sur l'écran du coulter (**Zitoun et al., 1983**).



Figure 24 : L'automate médonique CA (cell analyseur.620).

4-1-2 Le frottis sanguin :

Le frottis sanguin (FS) est réalisé en étalant une goutte de sang de façon uniforme sur une lame de verre. Après coloration et fixation, l'examen de ce dernier permet de révéler les anomalies morphologiques (taille, coloration, forme, inclusions) des érythrocytes. Il est réalisé systématiquement suite à une anomalie de l' NFS afin de compléter et confirmer le diagnostic.

4-1-2-1 Matériel :

- ✓ Une aiguille stérilisée pour le prélèvement du sang ;
- ✓ Alcool à 90° (ou désinfectant) ;
- ✓ 2 lames de verre ou une lame et une lamelle ;
- ✓ Un microscope ;
- ✓ Eventuellement des colorants (solution de May-Grunwald, solution de Giemsa).

4-1-2-2 Mode opératoire :

La procédure de réalisation ou de confection d'un bon frottis sanguin doit suivre les étapes suivantes :

- Disposer d'échantillon de sang ou faire le prélèvement du sang capillaire ou du sang veineux du sujet,
- Il faut homogénéiser le prélèvement ou l'échantillon de sang par des mouvements de retournement doux et successifs pour éviter l'apparition de caillot ;
- Prélever, à l'aide d'une pipette bien propre et préalablement désinfectée, 10 μ L de sang ;
- Déposer la goutte de sang prélevée sur une lame en verre (environ 2cm x5 cm), dégraissée et identifiée à 1 cm environ du bord lame ;
- Placer le bord de la lame rodée ou de la lamelle sur la lame et glisser celle-ci jusqu'à ce qu'elle entre au contact avec la goutte, en maintenant un angle de 45° ;
- La goutte de sang se répartit régulièrement par capillarité en une couche mince uniforme le long du bord de la lamelle en quelques secondes ;
- Faire glisser alors la lamelle, jusqu'au bout, d'un mouvement assez lent et régulier en maintenant le contact et la pression nécessaire pour que le sang s'étale. Un bon frottis doit être contenu entièrement sur la lame, bords et franges compris ;
- Si le frottis est jugé correct, sécher immédiatement le frottis en agitant à l'air par des mouvements d'éventails vifs. Temps de séchage minimum 5 minutes ;
- Identifier enfin le frottis.

4-1-2-3 Qualités d'un bon frottis sanguin :

La qualité d'un bon frottis sanguin est relative à sa présentation et son uniformité. Ainsi, un frottis de qualité doit répondre aux critères suivants :

- Doit posséder une tête, un corps et une queue ;
- Ne doit être ni trop mince (sinon pauvre en éléments) ni trop épais (sinon éléments rétractés non identifiables) ;
- Ne doit atteindre ni les bords ni les extrémités de la lame (sinon les éléments les plus volumineux seront perdus) ;
- Doit être correctement séché (sinon présence d'artefacts et les hématies seront crénelées) ;

Ne doit pas présenter de stries verticales ou horizontales (cas où l'étalement est mal rodé) ou des trous (cas où la lame est mal dégraissée).

4-1-2-4 Coloration du frottis sanguin périphérique :

Deux colorants sont utilisés :

- Le May-Grünwald, contenant du bleu de méthylène (coloration en bleu des constituants acides de la cellule) et de l'éosine (coloration en rouge-orangé de constituants alcalins) ;
- Le Giemsa, contenant également de l'éosine et de l'azur (coloration en rouge-violet de constituants alcalins) (**Bourgeois et al., 2012**).

Ils fixent le frottis par son alcool méthylique et comme tous les colorants neutres en solution alcoolique il ne libère son activité colorante qu'après addition d'eau tamponnée. A la fin de la coloration, le séchage de la lame se fait par ventilation d'air chaud. Elle offre l'avantage d'être plus rapide que la coloration MGG.

4-1-2-4-1 Mode opératoire de la coloration :

Elle consiste à :

- ✓ Couvrir le frottis avec 1 ml de May-Grünwald pur pendant 3 minutes ;
- ✓ Ajouter avec précautions 1 ml de solution tampon et réaliser le mélange sans débordement ;
- ✓ Eliminer l'excès de colorant par égouttage ou rinçage rapide ;
- ✓ Couvrir le frottis avec la solution de Giemsa R dilué dans une solution tampon au 1/30 ;
- ✓ Laver rapidement à l'eau courante ou dans une solution tampon ;
- ✓ Laisser la lame sécher à l'air ;
- ✓ Attendre le séchage complet avant observation au microscope ;

4-1-2-4-2 Etude microscopique du frottis sanguin :

Le frottis est d'abord examiné à faible grossissement (X100 ou X200) dans sa totalité pour vérifier la qualité de l'étalement, de la coloration et l'absence d'éléments volumineux anormaux. Ensuite on évalue la densité et la distribution des différentes catégories cellulaires. La distribution des globules rouges pourra révéler des phénomènes d'agglutination éventuellement déjà suspectés macroscopiquement. Ensuite on estime au grossissement X400, la richesse du frottis en leucocytes et en plaquettes en tenant compte de la répartition des cellules. En fin, on détermine la zone de lecture où se réalise le reste de l'examen. Une étude de la morphologie des éléments figurés du sang doit être réalisée à fort grossissement. La formule leucocytaire classique est établie en comptant au moins une centaine de leucocytes lors du balayage de la zone de lecture

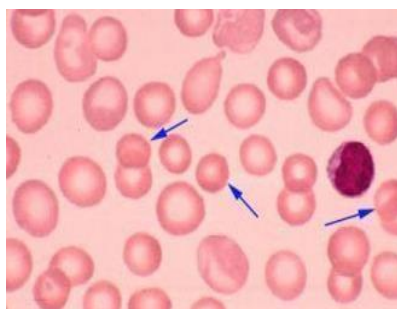


Figure : Hématies microcytaire vues sous le microscope.

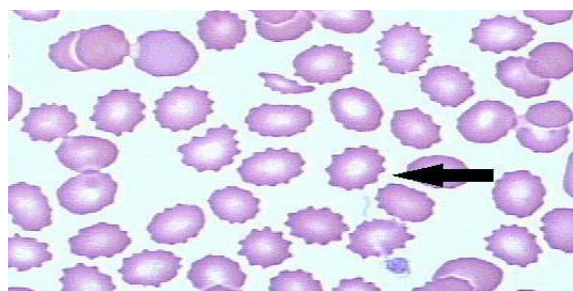


Figure : Echinocytes vues sous le microscope

4-1-3 Numération des réticulocytes :

4-1-3-1 Conditions de prélèvement :

Le sang veineux sur tube EDTA ou sang capillaire, il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

4-1-3-2 Principe :

Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes qui possèdent encore des ribosomes et des mitochondries. Ils sont dès lors capables d'un métabolisme assez intense et ils synthétisent encore activement de l'hémoglobine. On les reconnaît le plus facilement au moyen de colorations vitales utilisant le bleu de crésyl ou le bleu de méthylène : dans ces conditions les organites cellulaires cités plus haut sont rendus visibles sous la forme d'une "substance granulo-filamenteuse" caractéristique.

4-1-3-3 Matériel et réactifs :

- ✓ Bleu de crésyl brillant ou bleu de méthylène ;
- ✓ Tube à hémolyse ;
- ✓ Bain marie ;
- ✓ Pipette de transfert ;
- ✓ Lame.

4-1-3-4 Technique :

- Dans un tube à hémolyse, déposer 1 goutte de sang et 1 goutte de bleu de crésyl (si le taux d'Hb est inférieur à 11g/dL, mettre 2 gouttes de sang et 1 goutte de bleu de crésyl) ;
- Incuber au bain marie à 37°C pendant 20 mn ;
- Puis confectionner un frottis et lire au microscope au grossissement 100 avec de l'huile à immersion (idéalement lire sur dix champs ; compter le nombre de réticulocytes et de globules rouges et exprimer le pourcentage de réticulocytes sur le nombre globules rouges) (Sow, 2015).

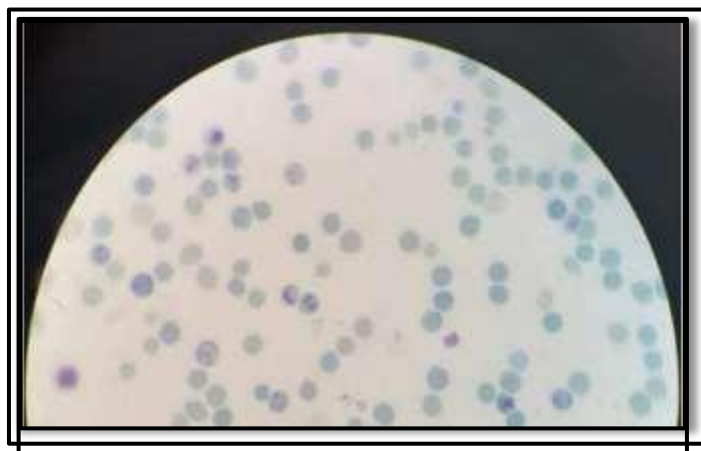


Figure 27 : Coloration des réticulocytes au bleu de Crésyl brillant.

4-2 La biochimie :**4-2-1 Electrophorèse capillaire d'hémoglobine :**

Le kit Capillarys Hemoglobine permet la séparation en milieu basique (pH 9,4) des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A2) et à la détection des principales hémoglobines anormales (notamment l'HbS, C, E et D) par électrophorèse capillaire dans le système automatique capillarys.



Figure 28 : L'automate de l'électrophorèse capillaire « Sebia ».

Le système automatique permet de réaliser capillaryser toutes les séquences de l'électrophorèse jusqu'à l'obtention du profil des hémoglobines pour l'analyse qualitative ou quantitative. L'analyse peut être réalisée sur l'hémolysat de globules rouges sédimentés, centrifugés puis lavés. Les hémoglobines, séparées dans des capillaires en silice fondue, sont détectées directement au niveau d'une cellule sur le capillaire par spectrophotométrie d'absorbance à 415 nm, longueur d'onde d'absorption spécifique des hémoglobines. Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies. La détection directe donne automatiquement une quantification relative précise de chaque fraction individualisée dont les hémoglobines présentent un intérêt particulier tel que l'hémoglobine A2 pour le diagnostic des β thalassémies. De plus, la bonne séparation des différentes fractions permet de confirmer l'identification des variantes de l'hémoglobine, en particulier, de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D, et de l'hémoglobine E de l'hémoglobine C. La quantification de l'hémoglobine A2 est également possible en présence d'hémoglobine E. L'analyse se fait sur sang frais, prélevés sur anticoagulant (EDTA). Le sang doit être prélevé selon la procédure utilisée pour tout test de laboratoire d'analyses cliniques. Le sang peut être conservé au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 C°).

4-2-2 Pour la préparation des échantillons :

On agite le tube de prélèvement qui contient le volume du sang total à traiter, puis on centrifuge le sang total, pendant 5 minutes à 5000 tr /min. On élimine le plasma et on lave 2 fois les globules rouges par 10 volumes d'eau physiologique. Les volumes de globules rouges

inférieurs à 10 µL doivent être manipulés avec précaution, par la suite on élimine l'excès de l'eau physiologique à la surface du culot globulaire lavé, les agiter au vortex avant de prélever les 10 µL à hémolyser, et enfin on hémolyse 10 µL de globules rouges par 130 µL de solution hémolysant, suivi d'une agitation au vortex pendant 10 secondes puis incubé 5 minutes à température ambiante.

Le système capillarys est un instrument multiparamétrique automatique qui assure l'analyse des hémoglobines sur 7 capillaires en parallèles. Dès la fin de l'analyse, la quantification relative des fractions est automatiquement effectuée et les profils peuvent être interprétés. Les pics d'hémoglobine A (HbA), F (Hb F) et A2 (Hb A2) sont identifiés de façon automatique et le pic d'Hb A est positionné au centre de la fenêtre de reprise.

Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies. Les positions potentielles ont différents variants de l'hémoglobine (identifiées par les zones Z1 à Z15) sont repérées à l'écran et sur le compte rendu résultats. Les profils sont automatiquement recentrés par rapport au pic d'Hb A afin de faciliter leur interprétation (**Cotton et al., 2006**).

Les techniques actuelles d'étude de l'hémoglobine (Hb) permettent un diagnostic facile des principales hémoglobinopathies (anomalies qualitatives : HbS, HbC et HbE), ainsi que le diagnostic des bêta-thalassémies. Le diagnostic des pathologies associées à ces anomalies de l'hémoglobine est biologique, qu'il s'agisse des syndromes drépanocytaires majeurs, des syndromes bêta-thalassémiques ou de l'hémoglobinose 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 (**Couque et De Montalembert, 2013**).

4-2-3 Analyse statistique :

Tout les paramètres ont été recueillis sur un logiciel WORD 2016 puis reportés sur un tableau Microsoft office Excel 2007 permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques et hématologiques des patients porteurs d'une hémoglobinopathie.

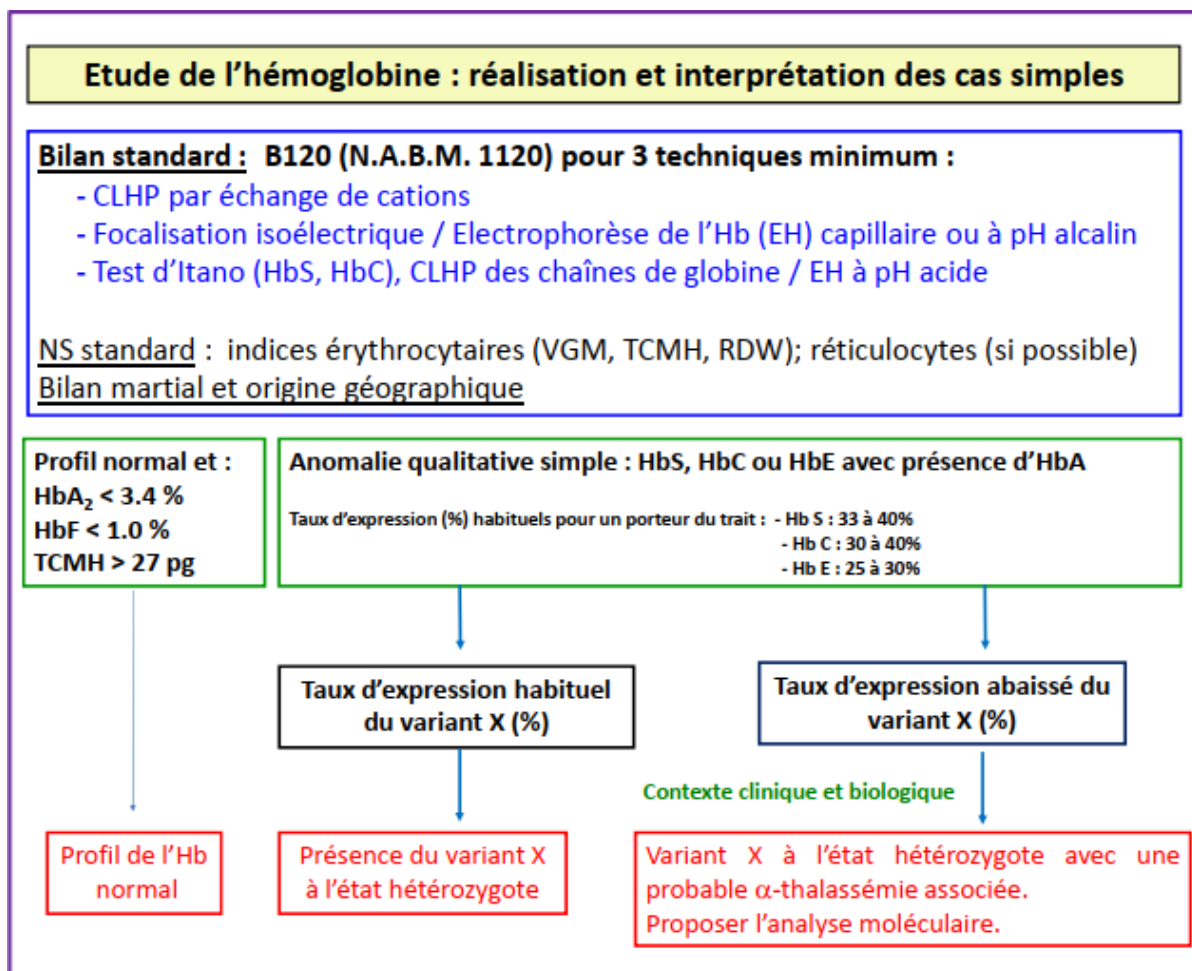


Figure 29 : Schéma décisionnel pour étude de l'hémoglobine (cas simples) (Aguilar-Martinez et al., 2010).

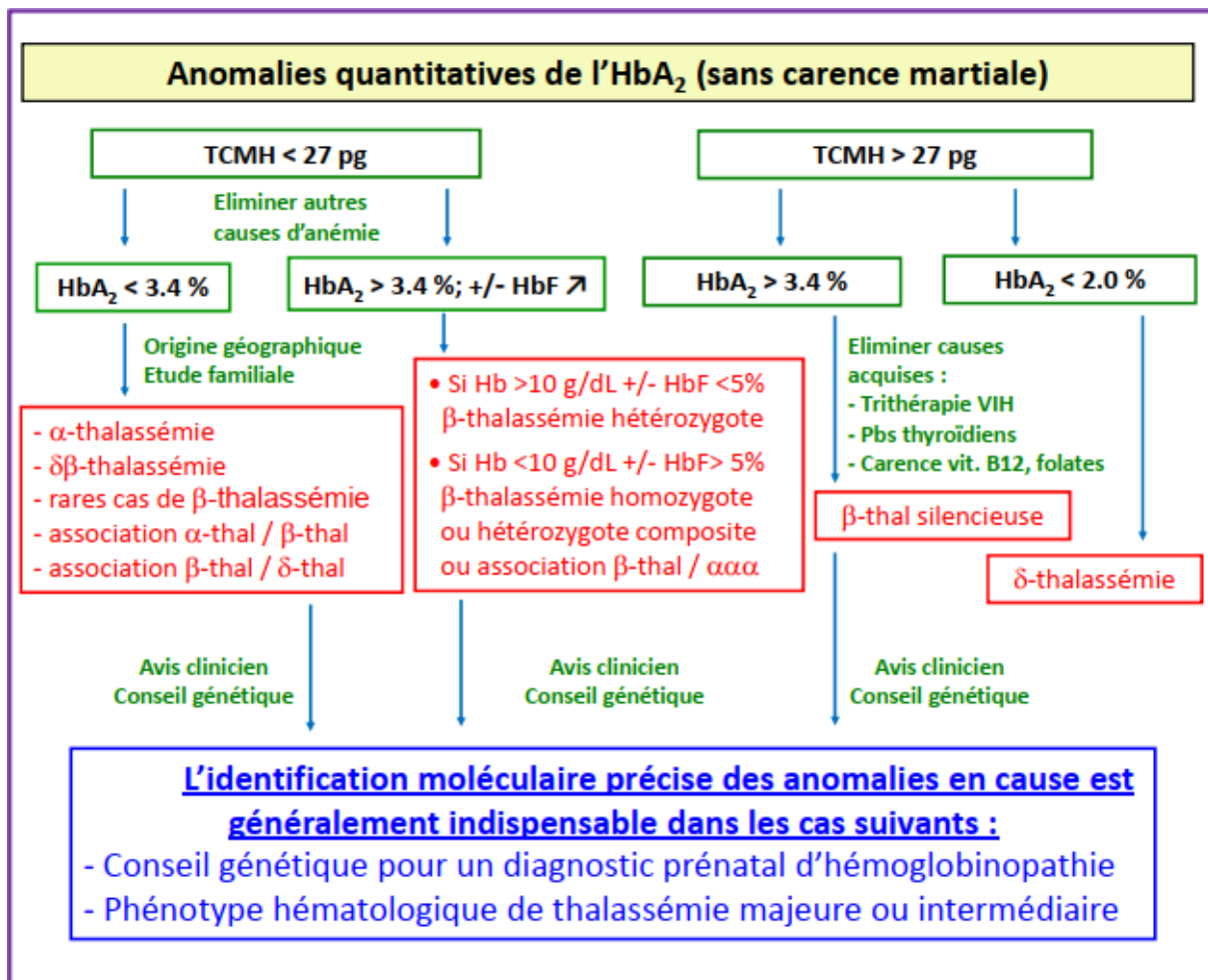


Figure 30 : Conduite à tenir devant les anomalies quantitative de l'HbA₂ (Aguilar-Martinez et al., 2010).

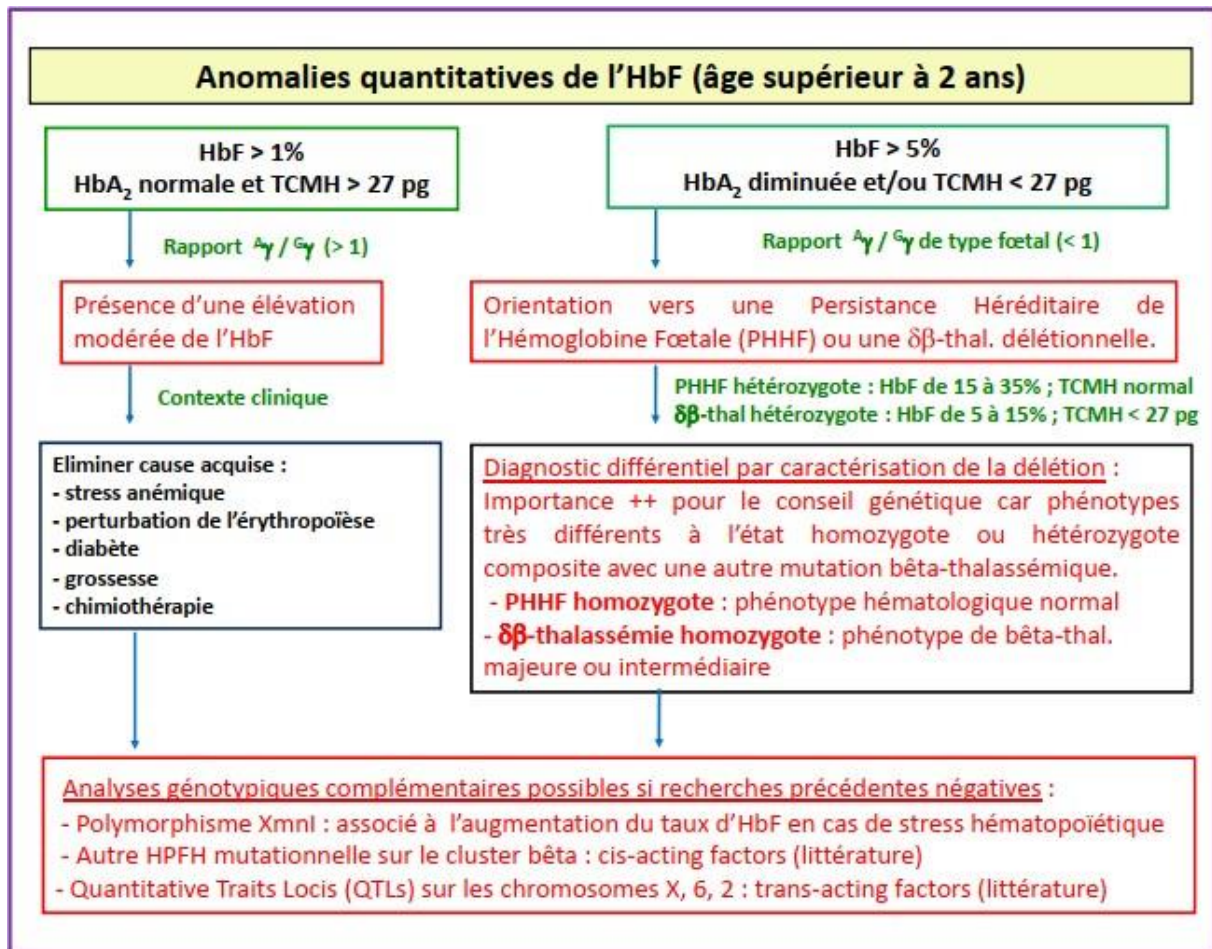


Figure 31 : Conduite à tenir devant une anomalie quantitative de l'hémoglobine F(Aguilar-Martinez et al., 2010).

Résultats et discussion

Résultats

A- Répartition de la population générale :**1- Répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathie:**

Parmi les 30 patients porteurs d'hémoglobinopathies et recensés au cours de cette étude, 28 d'entre-eux ont une β -thalassémie hétérozygote soit 93,33% des cas. Le reste présente une β thalassémie intermédiaire soit 3,33%, et 3,33% présente une hémoglobinosé A/C associé à une α thalassémie mineure.

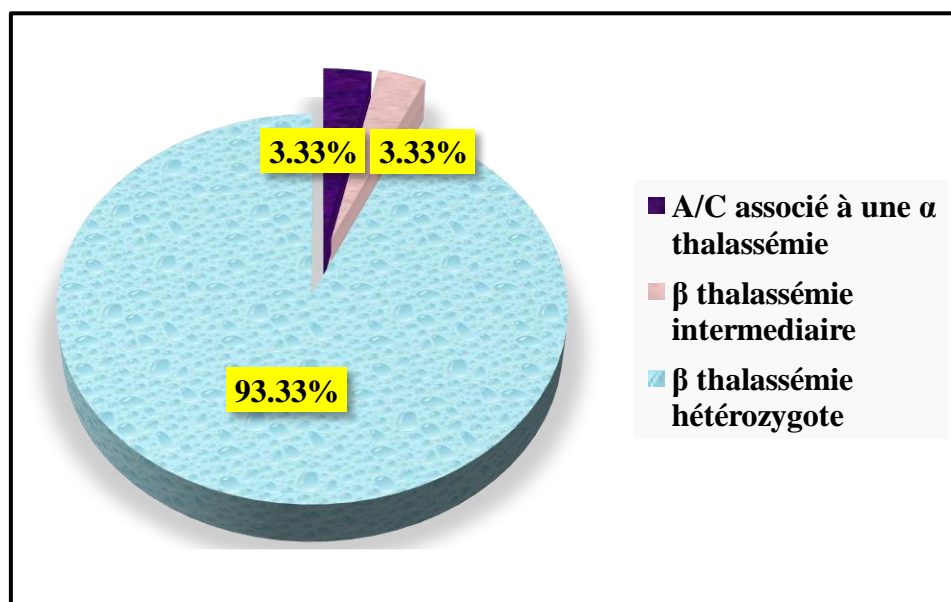


Figure 32 : Répartition des patients d'étude selon le type d'hémoglobinopathie.

2- Répartition de la population d'étude selon le sexe :

Selon les résultats, nous constatons une prédominance féminine. Le sex-ratio de (F/H) est de 2,33. Ainsi que, le nombre de cas féminin est de 21 soit 70% contre 9 cas masculin soit 30%.

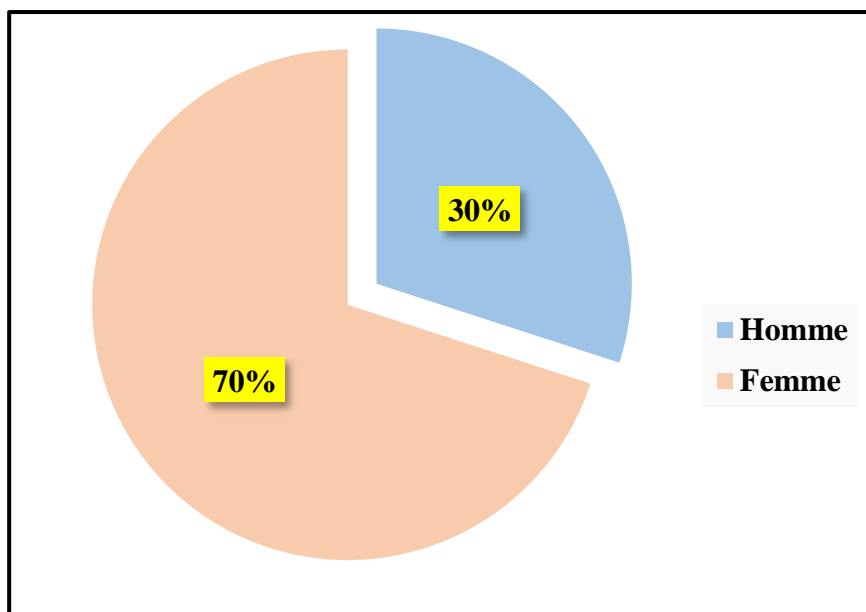


Figure 33 : Répartition des patients d'étude selon le sexe.

3- Répartition des patients d'étude selon l'âge :

Parmi les 30 porteurs d'hémoglobinopathies qui ont été recensés au cours de cette étude, on a compté pour la plupart des adultes avec un taux de 70% contre un taux de 30% d'enfants. La moyenne d'âge de notre série est de 35,95 ans, avec des extrêmes de 7 mois à 78 ans.

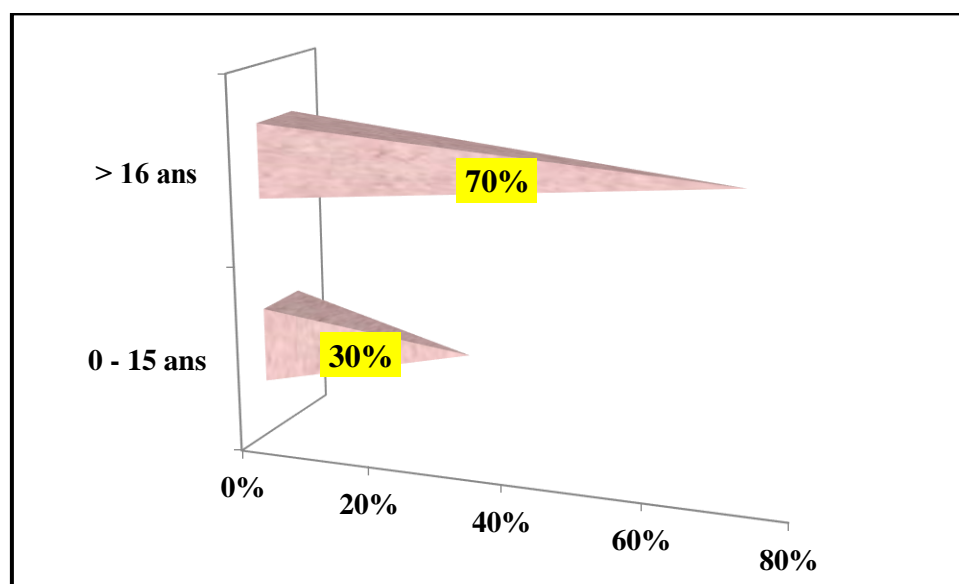


Figure 34 : Répartition des patients d'étude selon l'âge.

4- Répartition des patients de la population d'étude selon la consanguinité :

Les hémoglobinopathies est une maladie héréditaire autosomique à transmission récessive. La consanguinité représente un facteur de risque principal de la propagation de la maladie surtout en milieu rural. Les patients issus d'un mariage consanguin représentent 20% du total, alors que les patients issus d'un mariage non consanguin représentent 80%.

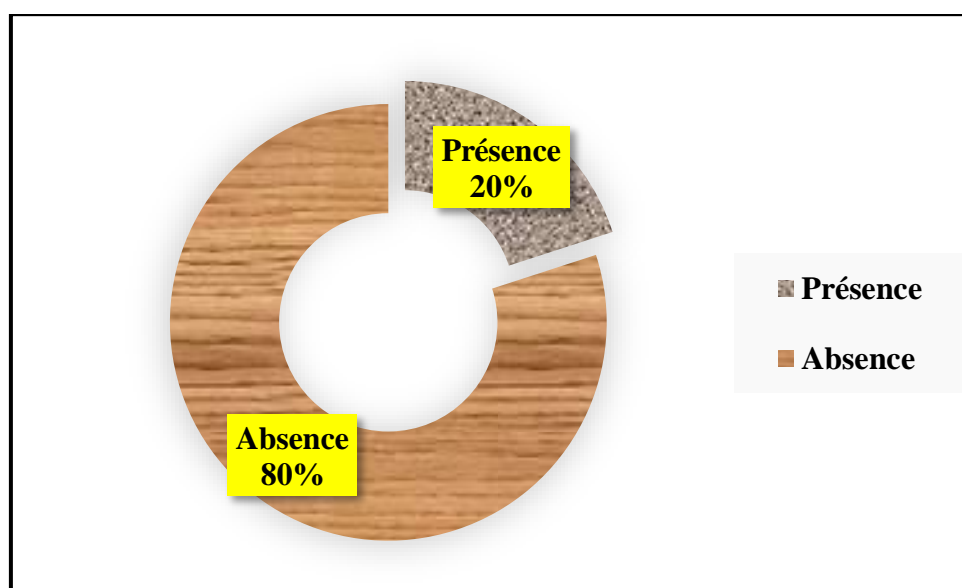


Figure 35 : Répartition des patients d'étude selon la consanguinité.

5- Répartition des patients selon la région :

Les patients d'étude proviennent tous des différentes régions de la wilaya de Tizi-Ouzou. La ville de Tizi-ouzou prédomine soit 40% suivi de Tizi-Ghenif de 16,67% et Ouaguenoun par 10%, puis Makouda par 6,67%. Et pour le reste des régions par 3,33%.

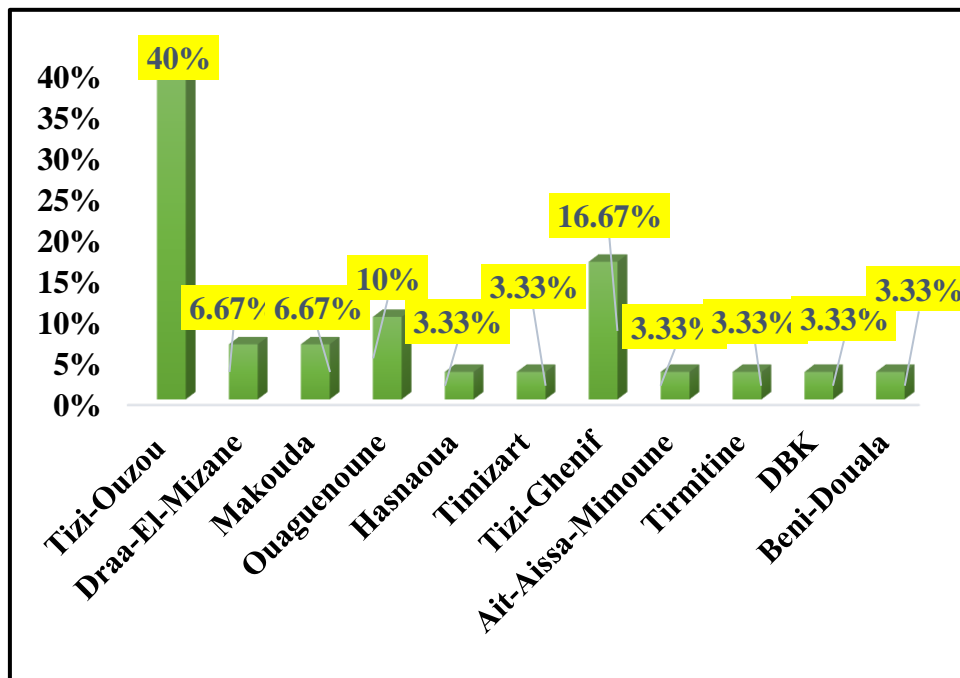


Figure 36 : Répartition des patients d'étude selon leurs région.

B- La β thalassémie hétérozygote :

1- Répartition selon le sexe :

Selon les résultats, nous constatons une prédominance féminine. Le sex-ratio de (F/H) est de 2,5. Les femmes représentent 71,43% contre 28,57% des patients hommes.

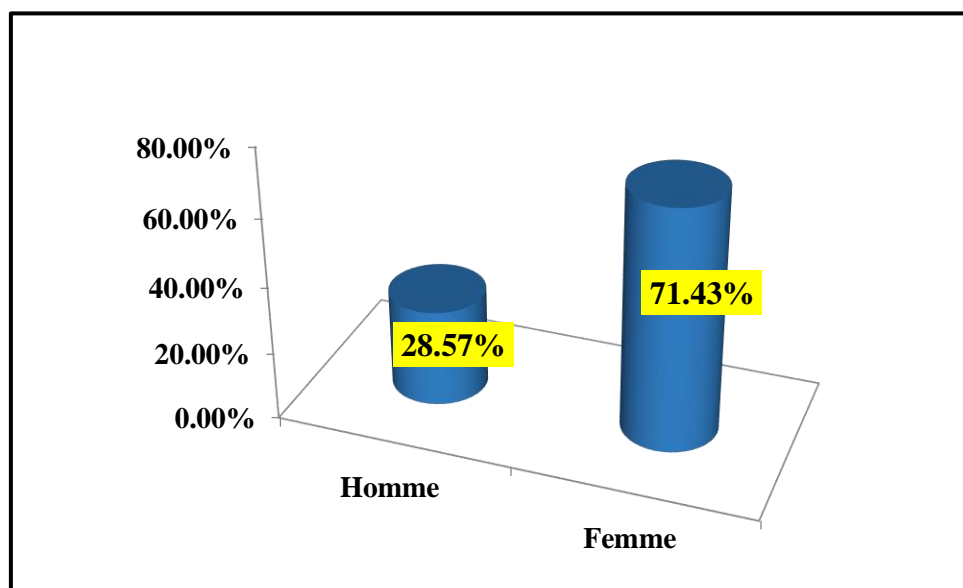


Figure 37 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le sexe.

2- Répartition selon l'âge :

L'âge des patients β thalassémiques hétérozygotes faisant partie de notre étude varie entre 7 mois et 78 ans avec un âge moyen de $35,95 \pm 24,68$ ans.

- 28,57% des malades sont des enfants dont l'âge est ≤ 9 ans contre 71,43% de patients adultes âgés entre 28ans et 78 ans ;
- L'âge moyen des enfants est de $2,33 \pm 1,64$ ans avec un minimum de 7 mois et un maximum de 9 ans ;
- L'âge moyen des adultes est de $49,4 \pm 14,09$ ans avec un minimum de 28 ans et un maximum de 78 ans ;
- L'âge moyen des hommes est de $35,8 \pm 5,31$ ans avec un minimum de 28 ans et un maximum de 42 ans ;
- L'âge moyen des femmes est de $35,98 \pm 27,25$ ans avec un minimum de 30 ans et un maximum de 78 ans.

3- Répartition selon les antécédents personnels :

Les antécédents personnels étaient dominés par le diabète dans soit (7,14%), suivies par l'anémie (hôpitalisation) le goitre anémie microcytaire hypochrome et anémie chronique ont le même pourcentage soit 3,57%; tandis que les cas dont 78,58% n'avaient pas d'antécédents personnels.

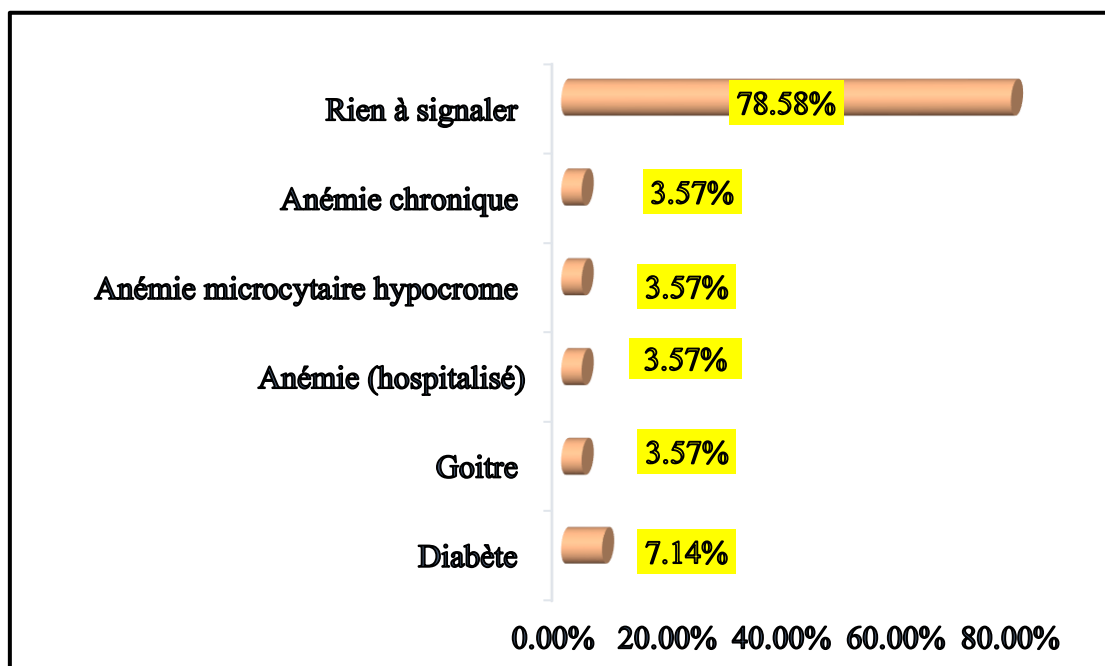


Figure 38 : Répartition des patients atteints de β thalassémie hétérozygote selon leurs antécédents personnels.

4- Répartition selon les antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux étaient dominés par l'anémie hémolytique soit 7,14% ; suivies par l'anémie héréditaire, HTA et ictère soit 3,57% ; tandis que les 82,15% de ces patients n'avaient pas d'antécédents familiaux.

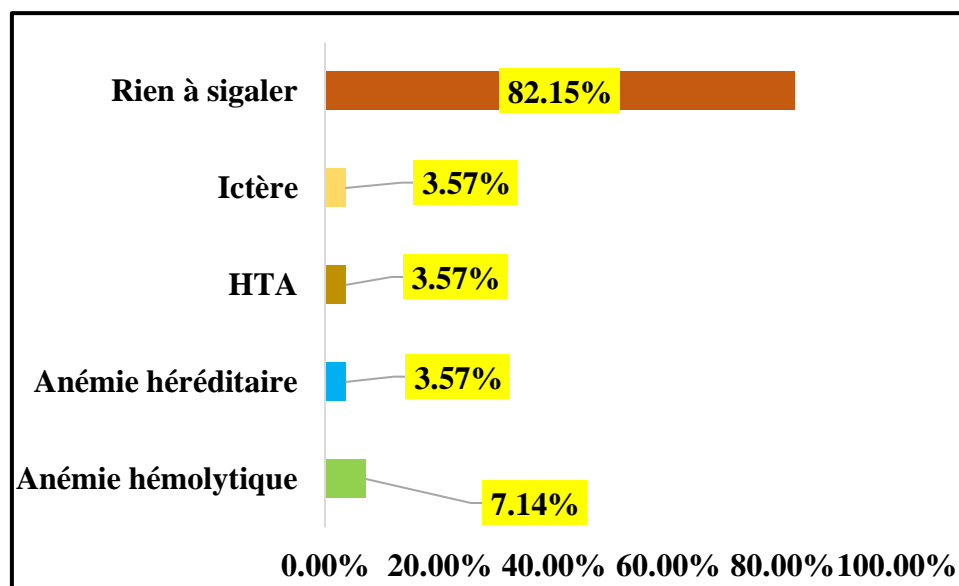


Figure 39 : Répartition des patients porteurs de la β thalassémie selon les antécédents familiaux.

Selon les renseignements cliniques :

L'anémie est le premier signe clinique dont les malades consultent soit 78,57 % . Suivi par l'ictère et le traitement martial (avant 6 mois) soient 17,86 % ; et les douleurs ariculaires.

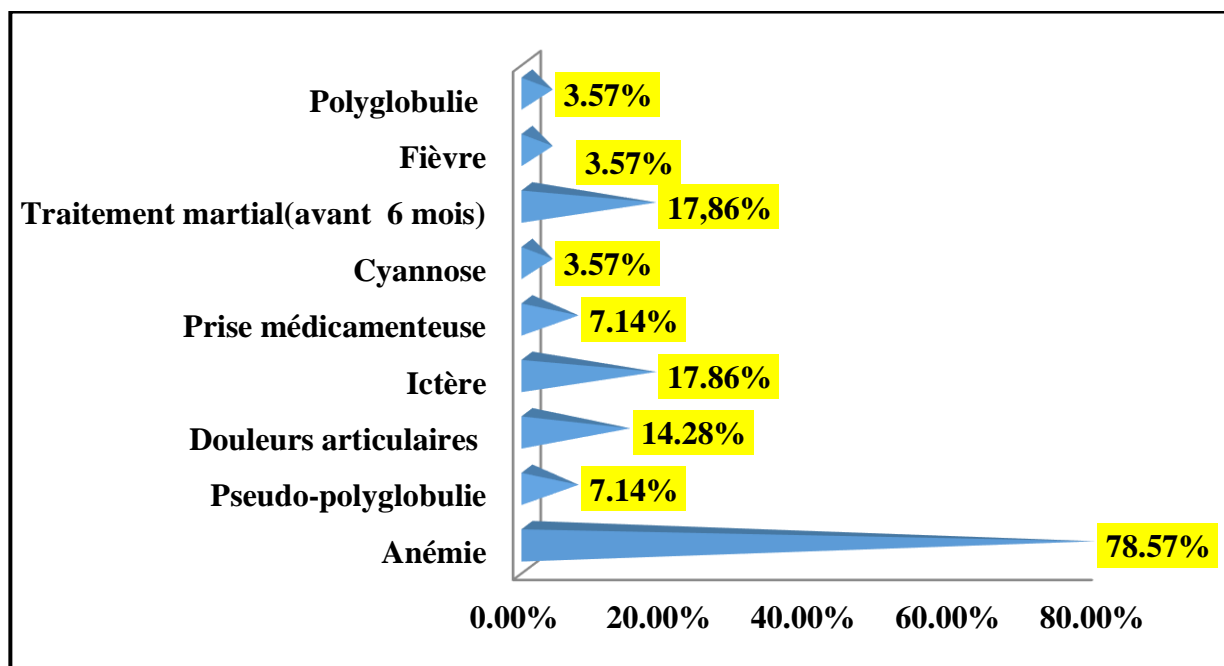


Figure 40 : Répartition des patients porteurs de la β thalassémie hétérozygote selon leurs renseignements cliniques.

Selon les paramètres hématologiques :

1- Selon le taux d'hémoglobine :

Tableau XV : Représentation des valeurs moyennes de l'hémogramme chez les patients

atteints de la β thalassémie hétérozygote.

Paramètre	Témoins	Trait thalassémie (hétérozygote) N (effectif) = 28
Hémoglobine (g/dl)	13,03±1,7	11,10±1,15
VGM (μm^3)	81,27±7,84	60,37±6,46
TCMH (pg)	25,13±4,26	18,34±2,45
GR	4,5±1,25	6±0,63
Réticulocyte (Giga/L)	1,32±0,46	1,59±0,74

Le taux moyen de l'hémoglobine chez les malades est de $11,10 \pm 1,15$ avec des extrêmes entre 9,1 g/dl à 13 g/dl, alors que chez les témoins est de $13,07 \pm 1,7$. Les sujets anémiques avaient une anémie modérée soit 63,64% comprise entre 9,7 et 11 g/dl, alors que 36,36 % leurs anémie était légère. Statiquement la normalité est vérifiée p-value = 0,7633 est supérieur au risque d'erreur ($\alpha = 0,005$). La β thalassémie hétérozygote a un effet statistiquement significatif sur le taux d'Hb.

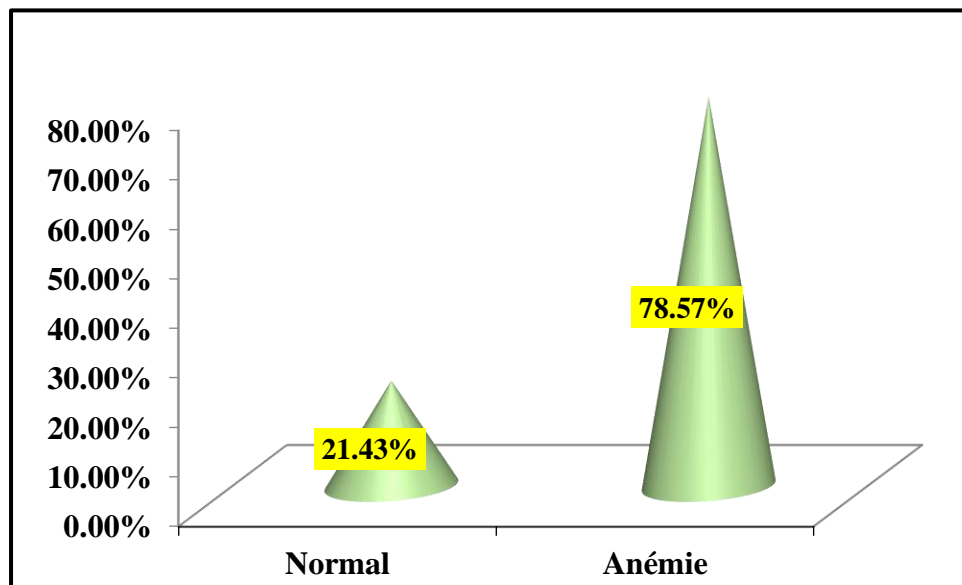


Figure 41 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux d'Hb (g/dl).

2- Selon le taux de VGM :

Le taux moyen de VGM chez les malades est de $60,37 \pm 6,46$ (fl) avec des limites entre (48,8-76,6) alors que chez les témoins est de $81,27 \pm 7,84$ (fl).

Selon les résultats de l'hémogramme, nous comptons que les 28 patients, soit 100% de l'échantillon avaient un VGM inférieur aux normes (< 80 fl). La β thalassémie hétérozygote statistiquement a un effet significatif sur le taux de VGM.

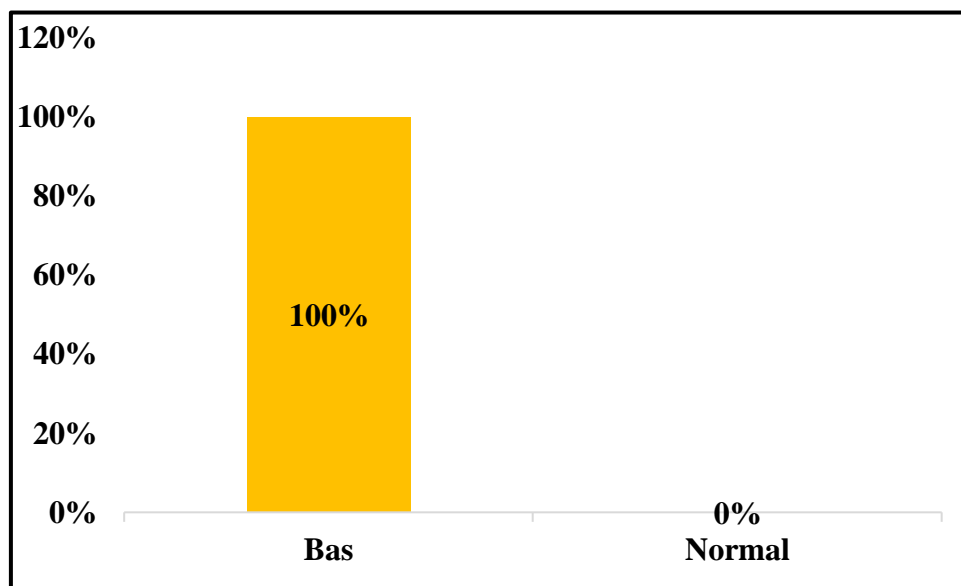


Figure 42 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de VGM (fl).

3- Selon le taux de TCMH :

Le taux moyen de TCMH chez les malades est de $18,34 \pm 2,45$ avec des limites entre 14 à 24 (pg), sachant que chez les femmes est de $18,76 \pm 2,33$ et chez les hommes est $17,3 \pm 2,58$. Le taux moyen des témoins est de $25,13 \pm 4,26$. La β thalassémie hétérozygote a un effet statistiquement significatif sur le taux de TCMH.

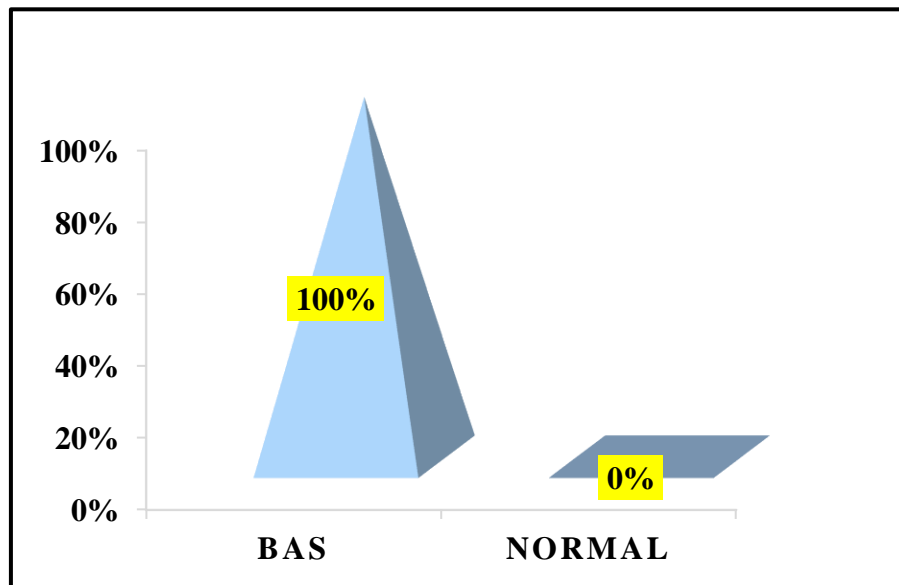


Figure 43 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de TCMH (pg).

4- Selon le taux de globules rouges :

Le taux moyen de GR chez les malades est de $6 \pm 0,63$ avec des limites entre (4,58 à 6,98) sachant que chez les femmes est de $5,83 \pm 0,63$ et chez les hommes est $6,40 \pm 0,45$. Le taux moyen des témoins est de $4,5 \pm 1,25$.

On a conclut que la β thalassémie a un effet statistiquement significatif sur le taux des globules rouges.

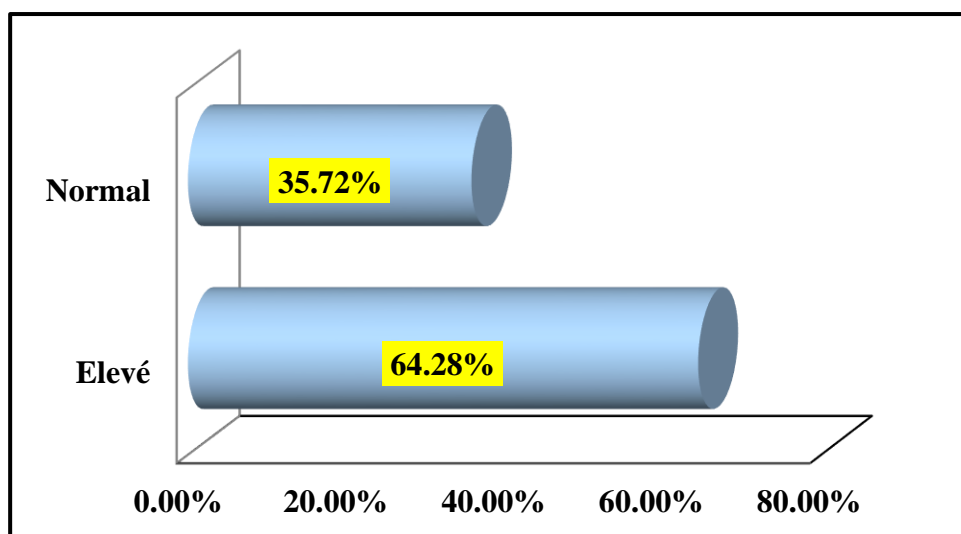


Figure 44 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux des globules rouges.

5- Selon le taux de réticulocytes :

Le taux moyen des réticulocytes chez les malades est de $1,59 \pm 0,74$ avec des limites entre (0,7% - 8%) sachant que chez les femmes est de $1,32 \pm 0,46$ et chez les hommes est $1,45 \pm 0,65$. Le taux moyen des témoins est de $1,64 \pm 1,15$.

On a conclut que la β thalassémie a un effet statistiquement significatif sur le taux des globule rouges.

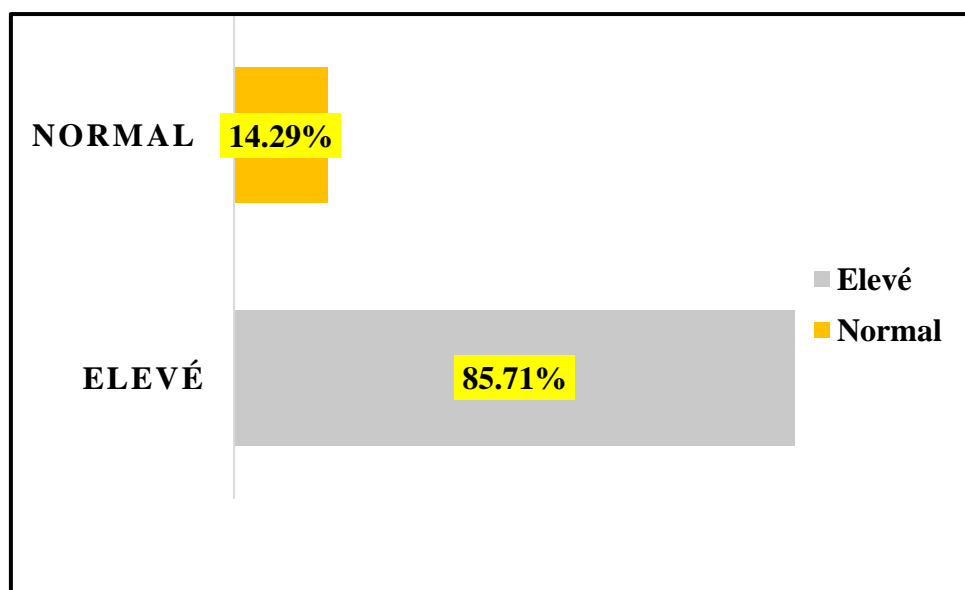


Figure 45 : Répartition des patient atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de rétiulocytes.

6- Selon la Ferritinémie :

- La moyene de la ferritinémie normale est de $69,59 \pm 51,81$.
- La moyenne de la ferritinémie inférieure à la normale est de $8,58 \pm 5,08$.
- La moyenne de la ferritinémie supérieure à la normale est de $204 \pm 0,7$.

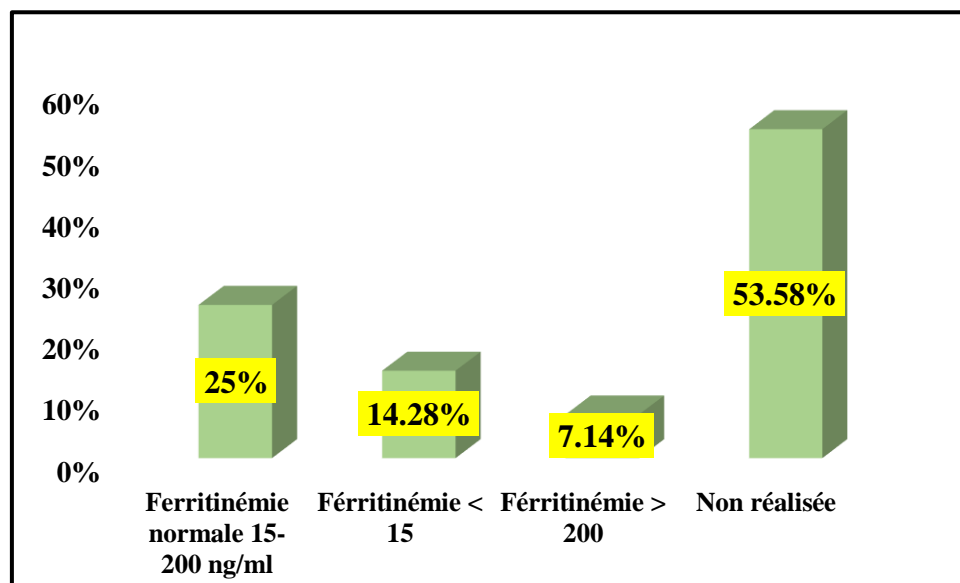


Figure 46 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de ferritinémie (ng/ml).

Selon frottis sanguin :

1- Selon la forme des globule rouges :

La poikilocytose traduit la présence sur le frottis sanguin d'hématies de formes variées. Selon les résultats, on constate une prédominance de poikilocytose élevée soit 53,56%.

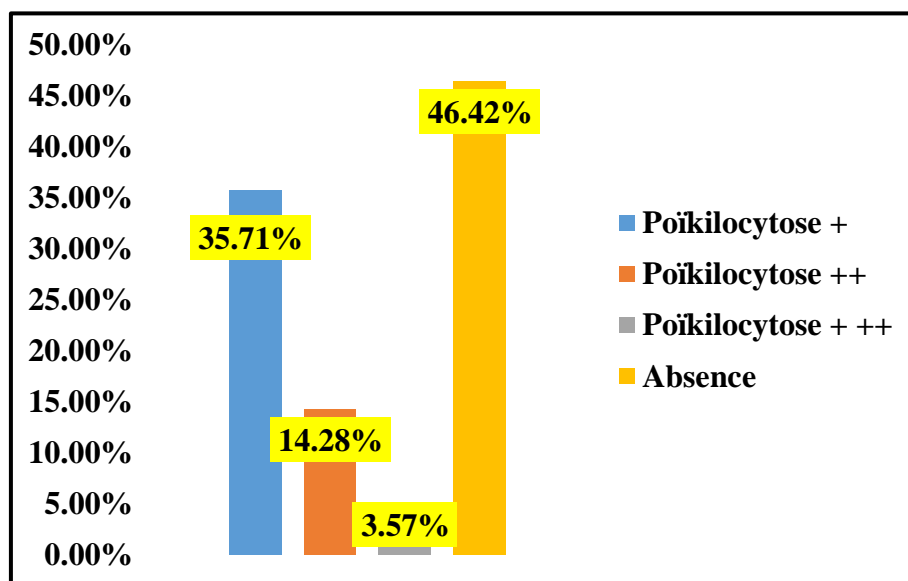


Figure 47 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la poikilocytose.

2- Selon la taille des globule rouges :

On constate la présence dans le sang des globules rouges de taille hétérogène. Selon les résultats, on constate une prédominance de la microcytose soit 75 %. Tandis que, l'anisocytose est de 35,71% et le reste des patients 64,29% ne la présentent pas.

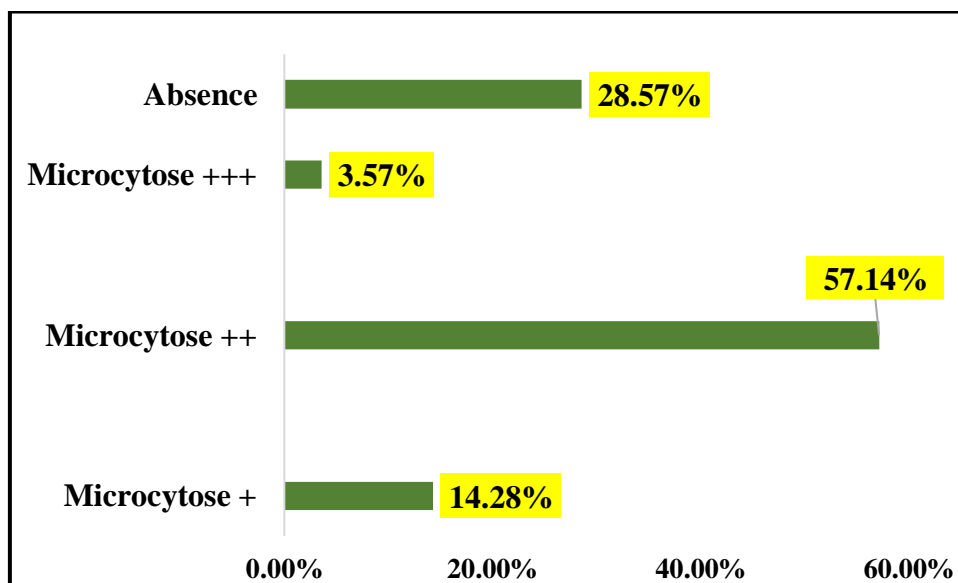


Figure 48 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la la taille des globules rouges.

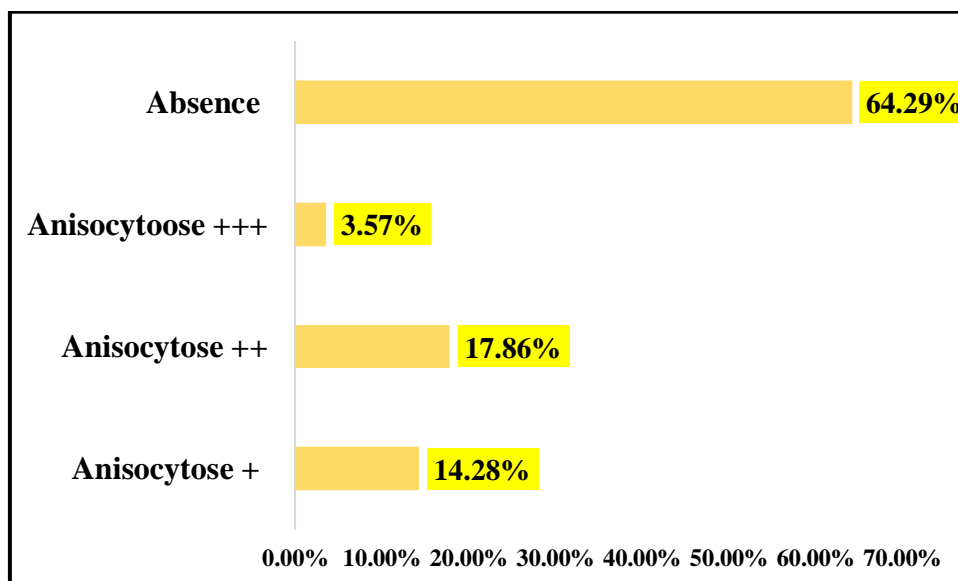


Figure 49 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon l'anisocytose.

Selon la coloration des globule rouge :

On constate que tout les patients ont une hypchromie soit 100%.

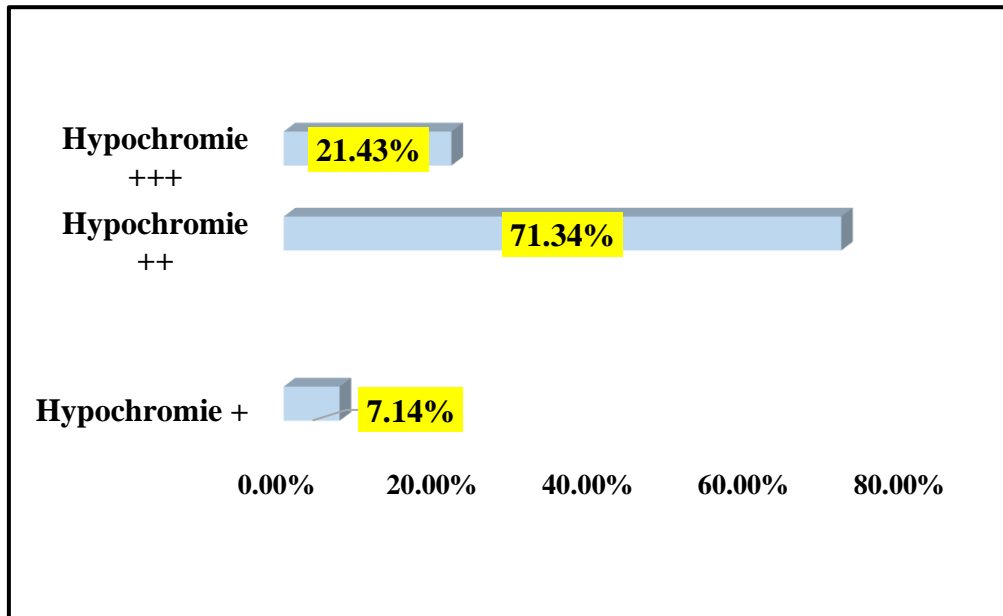


Figure 50 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon la coloration des globules rouges.

Autres types cellulaires :

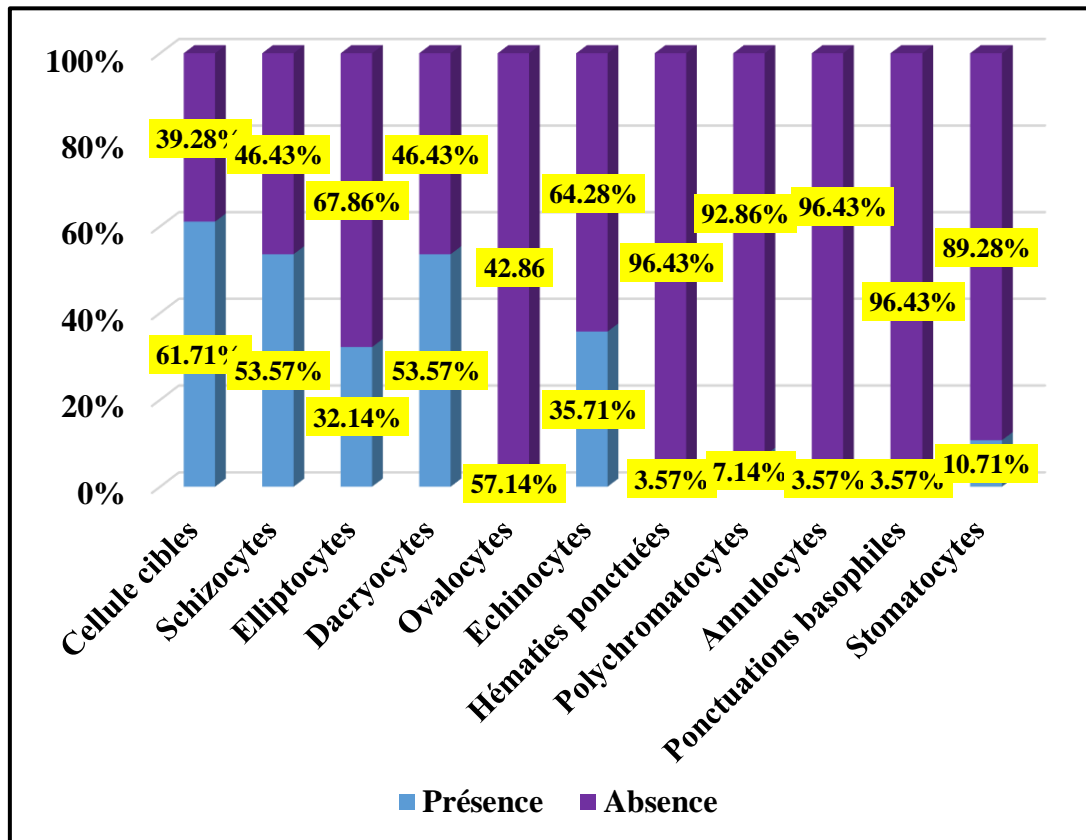


Figure 51 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon les cellules du frottis sanguin.

D- Selon les analyses électrophorétique :

1- Selon le taux de HbA :

Le taux moyen des Hb A chez les malades est de $92,68 \pm 3,53$ avec des limites entre (87,5%-94,5%), sachant que chez les femmes est de $93,18 \pm 3,71$ et chez les hommes soit $91,45 \pm 2,84$. Le taux moyen des témoins soit $96,85 \pm 0,54$.

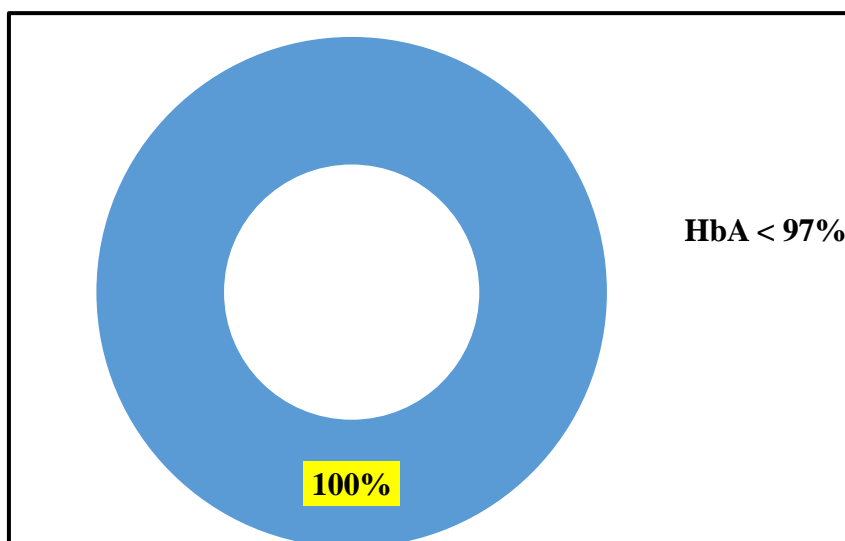


Figure 52 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de HbA.

2- Selon le taux de HbA2 :

Le taux moyen de HbA2 chez les malades est de $5,62 \pm 0,76$ avec des limites entre (3,2 - 7), sachant que chez les femmes est de $5,66 \pm 0,62$ et chez les hommes soit $5,51 \pm 1,6$. Le taux moyen des témoins soit $3,08 \pm 0,35$. On a conclut que la β thalassémie hétérozygote a un effet statistiquement significatif sur le taux de HbA2.

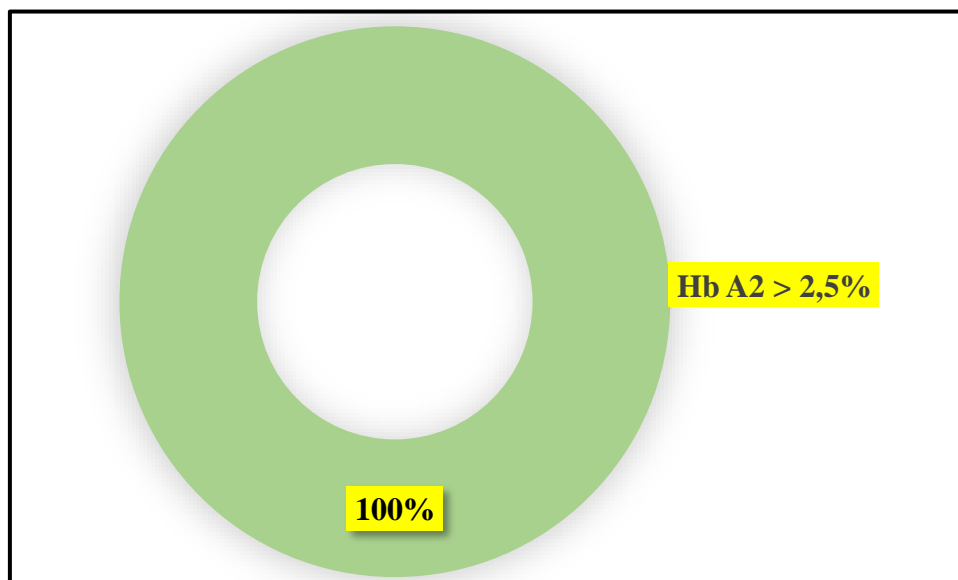


Figure 53 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de Hb A2.

3- Selon le taux de HbF :

Le taux moyen des malades est de $2,21 \pm 2,08$, alors que chez les témoins est de $0,8 \pm 0,2$ avec des extrêmes de (0,8- 6,6).

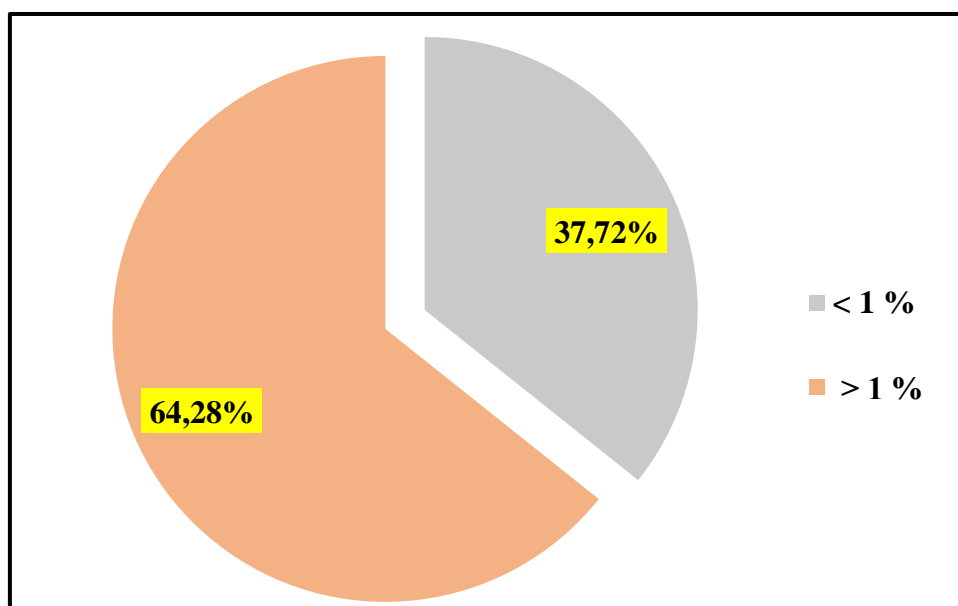


Figure 54 : Répartition des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote selon le taux de HbF.

C- Selon les 2 cas derniers :

Sur les 30 patients étudiés, on a un seul cas soit X qui est porteur d'une hémoglobine C hétérozygote composite (A/C associée à une α thalassémie mineure) et une autre qui est porteur d'une β thalassémie mineure soit Y.

Selon le patient 1 :

Le patient X est un enfant de 9 ans du sexe masculin, d'origine de Tizi-Ouzou. Selon son bilan, le patient X est atteint d'une hémoglobine C associée à une α thalassémie mineure. Il avait un taux d'hb et GR normal, mais le taux de VGM est inférieur à la norme (< 80 fl) ainsi que pour le taux de TCMH (< 28 pg)

Selon le bilan électrophorétique : on a conclu que le taux de HbF est normal, avec une élévation de taux de HbA2 (> 2,5%) et un taux de Hb A très bas (< 97%).

Après observation du frottis confectionné et coloré, on remarque une hypochromie, une légère réticulocyte et rares schizocytes.

Tableau XVI : Les valeurs de l'hémogramme du patient X

Technique	Hémogramme				
Paramètres	Hb (g/dl)	GR (T/L)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocyte (%)
Valeurs	12,4	5,44	70,6	22,8	1,2

Tableau XVII : Profil électrophorétique du patient X

Technique	Électrophorèse capillaire			
Paramètres	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)	Variant(%)
Valeurs	65	3,7	< 0,8	31

Patient Y :

Il s'agit d'un patient Y de sexe féminin âgé de 31 ans qui consulte pour un ictère et anémie, elle est originaire de Ouaguenoun, dont ces parents ont un lien de consanguinité. Après observation du frottis confectionné et coloré, on remarque la présence d'une microcytose et hypochromie modérée et des légères polyvalocytes; elliptocytes; cellules cibles; polychromatocyte; hématies ponctuées; et rares schizocytes.

Le bilan réalisé pour le patient comporte les examens suivants :

Tableau XVIII : Valeurs de l'hémogramme du patient Y

Technique	Hémogramme				
	Hb (g/dl)	GR (T/L)	VGM (fl)	TCMH (pg)	Réticulocyte (%)
Valeurs	8,4	4,88	62,3	17,2	2

Tableau XIX : Le profil électrophorétique du patient Y

Technique	Electrophorèse capillaire		
	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)
Valeurs	80,7	6,1	1,2

Le patient Y selon ses analyses est atteint d'une β thalassémie intermédiaire. Il avait une anémie microcytaire sévère avec un taux bas d'hémoglobine (< 12 g/dl) et de VGM (< 80 fl). Ainsi que le taux bas des fractions HbA et HbA2 très élevé ($> 2,5\%$) et élévation de taux de HbF.

Discussion

Répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathie

Parmi les 30 patients porteurs d'hémoglobinopathies au cours de cette étude, 28 d'entre-eux ont une β thalassémie hétérozygote, soit 93,33% des cas. Le reste présente une thalassémie intermédiaire soit 3,33%, et 3,33% présente une hémoglobinoses AC associée à une α thalassémie. Ceci est dû essentiellement au nombre important de sujets dépistés à partir d'anomalies de l'hémoграмme présentant une pseudopolyglobulie microcytaire.

Cela concorde avec une étude réalisée à Tlemcen, parmi les 21 patients porteurs d'hémoglobinopathies au cours de leur étude, 16 d'entre-eux ont une β thalassémie hétérozygote, soit 76,2% des cas. Le reste présente une hémoglobinoses C hétérozygote isolée ou associée sous forme composite C/ β thalassémie (**Djeddi et Benameur, 2017**).

Une étude similaire faite à Marrakech réalisée sur 84 patients étudiés, 75% d'eux sont porteurs de β -thalassémie hétérozygote (63 cas) et 25% porteurs des hémoglobinoses (21 cas) (**Laanait, 2018**).

Par contre, une étude en Turquie a révélée une prédominance des anomalies qualitatives (Hb S), soit de 59,7% suivi de β thalassémie 30,7% et 9,9% pour la α thalassémie (**Ariyurek et al., 2016**).

Génétiquement, on peut affirmer que la forme β thalassémie hétérozygote est plus fréquente que la forme homozygote. Cela peut être justifié par la transmission de la maladie autosomique récessive, puisque la fréquence d'avoir des descendants hétérozygotes est de 50% à partir des parents hétérozygotes, tandis que les descendants homozygotes sont de 25%.

Répartition de la population selon le sexe :

Nous avons trouvé dans notre série une prédominance féminine soit 70% avec un sex-ratio (F/H) de 2,33. L'étude similaire réalisée à Agadir, dont le sexe ratio est de 0,28 a montré une nette prédominance féminine, à savoir 80% contre 20% du sexe masculin soit un sex-ratio (H/F) de 0,28 (**Manssouri, 2022**). Ce résultat est superposable à celle de l'étude faite qui a trouvée un sexe/ratio de 0,81 (**Tolo-Diebkilé, 2012**).

Par contre une étude faite à Marrakech a notée une prédominance masculine (68%) avec un sexe/ratio H/F de 2,15 (**Ouaatou, 2018**).

La transmission autosomique récessive de l'hémoglobinopathie prédit une répartition égale entre les deux sexes (donc non liée au sexe), cette prédominance féminine ne revêt pas donc à une signification particulière. Elle pourrait être liée à un biais de recrutement et notant que l'anémie est plus fréquente chez la femme et donc elle consulte souvent.

Répartition de la population selon l'âge :

L'âge moyen de notre population est de $34,89 \pm 24,33$ ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 78 ans. Les résultats révélés au Maroc sont presque similaires, ils ont trouvés un âge moyen de 34 ans pour les adultes (**Dahmani et al., 2017**). En Italie, l'étude effectuée a révélée des résultats similaires par un moyen d'âge de 30,21 ans, avec des extrêmes allant de 2 mois à 65 ans (**Conte et al., 2016**).

En revanche, l'étude faite en Algérie et en Tunisie a révélés des résultats opposés par la prédominance de la tranche d'âge d'enfant entre (5 ans - 11 ans) et 15 mois respectivement (**Hamani et Oribi, 2018**) et (**Romdhane et al., 2014**).

La répartition de nos sujets selon les classes d'âge montre une nette prédominance des adultes par rapport aux enfants, car il s'agit dans la majorité des cas de formes infracliniques.

Répartition de la population selon la consanguinité :

Sur les 30 patients diagnostiqués, 20% seulement sont issus d'un mariage consanguin tandis que 80% des cas ne répondent pas cette notion de consanguinité. Nos résultats sont en accord avec les études réalisées au Maroc, qui a retrouvée un pourcentage de consanguinité de 24,7% (**Laghmani, 2018**).

Une autre étude à Fès, révèle un taux de consanguinité élevé soit 52,5% (**Lahlou, 2016**). Ainsi que, l'étude faite à Batna a démontrée des résultats opposés par une consanguinité plus élevée soit de 70% (**Belhadi, 2018**).

La consanguinité seule, ne semble pas être la cause principale de la thalassémie mais elle augmente la probabilité de l'apparition de la maladie. Sa fréquence élevée dans les pays du Maghreb est expliquée par la fréquence élevée des mariages consanguins dans ces régions. Le nombre d'enfants thalassémiques dans une seule famille peut avoir des répercussions

significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a des décès (**Bener et al., 2019**).

Répartition de la population par région :

D'après nos résultats, la ville de Tizi-Ouzou est la plus dominante soit 40% par rapport aux autres régions de la wilaya de Tizi-Ouzou ce qui indique une variabilité de la répartition de la maladie dans ces régions. Ces résultats ne peuvent refléter la réelle répartition des hémoglobinopathies dans la wilaya du Tizi-Ouzou vu le nombre restreint de patients étudiés.

Des résultats similaires concernant la variabilité de la répartition de la β thalassémie ont été trouvés par (**Laghmami, 2018**).

Fréquence des différentes hémoglobinopathies :**Bêta thalassémie :**

La totalité de nos sujets porteurs de β thalassémie sont des formes hétérozygotes avec absence de la forme homozygote. Ceci concorde avec une étude faite à Marrakech dont les cas enregistrés des β thalassémiques soient 75% (**Laanait, 2018**). Ainsi que l'étude faite à Batna démontre la prédominance de la β thalassémie hétérozygote par rapport aux autres hémoglobinopathies soit de 51% (**Abidat et al., 2016**).

Par contre l'étude faite à Guelma a révélée une prédominance de β thalassémie homozygote par 58,33% et de 41,67% pour les hétérozygotes (**Abdaoui, 2020**). Et l'étude réalisée à Fès, révèle une prédominance de β thalassémie homozygote soit 60% (**Lahlou, 2016**).

Selon le sexe :

Il y'avait une prédominance féminine soit 71,43% contre un pourcentage masculin de 28,57% pour un sex- ratio (F/H) de 2,5. Ces résultats concordent avec ceux révélés à Guelma qui a trouvée une prédominance féminine 55% pour un sex-ratio soit 1,22 (**Abdaoui, 2020**).

Par contre, l'étude réalisée à Marrakech a prouvée une prédominance masculine soit 68% des patients atteints de la β thalassémie hétérozygote, avec un sexe ratio de 2,1 (**Laanait, 2018**).

Selon l'âge :

L'âge moyen de notre population atteinte de la β thalassémie est de $35,95 \pm 24,68$ ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 78 ans. Ceci concorde avec les résultats trouvés à Marrakech qui sont légèrement supérieurs qui varient entre (25 ans et 40 ans), avec une moyenne de 37,8 ans (**Laanait, 2018**).

Aspect clinique des β -thalassémies hétérozygotes :

Les anomalies biologiques notamment l'anémie était le motif de prescription le plus fréquent avec 78,57% suivi par l'ictère et traitement martial 17,86%, tandis que les douleurs articulaires soit 14,28%. L'anémie est le motif le plus observé suite à une diminution de la synthèse des chaînes β de globine avec une hémolyse excessive des globules rouges.

Cela concorde avec les résultats de l'étude réalisée au Niger par (**Yacouba Issaka, 2015**) a montré que les signes révélateurs de la β thalassémie hétérozygote sont dominés par le syndrome anémique (45%), l'ictère et la splénomégalie discrète dans moins de 20%. Les résultats effectués au Maroc par (**Laanait, 2018**) concorde avec nos résultats soit 76% des malades avaient un syndrome anémique. Ainsi que, l'étude effectuée à Marrakech démontre que 43,2% des cas ont un syndrome anémique (pâleur + asthénie) (**Laghmami, 2018**).

Selon les résultats des paramètres hématologiques :**Selon le taux d'Hb :**

La diminution légère du taux d'Hb avec une moyenne de $11,10 \pm 1,15$ par rapport à la moyenne des témoins qui est de $13,03 \pm 1,7$. Cela est dû à une anémie qui s'explique par les deux mécanismes pathologiques : hémolyse et érythropoïèse inefficace.

Notre résultat s'allie avec l'étude faite à Marrakech par une moyenne d'Hb qui est de $11,5 \pm 1,2$ (**Laanait, 2018**). L'étude faite à Rabat a révélée des résultats presque similaires par une moyenne d'Hb soit de $10,95 \pm 1,77$ (**Bellouch, 2021**).

Encore une autre étude exécutée à Marrakech a indiquée une diminution d'Hb par rapport à la notre avec une moyenne de 9,8 g /dl (**Laghmami, 2018**).

Notre étude ne concorde pas avec les résultats démontrés à Batna, car les valeurs de l'Hb étaient normales (**Belhadi, 2018**).

Selon le taux de VGM et TCMH:

La totalité des patients ont un taux bas de TCMH (< 27 pg) cela signifie une hypochromie, et un taux diminué de VGM (< 80 fl) signifie une microcytose, d'où résulte l'anémie microcytaire hypochrome. L'hypochromie dans ce cas-là se traduit par une diminution de la concentration du pigment (Hb) ce qui donne l'aspect clair des hématies, et la microcytose se traduit par les hématies de petites tailles.

Lors de l'érythropoïèse et dans le compartiment de maturation, les cellules érythroblastiques subissent plusieurs mitoses dont le nombre est régulé par la concentration d'Hb synthétisée dans l'érythroblaste. En cas de défaut de synthèse de l'Hb, les érythroblastes continuent à se diviser car la quantité d'Hb présente à leur niveau n'a pas encore atteint le seuil adéquat, ces cellules deviennent de plus en plus petites suite aux mitoses supplémentaires aboutissant à une microcytose.

Cela concorde avec l'étude faite à Blida rapportant la présence d'une anémie microcytaire hypochrome (**Abidat et al., 2016**). Et celle effectuée à Marrakech, a démontrée une moyenne de VGM qui est de $67,9 \pm 9,4$ et une moyenne de TCMH soit de $22,6 \pm 3,7$ (**Laanait, 2018**). L'étude effectuée à Marrakech s'allie avec nos résultats puisqu'elle a prouvée une diminution de VGM soit une moyenne de 67 (fl) avec une de TCMH soit de 22,7 (pg) (**Laghmami, 2018**).

Selon le taux des GR :

Le taux moyen de GR chez les malades est élevé soit $6 \pm 0,63$. Tandis que, Le taux moyen des témoins est de $4,5 \pm 1,25$ cela se traduit par une pseudo-polyglobulie chez 64,28% des patients afin d'assurer les échanges gazeux. Ces résultats s'accordent avec les résultats réalisés au Pakistan par (**Shabbir et al., 2016**) soit une moyenne de $5 \pm 1,15$ pour les patients. A Blida aussi, l'étude de (**Abidat et al., 2016**) qui ont trouvés un taux moyen des GR chez les malades hommes soit $5,68 \pm 0,57$, et chez les femmes une moyenne de $5,03 \pm 0,59$.

Selon la ferritinémie :

Dans notre série, les patients qui ont bénéficiés du dosage de la ferritinémie soit 46,42%, seulement 25% avaient des valeurs normales, avec une moyenne soit $69,59 \pm 51,81$ (ng/ml). Cela concorde avec l'étude faite à par 33% des patients qui ont bénéficiés du dosage de la ferritinémie, avec une moyenne de $125,9 \pm 56,7$ chez les sujets du sexe masculin et une moyenne, une moyenne de $81,2 \pm 28,9$ ng/ml chez les sujets du sexe féminin (**Ouaatou, 2018**).

Selon le frottis sanguin :

Dans notre étude, 28 patients atteints de la β -thalassémie hétérozygote ont bénéficié d'un frottis sanguin. On a trouvé une prédominance de l'aspect hypochrome soit (100%) microcytose soit (100%). Différents types de cellules ont été retrouvés (dans le meme frottis). L'aspect prédominant était par les annulocytes et ponctuations basophiles, et hématies ponctuées soit (96,43%), suivi par les polychromatocytes soit (92,86%), les stomatocytes (soit 89,2%). Comme nous avons observé : des élliptocytes, dacryocytes , et les hématies cibles des ovalocytes.

La fréquence des annulocytes élevée est liée à un trouble du métabolisme du fer.

L'étude effectuée à Marrakech par (**Ouaatou, 2018**) a démontrée une anémie hypochrome microcytaire soit 60,5% des cas, une microcytose isolée soit 15% des cas. L'aspect prédominant était pour « les hématies en cible » soit (63,1%), l'anisopoikilocytose soit (21%).

Au Maroc, une étude était réalisée sur une période de 5 ans, allant de 2011 à 2016, a trouvée la présence d'hypochromie avec anisocytose, poikilocytose et schizocytose chez 75%, d'érythroblastes acidophiles circulants chez 7, 5% et des cellules en cibles chez 2,5% (**Lahlou, 2016**).

Selon les résultats électrophériques :

Après une étude des différentes fractions d'Hb par électrophorèse capillaire, on a noté une diminution légère diminution de la fraction HbA chez la totalité de nos patients avec une moyenne de 92,68%, ainsi qu'une élévation de la fraction HbF chez 64,28% des patients avec

une moyenne de $2,21 \pm 2,08\%$, comme nous avons souligné l'élévation de la fraction HbA2 chez tout les β thalassémiques hétérozygotes avec une moyenne de $5,62 \pm 0,76$.

Cela concorde avec les résultats obtenues à Tizi-Ouzou, par la révélation d'une diminution de la fraction HbA chez la totalité de leurs patients avec une moyenne de $92,06\%$, ainsi qu'une élévation de la fraction HbF chez $62,58\%$ des patients avec une moyenne de $2,59\%$, comme elles ont souligné l'élévation de la fraction HbA2 chez tous les bêta-thalassémiques hétérozygotes avec une moyenne de $5,93\%$. (**Abbas et al., 2020**).

Une autre étude à Rabat a démontrée concorde avec notre étude, par une moyenne d'HbA qui est de $93,04 \pm 2,67$ avec une moyenne de HbA2 est de $5,35 \pm 0,84$ et puis $1,65 \pm 1,68$ comme moyenne de HbF (**Bellouch, 2021**).

Patient X :

Selon son bilan, le patient X est atteint d'une hémoglobinose C associé à une α thalassémie mineure. Il avait une anémie microcytaire, présence d'une légère réticulocyte et hypochromie et rares schizocytes selon son frottis sanguin.

Patient Y :

Le patient Y selon ses analyses est atteint d'une β thalassémie intermédiaire. Il avait une anémie microcytaire hypochrome sévère avec un taux bas d'hémoglobine (8 g/dl), Ainsi que le taux bas des fractions HbA et HbA2 très élevé (6%) et élévation de taux d'HbF.

A la fin de notre étude nous déduisons que la β -thalassémie hétérozygote est caractérisée par une anémie microcytaire s'explique par la survenue d'une déficience lors de la synthèse de l'Hb, aboutissant à une réduction de sa concentration cytoplasmique et à une augmentation du nombre de mitoses afin de poursuivre une certaine maturation de l'érythroblaste, avec une pseudopolyglobulie résultant de la réaction de la moelle osseuse qui augmente la synthèse de globules rouges pour satisfaire aux besoins de transport de l'O₂.

La β -thalassémie est aussi associée à un taux élevé de la fraction HbA₂ qui est la conséquence d'une diminution de la proportion des chaînes β -globine, compensée relativement par une légère augmentation des chaînes (**Joly et al., 2014**).

Il existe des pièges diagnostiques. Certains peuvent être évités par la confrontation des éléments biologiques de base : certaines β Thalassémies ne sont pas microcytaires mais l'hémoglobine A₂ est augmentée ; d'autres sont microcytaires et non ferriprives, mais l'hémoglobine A₂ n'est pas augmentée et risquent d'être considérées par défaut comme des α thalassémies. D'où le caractère indispensable d'une caractérisation en génétique moléculaire de tels membres de couples dont le conjoint est hétérozygote S. Il existe aussi des formes mimétiques acquises des β thalassémies au cours des hyperthyroïdies et certains traitements antiviraux au cours de l'infection à VIH provoquent une augmentation de l'hémoglobine A₂ associée ou non à une microcytose inflammatoire (**Galactéros, 2021**).

Conclusion

Conclusion

Les hémoglobinopathies sont des pathologies dont l'expression clinique est variable, allant de formes asymptomatiques aux formes sévères. Ces derniers mettent en jeu le pronostic vital et pose un problème de santé publique à prendre en considération.

Ce travail a porté sur une étude effectuée sur des patients atteints d'hémoglobinopathies provenant de la de la wilaya de Tizi-ouzou. Il nous a permis de révéler une fréquence élevée de la β thalassémie hétérozygote 93,33% d'autre types d'anomalies d'hémoglobine ont aussi été recensées (la β thalassémie intermédiaire, l'hémoglobinosé C hétérozygote associée à une α thalassémie), toutes ces anomalies coexistent dans la même population et les formes combinées sont rares.

Enfin, on souligne l'importance du diagnostic des hémoglobinopathies dans notre pays, du traitement et de la prise en charge dont le coût économique est non négligeable, et en instaurant entre autres un conseil génétique pour éviter l'apparition des formes homozygotes.

Les experts recommandent de prêter une attention particulière aux paramètres sanguins chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies telles que la drépanocytose et la thalassémie. Il est crucial que les professionnels de la santé comprennent les implications spécifiques de ces maladies sur les résultats des tests sanguins, notamment en ce qui concerne l'hémoglobine et les taux de globules rouges. Ces recommandations mettent en avant l'importance de mesures précises et d'une interprétation adéquate des paramètres hématologiques pour garantir un suivi efficace des patients souffrant de ces troubles sanguins.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

Abbas T., Chir Z., Oulimar S., Rabet F., 2020. Caractéristiques Hématologiques de la MEMOIRE DE FIN D'ETUDES.diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, 109p.

Abdaoui W., 2020. Caractérisation biologique et moléculaire des hémoglobinopathies dans le Nord-est Algérien. Université 8 mai 1945 de Guelma : 152 p.

Abidat O., Belgacem F., Sitouah AA., 2016. Epidemiologie de la beta thalassémie hétérozygote dans le CHU de Blida. Université Saad Dahlab - Blida 1 -. Thèse de doctorat, 94p.

Andreu-Gallien J., Usai B., Ferster A., 2011. Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère-Enfant de la francophonie. Volume 20 : 516-524 pp.

Aguilar-Martinez P., Badens C., Bonello-Palot N., Cadet E., Couque N., Ducrocq R., Elion J., Francina A., Joly P., Pissard S., Rochette J. 2010. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Ann Biol Clin (Paris) ; 68(4): 455-64 pp.

Angastiniotis M., Angellucci E., Aydinok Y., Brissot P., Cappellini MD., Cohen A., De Sanctis V., Eleftheriou A., Fucharoen S., Haines DRN., Kumar N., Maggio A., Mednick L L., Origa R., Porter J., Sadelain M., Sankaran VG., Skordis N., Soliman AT., Srivastava A., Taher A., Terpos E., Trompeter S., Tyan PL., Usai S., Voskaridou E., Walker M., Wood J., Yamashita RC., 2014. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES THALASSEMIES DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS- (TDT). 254 p.

Ariyurek SY., Yildiz SM., Yalin AE., Yalin., Guzelgul F., Aksoy K., 2016. Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces. Hemoglobin. 40 (3): 168-72 pp.

Aubry P., Gaüzère B-A., 2023. Hémoglobinoses Actualités 2023. MédecPine tropicale., 17p. <http://medecinotropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>

Balédent F., Girot R., 2016. <https://devsante.org/articles/genetique-et-biologie-de-la-drepanocytose/>

Bardakdjian-Michau J., 2007. Hémoglobines. EMC. 1-5 p.

Bardakdjian-Michau J., Dhondt JL., Ducrocq R., Galactéros F., Guyard A., Huchet FX., Lahary A., Lena-Russo D., Maboudou Pù*, North ML., Prehu C., Soummer AM., Verschelde M., Wajcman H., 2003. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Revue : Annales de biologie clinique. 61 (4) : 401-409 pp.

Belinga S., 2019. Drépanocytose Et Autres Pathologies De L'hémoglobine Au Caméroun. https://www.pasteuryaounde.org/files/Drepanocytose_et_autres_pathologies_de_lhemoglobine_au_CAMEROUN.pdf

Belkadi K., 2018. Diagnostic Biologique et Moléculaire de la Beta-thalassémie chez une Partie d'Enfants d'Algérie. UNIVERSITE BATNA-2-. Thèse de doctorat, 143p.

Bellouch S., 2021. Exploration d'une cohorte de 640 cas d'hémoglobinopathies colligées au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques. Université MOHAMMED V de RABAT. Thèse de doctorat, 221 p.

Bener A., Al-Mulla M., Clarke A. , 2019. Premarital Screening and Genetic Counseling Program: Studies from an Endogamous Population. Int J Appl Base Med Res. 9(1) : 20-26 pp.

Berthélémy S. 2014. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. Actualités Pharmaceutiques. 53 (538) : 53-55 pp.

Bourgois S., Schenker M., Kessler D., 2012. FICHE TECHNIQUE Hématologie différentielle. https://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Hemato_diff.pdf

Brunengo D., 2018. <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/diagnostic-biologique-hemoglobinopathies/><https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/diagnostic-biologique-hemoglobinopathies/><https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/diagnostic-biologique-hemoglobinopathies/>

Charline D., 2022. Thalassémies. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/thalasseemies/>

Cloutier L., René A., Jutras A., 2014. La formule sanguine complète Des connaissances appliquées à la pratique infirmière. Pratique Clinique. 15 (1) : 28-45 pp.

Cohen-Solal M., Dreyfus J-C., 2009. « HÉMOGLOBINOPATHIES », Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 14 mai 2023. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hemoglobinopathies/2-les-maladies-de-l-hemoglobine/>

Conte R., Ruggieri L., Gambino A., Bartoloni F., Baiardi P., Bonifazi D., Bonifazi F., Felisi M., Giannuzzi V., Padula R., Pepe A., Putti MC., Del Vecchio GC., Maggio A., Filosa A, Lacono A, Mangiarini L., Ceci A., 2016. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population. Hematology. 21(7) : 415-24 pp.

Références bibliographiques

Couque N., Trawinski E., Elion J., 2016. Génétique des maladies de l'hémoglobine. Bases moléculaires des maladies de l'hémoglobine. Revue Francophone des Laboratoires. Volume 2016 (481) : 49-60 pp.

Cotton F., Vertongen F., Gulbis B., 2006. Electrophorèse capillaire et hémoglobinopathies Capillary electrophoresis and haemoglobinopathies. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Volume 21 (1) : 45-50 pp.

Couque N., De Montalembert M., 2013. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuilles de Biologie : LIV (311) : 5-17 pp.

Dahmani F., Benkirane S., Kouzih J., Woumki A., Mamad A., Masrar A., 2017. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude transversale index descriptif autour du cas. Pan African Medical Journal. Volume 27 (150) : 1-7 pp.

Demonceaux A., 2018. https://www.harmonie-prevention.fr/Rub_3305/menu-haut/examens-analyses-vaccins/analyses/hematologie/nfs-numeration-formule-sanguine-.html

Diakité AA., Cissé ME., Dembélé A., Maiga B., Traoré M., Coulibaly O., Sacko K., Diall H., Traoré F., Togo P., Doumbia AK., Conate D., Touré A., Sanogo TM., Dicko FT., Togo B., Sylla M., 2019. Hémoglobinopathies Double-Hétérozygotes en Pédiatrie du CHU Gabriel. Health sciences and diseases. Volume 20 (4) : 76-79 pp.

Djeddi Z., Benameur ZK., 2017. Dépistage des hémoglobinopathies au CHU Tlemcen. Doctorat en pharmacie. Université de Tlemcen ,117 p.

Dubois F., 2022. Anémies hémolytiques, intérêt du frottis sanguin. https://www.colhemato.fr/docs/jn_presentations/CHH%20Avril%202022%20Frottis%20sanguin%20Anemies%20Hemolyt%20FDubois.pdf

Elleuch H., 2004. EPREUVE DE SCIENCES DE BASE QUESTION N° 24 PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES. Volume 1 (5/6) : 63-83 pp.

Elvis KE., 2019. Enquête multicentrique sur l'acceptabilité du dépistage néonatal de la drépanocytose à Kinshasa en République Démocratique du Congo. file:///C:/Users/sg/cours%20et%20arret/Downloads/KATUALA_28031700_2019.pdf

Edmond C., Alexis C. 2018. Hémoglobinopathies et autres anémies hémolytiques constitutionnelles. Hématologie. Volume 24 (2) : 169-82 pp.

Emile C., 2022. Dépistage des hémoglobinopathies. Option / Bio ELSEVIER. Volume 33 (651-652) : 15-17 pp.

Farmakis D., Porter J., Taher A., Cappellini MD., Angastiniotis M., Eleftheriou A., 2022. Lignes directrices de la Fédération internationale de la thalassémie pour la prise en charge de la thalassémie dépendante des transfusions.

https://thalassaemia.org.cy/wpcontent/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_French.pdf

Fenneteau O., Maier-Redelsperger M., 2008. Apport de l'examen du frottis de sang pour le diagnostic de la pathologie constitutionnelle du globule rouge. Revue Française des Laboratoires, EM Consulte. Volume 2000 (324) : 51-62 pp.

Fitzsimmons R., Amin N., Uversky VN., 2016. Understanding the roles of intrinsic disorder insubunits of hemoglobin and the disease process of sickle cell anemia. National Library of Medicine. Volume 4 (1) : 1-20 pp.

Galactéros F., Le conseil génétique des hémoglobinopathies : aspects biologiques et cliniques Genetic counselling for hemoglobinopathies: biological and clinical aspects. La Presse Médicale Formation, ELSEVIER. Volume 2 (4) : 401-404 pp.

Gorzowski M., 2020. Drépanocytose : comprendre l'anémie falciforme. <https://www.pharmagdd.com/fr/drepanocytose-comprendre-l-anemie-falciforme>

Hamani F., Oribi C., 2018. La prévalence de la bêta-thalassémie au niveau de l'EPH Ain Tadless. Mémoire de Master en biologie .Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem. 57p.

Hamidou MC., 2018. Evaluation de la mesure du taux d'hémoglobine par l'HemoCue® Hb 301 par rapport à l'automate d'hématologie ABX Micros ES60 au sein d'une cohorte à kalifabougou. Université des sciences des techniques et des technologies Bamako. Thèse de doctorat, 80 p.

Iglesias A. 2019. NFS : qu'est-ce que la Numération de la Formule Sanguine ou hémogramme ?. https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_675_mme.htm

Joly P., Pondarre C., Badens C., 2014. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Annales de Biologie Clinique. Volume 72 (6) : 639-668 pp.

Kaddari F., Moradkhani M., 2015. Hémoglobinopathie du phénotype à la génétique. <https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/a11-hemoglobinopathies-kaddari-moradkhani.pdf>

Kafanddo E., Somda PK., N'diaye A., Adehossi E., Rakoto Alson O., Randriamandrato T., Aly Diallo D., Dembele A., Ali Toure B., Diagne I., Diop S., Deme-LY Indou., Seck M., Djigo D., 2018. La drépanocytose en Afrique. Guide de la prise en charge. 64p.

Références bibliographiques

<http://www.sante.gov.mg/ministere-sante-publique/wp-content/uploads/2021/07/Guide-de-prise-en-charge-de-la-Dr%C3%A9panocytose-Afrique-Madagascar.pdf>

Keita MI. 2020. Aspects épidémiocliniques de la drépanocytose dans le service de pédiatrie dans l'hôpital de Sikasso. Université de Bamako. Thèse de Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat). Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie ,95p.

Laanait R., 2018. Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital Avicenne. Doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad de Marrakech. 174 p.

Labié D., Elion J. 2005. Bases moléculaire et physiologique des maladies de l'hémoglobine. EMC-hématologie. Volume 2 (4) : 220-239pp.

Laghmami R., 2018. Les thalassémies en région de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc. Université de Cadi Ayyad de Marrakech. Thèse de doctorat , 278 p.

Lahlou S., 2016. PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DE LA THALASSEMIE CHEZ L'ENFANT. UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH. Thèse, 216 p.

Manssouri L., 2022. Etude des cas des hémoglobinopathies enregistrés au service d'hématologie centre d'oncologie d'Agadir. Thèse de doctorat. Université de Marrakech, 132p.

Medang N., 2022. Profil épidémiologique de Profil Épidémiologique de la Drépanocytose de Patients Diagnostiqués au Centre Hospitalier National Universitaire de Fann (SÉNÉGAL). MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE, DIPLÔME DE LICENCE, SÉNÉGAL, 26p.

Mario M., Sala N., 2016. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies en laboratoire des troubles de l'hémoglobine. Revue Francophone des Laboratoires Elsevier. Volume 2016 (481) : 35-47pp.

Nicaise BN., 1997. FREQUENCE DES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES GLOBULES ROUGES AU COURS DES ANEMIES. FACULTE DE MEDECINE. Mémoire, 50p.

Odièvre MH., Quinet B., 2022. Drépanocytose chez l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Volume 35 (2) : 73-92 pp.

Perutz MF. « HÉMOGLOBINE ». *Encyclopædia Universalis*.
URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hemoglobine/>.

Ouaatou Z., 2018. Apport du frottis sanguin dans l'orientation du diagnostic des hémoglobinopathies, expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech. Université Cadi Ayyad de Marrakech. Thèse de Doctorat, 174 p.

Rahabi R ; bouachba A. 2021. Les Hémoglobinopathies : Drépanocytose et Thalassémie. Université des Frères Mentouri Constantine. Mémoire, 86 p.

Rani PS., Vijayakumar S., Vijay Kumar G., Chandana N., 2013. β -THALASSEMIA-MINI REVIEW. International Journal of Pharmacology Research. Volume 3 (2) : 71-79 pp.

Richard M., Mubiri M-A., Bioy A., 2014. Repères psychologiques et développementaux chez le patient drépanocytaire. Douleurs Evaluation-Diagnostique et traitement. ELSSEVIER MASSON. Volume 15, 278-287 pp.

Rio S., 2016. Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond). Université Paris Descartes. Thèse de doctorat , 205 p.

Romdhane H., Amara H., Abdelkefi S., Souyeh N., Chakroun T., Jarrey I., Bouslama M., Belhedi S., Houissa B., Boughammoura L., Jemni Yacoub S., 2014. Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de β -thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas. TRANSFUSION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE, EM Consulte. 21(6) : 309-313 pp.

Rossant-Lumbroso J., Rossant L., 2022. Drépanocytose : causes, symptômes et traitement. https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_985_cytose.htm#drepanocytose_prevenir-les-infections

Shabbir S., Nadeem M., Sattar AS., Ara I., Ansari A., Farzana T., Taj M., Borhany M., Manzir S., Jawad Hassan OZ., Naz A., Shamsi T., 2016. Type et fréquence des hémoglobinopathies, diagnostiqué dans la région de Karachi, au Pakistan. Congent medicine. 3(1) : 1-6 pp.

Schaeffer RM., Huch R., Krafft A., 2007. Recommandations actuelles pour le traitement de l'anémie ferriprive. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-105/recommandations-actuelles-pour-le-traitement-de-l-anemie-ferripriv>

Shmidt P-M., Cornu P., Angelillo Scherrer A., 2014. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN HEMATOLOGIEGENERALE. https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_9E01B887DB6E.P001/REF.pdf

Siméoni M., 2013. Modélisation numérique des formes d'équilibre d'un globule rouge. https://www.researchgate.net/publication/311807545_Modelisation_numerique_des_formes_d'equilibre_d'un_globule_rouge

Sow AI., 2015. Manuel des techniques de Laboratoires. https://dirlabosn.com/wp-content/uploads/2020/05/Manuel-des-TechniquesLaboratoire_VFversion2015.pdf

Steiger A., 2014. Évaluation de l'hémogramme rouge. https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20142/pdf/bph2014_2_f.pdf

Steiger A., 2015. Hémoglobinopathies. https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20153/pdf/bph2015_3_f.pdf

Terrier M., 2022. La prise en charge des thalassémies en chirurgie dentaire. Diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Aix Marseille, 56 p.

Thiero A., 2020. Etudes des aspects épidémiologiques de la drépanocytose chez l'enfant à l'hôpital NianankoroFomba de Segou. Université de Bamako. Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat) : 86 p.

Tolo-Diebkilé A., Kouakou B., Méité N., N'Dhartz-Comoé E., Ayemou R., 2012. Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de la bêta thalassémie mineure du noir africain. 14 (3) : 227-231 pp.

Traore LY. Profil hémoglobinique chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Bamako. Thèse de doctorat, Universités de Bamako, 120 p.

Vinatier I., 2010. Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. LES CAHIERS CERBA, 28p.

Wajcman H., Kiger L., 2002. L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme : un motif structural unique, des fonctions multiples. Comptes Rendus Biologiques, ELSEVIER. Volume 325 (12) : 1159-1174 pp.

Wajcman H., 2005. Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie. 2(3) : 145-157 pp.

Wembonyama SO., 2021. Moringa oleifera, une aubaine dans la prise en charge du syndrome drépanocytaire majeur ?. Journal of Medicine, Public Health and Policy Research. Volume1 (1) : 31-32 pp.

Wuillemin T., Samii K., Favrod-Coune T., Dos Santos Bragança A., Guessous I., 2017. Anémie. Hôpitaux universitaires de Genève GUV, 36p.

https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_anemie.pdf

Yacouba Issaka R., 2015. La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)- Rabat. UNIVERSITE MOHAMMED V RABAT. Thèse de doctorat, 143p.

Zittoun R., Samama M., Marie JP., 1988. Manuel d'hématologie. Paris. Dion, Editeurs, 391p.

Résumé :

Afin d'effectuer un diagnostic biologique des hémoglobinopathies chez une partie de la population de la wilaya de Tizi Ouzou , notre étude a été réalisée sur 30 patients porteurs d'hémoglobinopathies, ils ont tous réalisés des tests hématologiques tels que l'héмограмme (numération des hématies, VGM et TCMH, mesure du taux de l'hémoglobine et taux de réticulocytes) examen des hématies sur frottis et enfin un test biochimique en l'occurrence d'électrophorèse capillaire.

Les résultats obtenus ont montrés 30 cas d'hémoglobinopathies.

La β thalassémie hétérozygotes représentent 93,33%, pour la β -thalassémie intermédiaire est 3,33%. Enfin, 3,33% pour A/C associé une α thalassémie.

Les anomalies de l'hémoglobine sont fréquentes par rapport aux autres types d'anémies hémolytiques et leurs répartition géographique est irrégulière. Elles sont fréquentes dans les communes de Tizi-Ouzou .

L'intérêt de l'étude de ces pathologies est le dépistage des porteurs et la prévention d'hémoglobinopathies.

Mots clés: Hémoglobine, hémoglobinopathies, syndromes β -thalassémiques, diagnostic biologique.

Abstract :

In order to carry out a biological diagnosis of haemoglobinopathies in part of the population of the wilaya of Tizi-Ouzou , our study was carried out on 30 patients suspected of haemoglobinopathies, Almost all cases underwent haematological tests such as a haemogram (red cell count, calculation of erythrocyte indices, VGM and TCMH, measurement of haemoglobin levels), red cell smear examination and a biochemical test in the form of CAPILLARYS HEMOGLOBIN electrophoresis.

The results showed 30 cases of hemoglobinopathies. Thalassemic syndromes accounted for 93,33%, heterozygous β -thalassemia minor for 3,33% and β -thalassemia intermediate for 3,33%. Finally, 3,33% for A/C associated α thalassemia.

Hemoglobin abnormalities are frequent compared with other types of hemolytic anemia, and their geographical distribution is irregular. They are frequent in the communes of Tizi-Ouzou.

The interest of studying these pathologies is to detect carriers and prevent hemoglobinopathies.

-

Key words: Hemoglobin, hemoglobinopathies, β -thalassemic syndromes, biological diagnosis.

ملخص :

من أجل إجراء تشخيص بيولوجي لأمراض الهيموغلوبين على جزء من سكان ولاية تيزي وزو أجريت دراستنا على 30 مريضاً يشتبه في أنهم من أمراض الهيموغلوبين، استفادت جميع الحالات تقريباً من اختبارات الدم مثل الرسم البياني (ترقيم خلايا الدم الحمراء، و حساب مؤشرات كريات الدم الحمراء VGM و TCMH إلخ)، قياس معدل فحص "الهيموغلوبين" لخلايا الدم الحمراء على اللطخات وأخيراً اختبار الكيمياء الحيوية في هذه الحالة من الرحلان الكهربائي أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها، تم العثور على 30 حالة من اعتلال الهيموغلوبين. تمثل متلازمات الثلاسيميا 93,33%، أما الثلاسيميا بيتا غير المتجانسة البسيطة فهي 3,33% لبطلانبيتا المتوسط. وأخيراً 3,33% للمكيفات المرتبطة بالثلاسيميا. تشوهات الهيموغلوبين شائعة مقارنة بأنواع أخرى من الهيماميا و توزيعها الجغرافي غير منتظم. وهي شائعة في بلديات تيزي وزو. مصلحة دراسة هذه الأمراض تفحص الناقلات والوقاية من اعتلال الهيموغلوبين.

الكلمات الرئيسية : الهيموغلوبين، اعتلال الهيموغلوبين، متلازمات الثلاسيميا.