

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

***DEPISTAGE DES HEMOGLOBINOPATHIES AU CHU TLEMCEN***

Présenté par :

*Mlle DJEDDI Zineb*  
*Mlle BENAMEUR Zineb Kawther*

*Soutenu le Mardi 20 juin 2017*

**Le Jury**

**Président :** Pr A. GHAF FOUR

Professeur en hématologie et transfusion sanguine

**Membres :**

DR M. BENA OUDA

Maitre assistant en biophysique

DR N. AID

Assistante en hématologie et transfusion sanguine

DR H. BEZZOU

Maitre assistante en hématologie

**Encadreur :** Dr F. BAGHDADI

Maitre assistante en hématologie et transfusion sanguine

**Co-encadreur:** Pr N. MERAD-BOUDIA

Maitre de conférences classe A en hématologie et transfusion sanguine

# *Remerciements*

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience, le courage et la force d'accomplir ce modeste travail.

Que nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur Dr F. BEGHDADI, qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire ainsi que pour son soutien, sa disponibilité, son expérience, ses conseils et son pragmatisme exemplaire qui ont donné un véritable sens à notre travail.

Nous lui sommes reconnaissantes pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise, et sa sympathie. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.

Un grand merci s'adresse au Co-encadreur Pr N. MERAD-BOUDIA et à la résidente H. BENADDA, pour leur implication dans ce travail et leur grande aide, nous avons apprécié leur enthousiasme et sympathie.

Nous exprimons au Pr A. GHAFfour toute notre gratitude pour avoir accepté de présider ce jury.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr M. BENAOUA, Dr H. BEZZOU, Dr N. AID pour avoir accepté de faire partie de notre jury.

Enfin nous désirons remercier aussi tout le corps enseignant de la faculté de médecine ABOU BEKR BELKAID, sous la direction de Monsieur le Doyen Pr N. BERBER, Madame le chef de département de pharmacie Dr N. ABOURIDJEL, et son adjoint Dr S. BENAMARA pour les efforts qu'ils ont bien voulu déployer afin de dispenser un enseignement de qualité.

Que nos chers parents respectifs, trouvent dans ce travail notre profonde reconnaissance et notre gratitude pour leur patience avec nous, leur soutien et leurs encouragements.

# *Dédicaces*

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien. Ils m'ont transmis les valeurs de la vie, l'amour du travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin.

Qu'Allah le tout puissant me les garde.

A ma chère sœur Khadidja, je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'elle m'apporte, pour son amour, aide et encouragement.

A mes frères Abd assamad et Abd el mouhcine, je dédie ce travail pour votre soutien et la fierté que vous me portez depuis toutes ces années, et pour tous les bons souvenirs.

A tous les membres de la famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue Benameur Zineb Kawther, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

*ZINEB*

# *Dédicaces*

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance , je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde , mes parents pour leur amour ,leur patience , leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie .mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien .ils m'ont transmis les valeurs de la vie , l'amour du travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin.

Qu'Allah le tout puissant me les garde.

A ma chère sœur Tesnim, je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'elle m'apporte, pour son amour, aide et encouragement.

A mes frères Saad et Aymen, je dédie ce travail pour votre soutien et la fierté que vous me portez depuis toutes ces années, et pour tous les bons souvenirs.

A tous les membres de la famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue DJEDDI Zineb, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

*ZINEB KAWTHER*

## Sommaire

Remerciements .....	i
Dédicaces .....	ii
Sommaire .....	iv
Liste des figures .....	vii
Liste des tableaux .....	ix
Liste des abréviations .....	x
INTRODUCTION.....	1
ETUDE THEORIQUE.....	3
I. Rappel sur l'hémoglobine .....	3
I.1 Définition .....	3
I.2 Structure .....	3
I.3 Synthèse .....	4
I.4 Ontogénèse .....	6
I.5 Fonctions .....	7
I.6 Catabolisme .....	8
II. Rappel sur les hémoglobinopathies .....	10
II.1 Epidémiologie et physiopathologie des hémoglobinopathies .....	10
II.1.1 Les syndromes thalassémiques.....	10
II.1.1.1 Les $\beta$ -thalassémies .....	10
1. Définition .....	10
2. Epidémiologie .....	10
3. Physiopathologie .....	11
II.1.1.2 Les $\alpha$ -thalassémies.....	15
1. Définition .....	15
2. Epidémiologie .....	15
3. Physiopathologie .....	16
II.1.2 La drépanocytose.....	18
1. Définition : .....	18
2. Epidémiologie : .....	18
3. Physiopathologie :.....	19

II.1.3 L'hémoglobinoase C .....	23
1. Définition .....	23
2. Epidémiologie .....	23
3. physiopathologie .....	23
II.1.4 Autres hémoglobinoses : .....	24
III. Diagnostic biologique des hemoglobinopathies.....	25
1. Interrogatoire .....	25
2. Etape préanalytique .....	25
3. Diagnostic des hémoglobinopathies .....	26
3.1 La $\beta$ thalassémie .....	26
3.2 La $\alpha$ -thalassémie.....	32
3.3 La drépanocytose.....	34
3.4 L'hémoglobinoase C .....	39
3.5 Autres hémoglobinoses .....	39
3.6 Quelques formes composites.....	40
IV. Traitement .....	41
V. Conseil génétique .....	42
ETUDE PRATIQUE.....	44
I. Objectifs.....	44
II. Protocole de l'étude .....	44
II.1 Type, lieu et durée de l'étude .....	44
II.2 Recrutement des patients .....	44
II.3 Recueil des données.....	45
II.4 Méthodes .....	45
III. RESULTATS .....	60
III.1 Répartition de la population générale .....	61
III.2 Résultats épidémiologiques.....	62
III.2.1 Répartition de la population selon l'âge.....	62
III.2.2 Répartition de la population selon le sexe.....	63
III.2.3 Répartition de la population par région.....	64
III.3 Répartition selon les données biologiques .....	65
III.3.1 La $\beta$ -Thalassémie hétérozygote:.....	65
1. Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine.....	66

2. Répartition des cas selon le nombre des globules rouges .....	67
3. Répartition selon le volume globulaire moyen (VGM) .....	68
4. Répartition des résultats selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TGMH) .....	70
5. Résultats des frottis sanguins et du taux de réticulocytes .....	71
6. Résultats du profil électrophorétique de l'hémoglobine et du dosage de l'Hb A2 par chromatographie échangeuse d'ions .....	71
III.3.2 L'hémoglobinose C: .....	72
1. Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine.....	73
2. Répartition Selon le taux des globules rouges .....	74
3. Répartition des résultats selon le volume globulaire moyen.....	75
4. Répartition des résultats selon la TGMH .....	76
5. Résultats des frottis sanguins.....	77
6. Résultats du profil électrophorétique de l'hémoglobine et du dosage de l'Hb A2 par chromatographie échangeuse d'ions .....	77
III.4 Quelques enquêtes familiales .....	78
IV. Discussion .....	80
CONCLUSION .....	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	86
ANNEXES .....	90

## Liste des figures

Figure 1: Structure de l'hémoglobine.....	3
Figure 2: Contacts entre les chaînes d'hémoglobine .....	4
Figure 3: Organisation des gènes de globine de la famille $\alpha$ .....	5
Figure 4: Organisation des gènes de globine de la famille non $\alpha$ .....	5
Figure 5 : Enzyme et intermédiaires dans la voie de biosynthèse de l'hème et les types de porphyrines associées .....	5
Figure 6 : Synthèse des chaînes de globine chez le fœtus et le nourrisson .....	7
Figure 7 : L'hémolyse intra-tissulaire .....	8
Figure 8 : L'hémolyse intravasculaire.....	9
Figure 9: La répartition mondiale des $\beta$ thalassémies .....	10
Figure 10 : Mutations responsables de la $\beta$ Thalassémie .....	11
Figure 11 : Mode de transmission des thalassémies .....	13
Figure 12 : Les conséquences cliniques de $\beta$ thalassémie homozygote.....	14
Figure 13 : La répartition mondiale des $\alpha$ -thalassémies.....	15
Figure 14 : Délétions des gènes alpha-globine.....	16
Figure 15 : Schéma de la répartition géographique de la drépanocytose.....	19
Figure 16 : Mode de transmission de la drépanocytose .....	19
Figure 17 : La vaso-occlusion .....	21
Figure 18 : Le syndrome pied-main en cas de la forme homozygote de la drépanocytose .....	22
Figure 19 : Syndrome thoracique aigu (sévère) .....	22
Figure 20 : La répartition géographique de l'hémoglobine C .....	23
Figure 21 : Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin....	28
Figure 22 : Profil d'iso-électrolocalisation d'hémoglobine .....	29
Figure 23 : Principe d'un système d'électrophorèse capillaire .....	30
Figure 24: Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur gel d'agar à pH acide.....	31
Figure 25: Morphologie des globules rouges chez un sujet drépanocytaire homozygote .....	35
Figure 26 : Test de falciformation.....	37
Figure 27: Test de solubilité d'ITANO.....	37
Figure 28 : Etapes de la confection d'un frottis .....	47
Figure 29 : Préparation de l'hémolysât .....	50
Figure 30 : Dépôt du témoin et des hémolysats .....	50



Figure 31: Préparation de la plaque d'acétate de cellulose .....	51
Figure 32: Préparation de la chambre de migration .....	52
Figure 33: Dépôt des hémolysats sur la plaque d'acétate de cellulose .....	52
Figure 34: migration de l'hémoglobine de la cathode vers l'anode.....	53
Figure 35 : Etapes de coloration/décoloration des plaques d'électrophorèse .....	54
Figure 36 : Plaque d'électrophorèse après coloration et séchage.....	55
Figure 37 : Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin....	56
Figure 38: Colonne échangeuse de cations pour la chromatographie de l'hémoglobine A <sub>2</sub> .....	57
Figure 39 : Elution de l'hémoglobine A <sub>2</sub> .....	58
Figure 40 : Répartition de la population selon les différents types d'hémoglobinopathies .....	61
Figure 41 : Répartition de la population en fonction d'âge.....	62
Figure 42 : Répartition de la population selon le sexe .....	63
Figure 43 : Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine .....	66
Figure 44 : Répartition des cas selon le nombre des globules rouges.....	67
Figure 45 : Répartition des résultats selon le volume globulaire moyen (VGM) .....	68
Figure 46 : Répartition selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine .....	70
Figure 47 : Répartition du taux d'hémoglobine .....	73
Figure 48 : Répartition du nombre de GR.....	74
Figure 49 : Répartition selon le volume globulaire moyen.....	75
Figure 50 : Répartition selon la TGMH .....	76

## Liste des tableaux

Tableau 1 : différentes d'hémoglobines exprimées au cours de la vie .....	6
Tableau 2 : Représentation des autres hémoglobinoses .....	24
Tableau 3 : Données de l'hémogramme de la $\beta$ -thalassémie .....	26
Tableau 4 : Profils électrophorétiques de l'hémoglobine chez un sujet normal et des sujets atteints de la Béta thalassémie.....	28
Tableau 5 : Données de l'hémogramme de la $\alpha$ -thalassémie .....	32
Tableau 6 : Profil électrophorétique au cours des syndromes $\alpha$ -thalassémiques .....	33
Tableau 7: Valeurs de la numération formule sanguine dans les formes drépanocytaires.....	34
Tableau 8 : Taux de réticulocytes dans les formes drépanocytaires .....	35
Tableau 9 : Résultats du bilan d'hémolyse chez le drépanocytaire homozygote .....	36
Tableau 10: Résultats de l'étude phénotypique chez le drépanocytaire.....	38
Tableau 11 : Données de l'hémogramme de la $\alpha$ -thalassémie .....	39
Tableau 12 : diagnostic biologique de l' Hb E et Hb O-Arab et Hb D-Punjab.....	39
Tableau 13 : quelques formes composites des hémoglobinopathies.....	40
Tableau 14 : Normalité des GR, HT et HB en fonction de l'âge et du sexe .....	46
Tableau 15: Répartition de la population selon les différents types d'hémoglobinopathies.....	61
Tableau 16 : Répartition de la population par région.....	64
Tableau 17 : Résultats récapitulatif des résultats biologiques au cours de la $\beta$ thalassémie.....	65
Tableau 18 : Normalités de l'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe .....	66
Tableau 19 : Normalités des GR en fonction de l'âge et du sexe .....	67
Tableau 20 : Normalités du VGM en fonction de l'âge et du sexe .....	68
Tableau 21 : Résultats du VGM en fonction du nombre des GR.....	69
Tableau 22 : Normalités de la TGMH en fonction de l'âge et du sexe.....	70
Tableau 23 : Résultats du dosage de l'hémoglobine A <sub>2</sub> .....	71
Tableau 24 : Récapitulatif des résultats biologiques au cours de l'hémoglobinosose C .....	72

## Liste des abréviations

**AA** : Acide aminé.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger.

**ARNt** : Acide ribonucléique de transfert.

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

**CHU** : Centre hôpitalo universitaire.

**cm** : Centimètre.

**CO** : Monoxyde de carbone.

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde du carbone.

**CS** : Coefficient de saturation en fer de la transferrine.

**CVO** : Crises vaso-occlusives.

**°C** : Degré Celsius.

**Da** : Dalton.

**DO** : Densité optique.

**EB** : Erythroblaste.

**EDTA** : Ethylène-diamine-tétra-acétate.

**fl** : Femto litre.

**FSP** : Frottis de sang périphérique.

**g** : Gramme.

**g/dl** : Gramme par décilitre.

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

**GB** : Globule blanc.

**GR** : Globule rouge.

**Gln** : Glutamine.

**Glu** : Acide glutamique.

**Hb** : Hémoglobine.

**Hb CS** : Mutation constant spring.

**HbF** : Hémoglobine feotale.

**HLA** : Human leucocyte antigen.

**HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance.

**Ht** : Hématocrite.

**HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire.

**HU** : L'hydroxyurée.

**IEF** : Isoélectrophocalisation.

**j** : Jour.

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**Lys** : Lysine.

**MGG** : May Grunwald et Giemsa .

**ml** : Millilitre.

**mm<sup>3</sup>** : Millimètre cube.

**N** : Normal.

**NFS** : Numération formule sanguine.

**ng** : Nano gramme.

**nm** : Nanomètre.

**NNé** : Nouveau-né.

**NO** : Monoxyde d'azote.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PCR** : Polymerase Chain Reaction .

**pg/L** : Pico gramme par litre.

**pH** : Potentiel d'hydrogène.

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

**Rh** : Rhésus.

**S/U** : Sous unité.

**T/L** : Téra /litre.

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

**Thal** : Thalassémie.

**TIBC** : Capacité totale de fixation du fer.

**UI** : Unité international.

**Val** : Valine.

**VGM** : Volume Globulaire Moyen.

**VN** : Valeur normale.

**$\alpha$**  : Alpha.

**$\beta$**  : Bêta.

**$\mu\text{m}$**  : Micromètre.

**$\delta$ -ALA** : acide  $\delta$ -aminolevulinique

# *Introduction*

### **Introduction**

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiquement déterminées qui constituent un problème de santé publique dans de vastes parties du monde. Les praticiens sont confrontés de plus en plus souvent à ces affections en raison des migrations de populations. Ils doivent poser un diagnostic précis pour prendre en charge les patients, donner un conseil génétique et, si nécessaire, porter un diagnostic prénatal.

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions du monde jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine [1].

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

- Anomalies quantitatives constitutionnelles de la synthèse de globine : Syndromes thalassémiques :

Ils se traduisent par une diminution ou une absence de synthèse d'une ou de plusieurs chaînes de globine, on distingue :

Les  $\beta$ -thalassémies : se caractérisent par une diminution ou absence de la synthèse des chaînes  $\beta$ .

Les  $\alpha$ -thalassémies : l'expression clinique est variable selon le nombre de gènes délétés.

- Anomalies qualitatives constitutionnelles de la synthèse de globine :

Il existe plus de 400 types d'hémoglobines mutées dont la plupart n'ont pas une signification clinique, ni électrophorétique.

La plus répandue est

-La drépanocytose ou hémoglobinose S:

Caractérisée par une anomalie de structure de la chaîne  $\beta$  de globine résultant d'une substitution d'un AA en position 6 ( $\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{val}$ )

-Les autres Hémoglobinoses :

Hémoglobinose C: une substitution d'un AA en position 6 :  $\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$

Hémoglobinose E: une substitution d'un AA en position 26:  $\beta_{26}\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$

Hémoglobinose D: une substitution d'un AA en position 121: Punjab  $\beta_{121}\text{Glu} \rightarrow \text{Gln}$

Le but de notre travail est de faire :

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

L'établissement de l'arbre généalogique et conseil génétique chez des familles présentant une hémoglobinopathie.

# Etude Théorique



# I. Rappel sur l'hémoglobine

## I.1 Définition

L'hémoglobine (Hb) est le pigment respiratoire du globule rouge, fixant réversiblement l'oxygène, le transporte des poumons et le délivre aux tissus.

L'Hb est une chromoprotéine qui a une structure globuleuse hétérotétramérique, d'un poids moléculaire de 64500 Da faite de 4 sous-unités (S/U) identiques 2 à 2 qui se distinguent en S/U de type  $\alpha$  et S/U de type non  $\alpha$ , chaque S/U comporte :

- ❖ Une partie protéique : la globine qui correspond à une chaîne polypeptidique dont il existe 2 familles : famille  $\alpha$  et famille non  $\alpha$ .
- ❖ Une partie non protéique : l'hème (ou groupement prosthétique), qui est une ferroporphyrine de type IX dont le centre est occupé par un atome de fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) qui fixe l' $O_2$  [2].

## I.2 Structure

L'hémoglobine présente une structure primaire définie par la séquence en acides aminés des chaînes de globine, une structure secondaire (alternance d'hélices alpha et non-alpha), une structure tertiaire définie par l'arrangement tridimensionnel du monomère de globine qui permet de délimiter une poche à hème, et une structure quaternaire définie par les interactions entre les monomères au sein du tétramère.

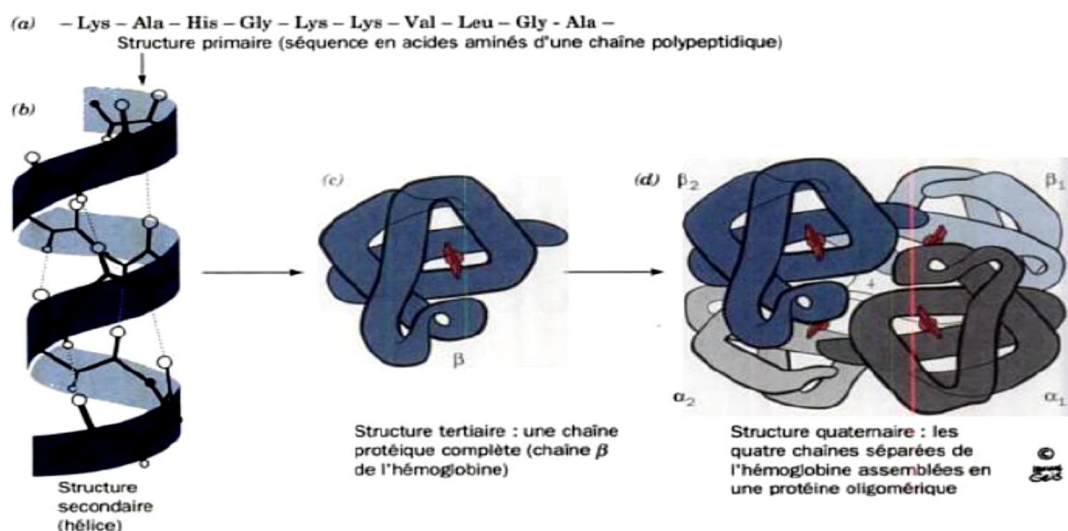


Figure 1: Structure de l'hémoglobine

Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont assemblées entre elles par des liaisons fortes (liaisons  $\alpha_1\beta_1$  et  $\alpha_2\beta_2$ ) et par des liaisons faibles (liaisons  $\alpha_1\beta_2$  et  $\alpha_2\beta_1$ ), les premières jouant un rôle essentiel dans la stabilité de la molécule et les secondes dans le processus de transition allostérique [3].

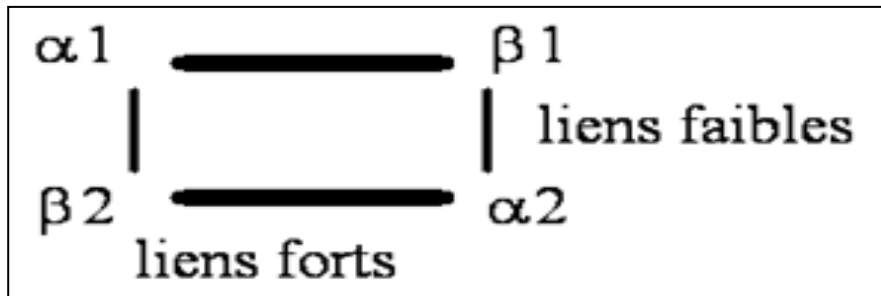


Figure 2: Contacts entre les chaînes d'hémoglobine

### I.3 Synthèse

La biosynthèse de l'hémoglobine est réalisée chez l'adulte dans les érythroblastes de la moelle osseuse et dans les réticulocytes circulants.

Les précurseurs de l'hémoglobine sont :

- Les chaînes polypeptidiques de la globine.
- La protoporphyrine IX, synthétisée dans les mitochondries cellulaires des tissus.
- Le fer, provenant essentiellement du recyclage interne.

L'insertion de fer ferreux au centre de la protoporphyrine forme l'hème.

#### A. Synthèse des chaînes polypeptidiques de la globine

Comme toute protéine, la globine est synthétisée par :

- Transcription : copie d'une partie de l'ADN correspondant à un gène de structure et formation d'un ARNm d'abord natif puis fonctionnel.
- Activation des acides aminés : par fixation des acides aminés cytoplasmiques sur un ARNt spécifique.
- Traduction : elle permet de traduire une séquence de nucléotides en séquence d'acides aminés [4].

#### Gènes de globine

##### 1- Les gènes du locus $\alpha$

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

La famille  $\alpha$  comporte 3 gènes fonctionnels : le gène  $\zeta$  code pour la chaîne embryonnaire  $\zeta$ , et précède les deux gènes des chaînes  $\alpha$  :  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  [5].

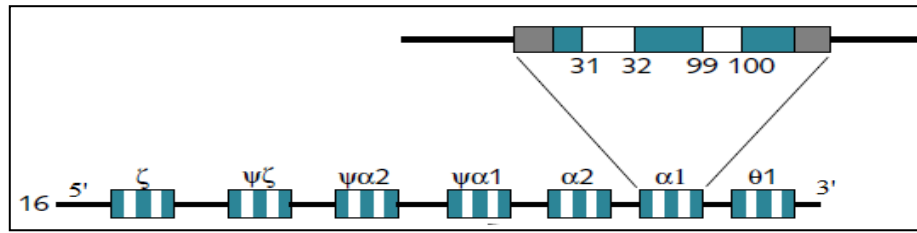


Figure 3: Organisation des gènes de globine de la famille  $\alpha$

## 2- Les gènes du locus $\beta$

Les gènes de type  $\beta$  se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11. La famille  $\beta$  compte 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire  $\epsilon$ , qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales  $\gamma$  ( $^G\gamma$  et  $^A\gamma$ ), puis par les deux gènes des chaînes adultes  $\delta$  et  $\beta$  [5].

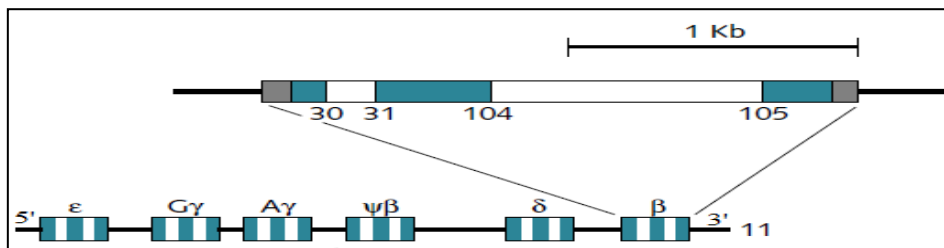


Figure 4: Organisation des gènes de globine de la famille non  $\alpha$

## B. Synthèse des porphyrines et de l'hème :

La biosynthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine en plusieurs étapes. Certaines sont localisées dans les mitochondries, d'autres dans le cytosol des érythroblastes. Les différentes étapes de la synthèse sont présentées dans la figure:

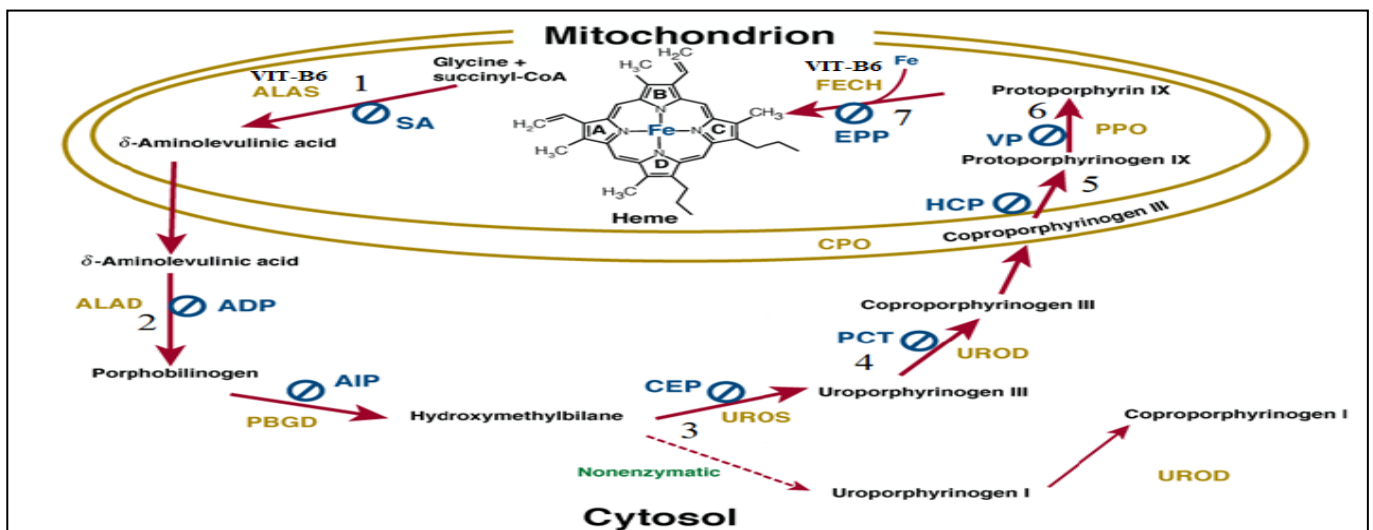


Figure 5 : Enzymes et intermédiaires dans la voie de biosynthèse de l'hème et les types de porphyrines associées [4].

- 1 :** Synthèse de l'acide  $\delta$ -aminolevulinique ( $\delta$ -ALA) à partir de l'acide succinique et de la glycine et sous l'action de l'ALA synthétase.
- 2 :** Passage de  $\delta$ -ALA dans le cytoplasme et condensation de 2 molécules pour former le porphobilinogène.
- 3 :** Condensation de 4 porphobilinogène aboutissant à l'uroporphyrinogène I et III.
- 4 :** Formation du coproporphyrinogène III par décarboxylation de l'uroporphyrinogène III puis passage dans la mitochondrie.
- 5 :** Décarboxylation du coproporphyrinogène III en protoporphyrinogène IX.
- 6 :** Oxydation protoporphyrinogène IX en protoporphyrine IX.
- 7 :** Incorporation d'un atome de fer ( $Fe^{2+}$ ) en présence de l'hème synthétase (ferrochélatase) et formation de l'hème.

La vitamine B6 est le coenzyme de l'ALA-synthétase et de l'hème-synthétase.

#### **I.4 Ontogénèse :**

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

<b>Age</b>	<b>Types d'hémoglobines rencontrées</b>	<b>Proportion des différentes hémoglobines</b>	<b>Chaînes de globine</b>	<b>Lieu de synthèse</b>
Adulte	Hb A Hb A2 Hb F	97 % 2,2 – 3,2 % < 1 %	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$ $\alpha_2\gamma_2$	La moelle osseuse.
Fœtus	Hb F Hb A	80 – 95 % 5 – 20 %	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$	Le foie et de la rate
Embryon	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\xi_2\varepsilon_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$ $\xi_2\gamma_2$	Le sac vitellin

**Tableau 1 : différentes d'hémoglobines exprimées au cours de la vie [3]**

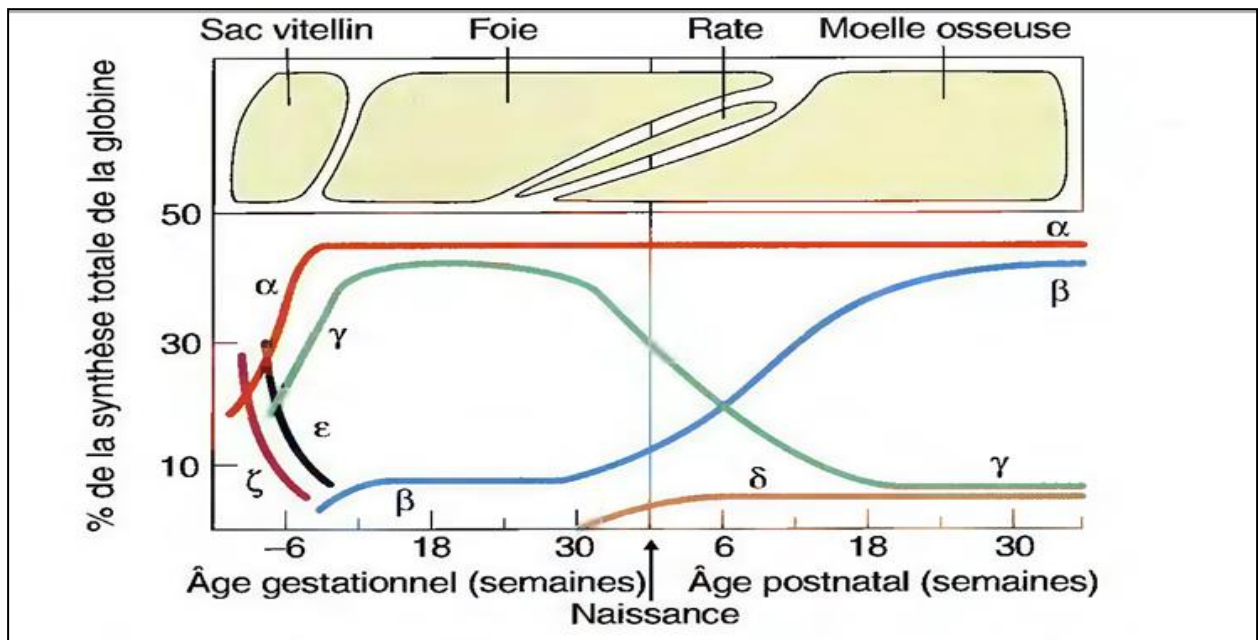


Figure 6 : Synthèse des chaînes de globine chez le fœtus et le nourrisson [3]

### I.5 Fonctions :

➤ **Transport de l'oxygène (oxygénation des tissus) :**

L'Hb assure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer, chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'oxygène et constitue l'oxyhémoglobine et 1 g d'hémoglobine peut transporter au maximum 1,34 ml d'oxygène lorsque la saturation est totale, soit environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de sang [7].

➤ **Transport de dioxyde du carbone (CO<sub>2</sub>):**

Ce mécanisme est important au niveau des hématies circulantes. Après action de l'anhydrase carbonique, la plus grande partie du CO<sub>2</sub> total (90 %) est transportée sous forme de bicarbonates, et les ions H<sup>+</sup> produits sont captés par la désoxyhémoglobine est sous forme dissoute. Le reste du CO<sub>2</sub> se combine avec la globine de l'hémoglobine (carbhémoglobine).

➤ **Autres fonctions :**

Transport des ions H<sup>+</sup> et effet tampon.

Liaison avec le monoxyde de carbone (CO).

Transport du monoxyde d'azote (NO).

**I.6 Catabolisme :**

Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours au terme de laquelle ils meurent par vieillissement et épuisement de leur stock enzymatique. Ils sont alors phagocytés par les macrophages, notamment de la moelle osseuse et du foie, et leurs constituants sont métabolisés dont l'hémoglobine.

**A- Catabolisme des chaînes de la globine :**

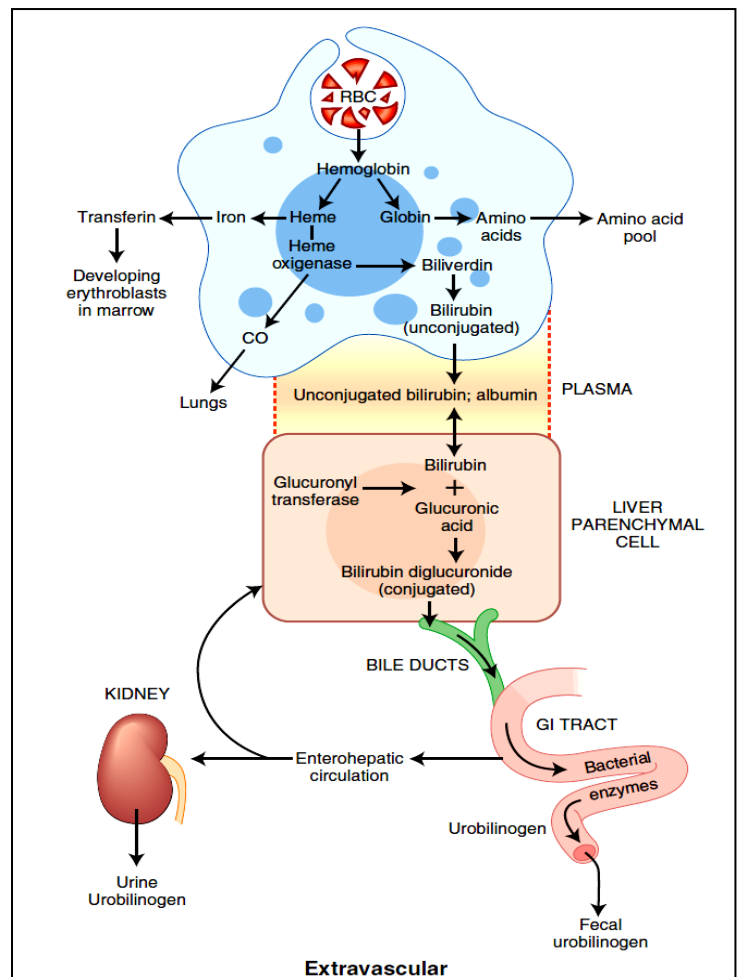
La globine est dégradée en acides aminés (catabolisme des protéines) qui rejoindront le pool métabolique général.

**B- Catabolisme de l'hème :**

▪ **L'hémolyse intra-tissulaire (extravasculaire):**

L'hème est dégradé par l'hème-oxygénase qui ouvre le cycle tétrapyrrolique et libère le fer de la protoporphyrine.

- ✗ A l'ouverture du cycle, la protoporphyrine sera métabolisée en biliverdine.
- ✗ La biliverdine sera réduite en bilirubine libre (non conjuguée) insoluble dans le plasma. La bilirubine passera dans le plasma où elle sera fixée à l'albumine et aux  $\alpha$ -globulines qui la transportent aux hépatocytes.
- ✗ Dans le foie : la bilirubine libre est glucuroconjuguée par la glucoronyl-transférase, la bilirubine conjuguée est sécrétée par la bile.
- ✗ Dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est transformée par la flore intestinale en urobilinogène et stercobilinogène qui peuvent :
  - ✓ Passer dans le cycle entéro-hépatique.
  - ✓ Être éliminés dans les selles sous forme oxydée urobiline et stercobiline (la plus grande partie).
  - ✓ Réabsorbée au niveau de l'intestin puis éliminée dans les urines sous forme d'urobiline (la petite partie).



**Figure 7 : L'hémolyse intra-tissulaire**

▪ **L'hémolyse intravasculaire :**

Une petite partie de l'hémoglobine (environ 20 %) est détruite directement dans la circulation.

- ✓ Liaison des dimères  $\alpha\text{-}\beta$  à l'haptoglobine.
- ✓ Les complexes hémoglobine-haptoglobine de taille importante, ne peuvent pas traverser le glomérule rénal.
- ✓ Ils sont captés par les hépatocytes où l'hémoglobine est dégradée.
- ✓ Quand l'hémolyse est importante, les capacités de liaison de l'haptoglobine sont dépassées.
- ✗ L'hémoglobine apparaît à l'état libre dans le plasma (hémoglobinémie).
- ✗ Elle est éliminée dans les urines (hémoglobinurie).
- ✗ Une petite partie de l'hémoglobine est oxydée en hématine puis en méthémoglobine.
- ✓ L'hématine va se lier à 2 protéines plasmatiques: albumine et l'hémopexine.
- ✓ Le complexe hémopexine-hématine est capté par les hépatocytes, l'hème est dégradé

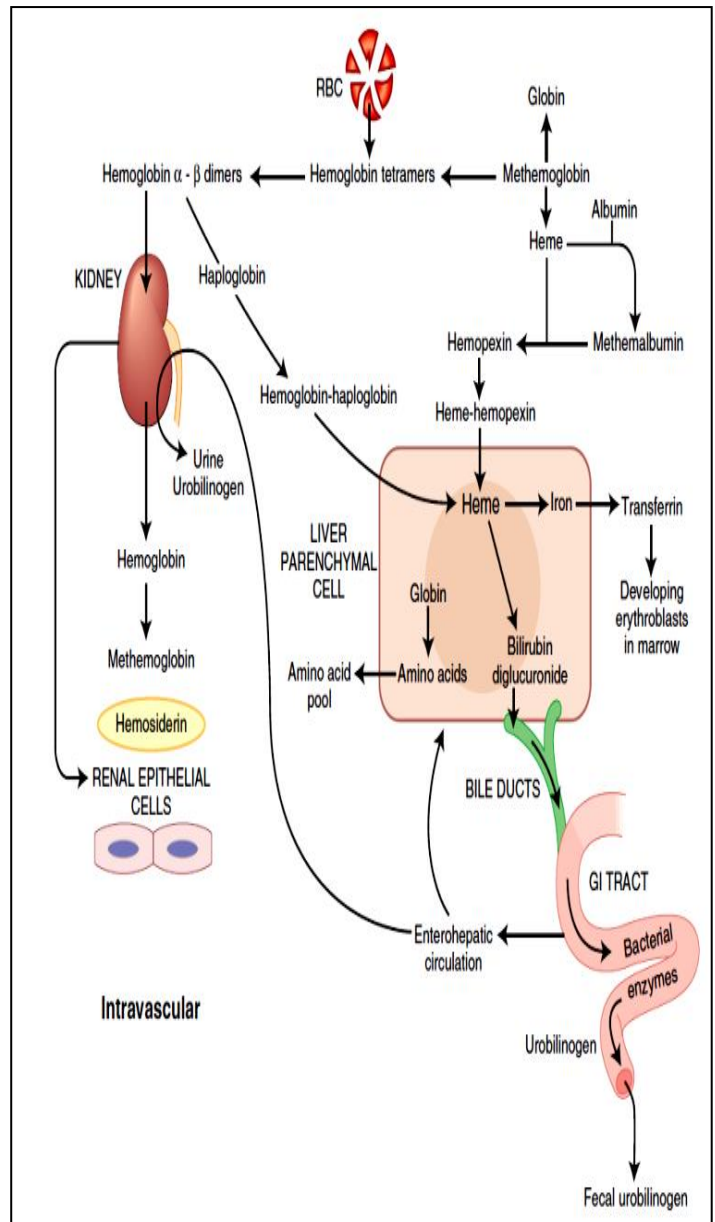


Figure 8 : L'hémolyse intravasculaire

tandis que l'hémopexine retourne dans le plasma.

- ✓ Les complexes albumine-hématine forment la méthémalbumine qui est aussi éliminée par les hépatocytes.

**C- Devenir du fer :**

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

- ✗ Les 2/3 passe dans la circulation, se lie à la transferrine pour être réutiliser pour l'érythropoïèse
- ✗ Le 1/3 restant est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine.



## II. Rappel sur les hémoglobinopathies

### II.1 Epidémiologie et physiopathologie des hémoglobinopathies

#### II.1.1 Les syndromes thalassémiques :

Les syndromes de thalassémiques sont des troubles héréditaires caractérisés par une absence ou une diminution marquée d'une chaîne de globine.

Anomalie génétique transmise selon le mode autosomique récessif.

Responsables d'une anémie hémolytique corpusculaire héréditaire d'intensité variable.

##### II.1.1.1 Les $\beta$ -thalassémies :

###### 1. Définition :

Déficit quantitatif partiel ( $\beta^+$  Thal) ou total ( $\beta^0$  Thal) de synthèse d'une ou de plusieurs chaînes  $\beta$  de globine.

###### 2. Epidémiologie :

C'est la maladie génétique la plus fréquente avec plus de 300 000 porteurs dans le monde: Fréquente dans le bassin méditerranéen, mais se voit aussi dans le sud-est asiatique (Thaïlande), plus rarement au moyen orient, en Afrique et aux Antilles. La répartition est devenue ubiquitaire en raison des mouvements migratoires des populations [1].

En Algérie, la prévalence du trait thalassémique est variable, allons de 1.66 à 3%, selon les différentes enquêtes réalisées sur plusieurs échantillons.

Les approches épidémiologiques faites en Algérie témoignent d'une augmentation de la prévalence de la maladie, En 2006, 750 patients ont été recensés et 931 en 2014, dont 556 enfants (59,7%) et 66% sont des thalassémiques majeurs [8].

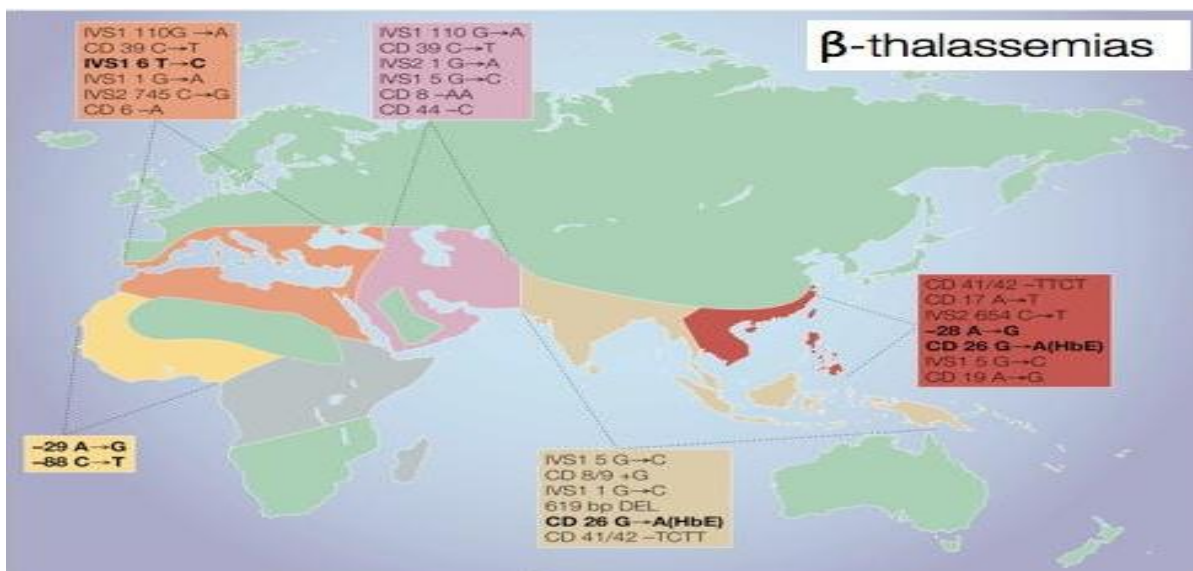


Figure 9: La répartition mondiale des  $\beta$ -thalassémies [9]



### 3. La physiopathologie

#### a- Bases moléculaires

Les anomalies moléculaires responsables des syndromes  $\beta$ -thalassémiques sont très hétérogènes.

- La lésion responsable peut affecter toutes les régions du gène.
- Les mutations +++ (mutations ponctuelles).
- Deux possibilités :
  - ✓ Soit l'ARN-m de l'Hb A contenu dans les réticulocytes est normal mais en quantité insuffisante =>  $\beta^+$  thalassémie.
  - ✓ Soit il n'existe pas d'ARN-m fonctionnel et toute synthèse de  $\beta$  globine est impossible =>  $\beta^0$  thalassémie.

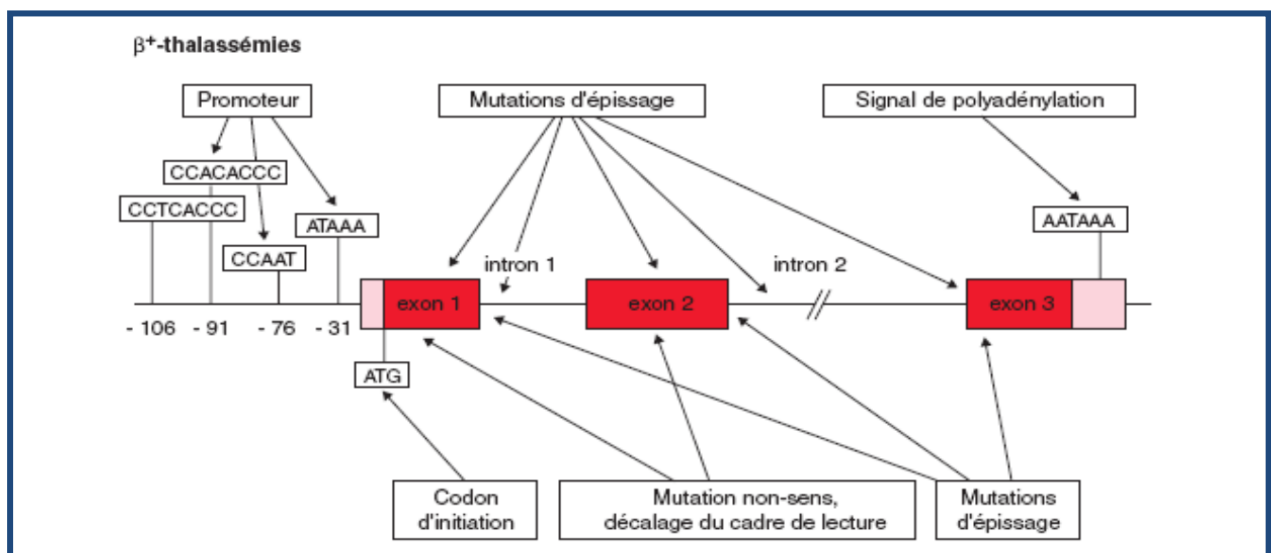
#### 1. Les mutations ponctuelles :

**Mutations  $\beta^+$ -thalassémiques:** diminuent l'expression du gène sans l'abolir.

- Mutations affectant des séquences promotrices (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC).
- Mutations créant ou activant un site alternatif d'épissage.
  - peuvent être localisées dans une région codante du gène → 2 effets:
    - Effet faux-sens, effet sur l'épissage.
- Mutations affectant les séquences 5' ou 3' non traduites (la séquence Poly A).

**Mutations  $\beta^0$ -thalassémiques:** abolissent totalement l'expression du gène.

- Mutations non sens entraînant un décalage du cadre de lecture.
- Mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation [10].



**Figure 10 : Mutations responsables de la B-Thalassémie [10]**

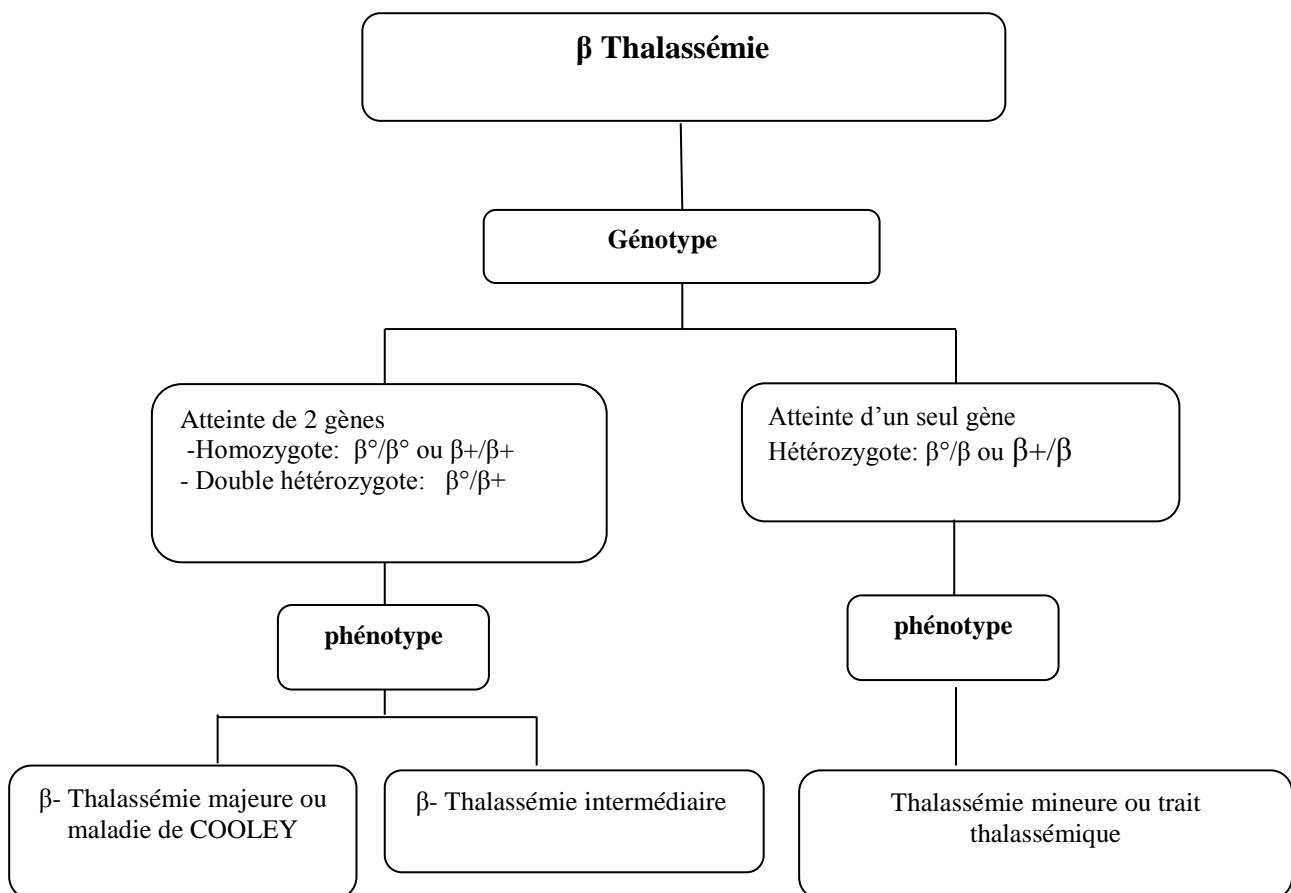
**2. Les formes délétionnelles:**

- Délétions emportant le gène bêta d'une façon isolée ou en association avec d'autres gènes du locus.
- Délétions ne concernant que la région régulatrice (LCR) située en amont du locus.
- D'autres délétions conservent un cadre de lecture entre 2 gènes et aboutissent à des gènes hybrides (Hb Lepore).

**3. Autres anomalies moléculaires:**

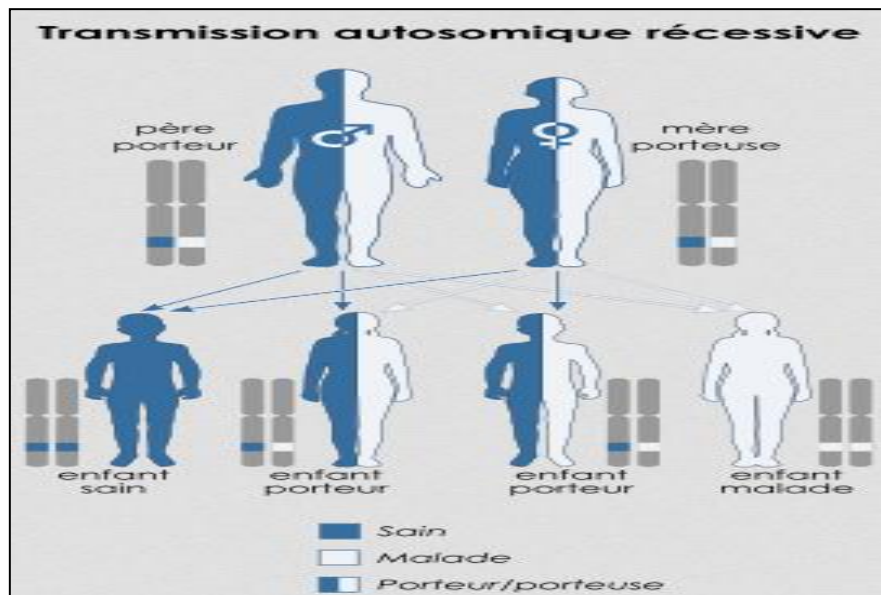
- Insertions d'un ou de deux nucléotides décalant le cadre de lecture de l'ARN messager.

**b- Résultats des mécanismes moléculaires**



**c- Transmission**

La thalassémie est une maladie héréditaire, ce qui signifie qu'elle est transmise des parents à leur enfant par leurs gènes selon un mode autosomique récessif. Les deux parents doivent avoir un trait thalassémique afin de transmettre la maladie à leurs enfants [11].



**Figure 11 : Mode de transmission des thalassémies**

**d- Mécanismes de l'anémie**

Déficit de synthèse des chaînes  $\beta$

- Apparition: au cours des premiers mois de la vie (la commutation des Hb).
- Augmentation relative des chaînes  $\alpha$  au sein de l'érythroblaste (EB).
- Rapport chaînes  $\beta$  / chaînes  $\alpha$  dans les réticulocytes  $<0.5$  (Normal=1).
- Deux mécanismes possibles de l'anémie:

**1) L'érythropoïèse inefficace :**

- Le mécanisme dominant.
- Les chaînes  $\alpha$  en excès, non appariées précipitent sous forme d'inclusions, toxiques pour les membranes cellulaires et nucléaires de l'EB  $\Rightarrow$  destruction de l'EB dans la moelle.
- A la naissance, maturation physiologique des EB qui synthétisent l'Hb F aboutissant à des GR qui passent dans le sang périphérique.

**2) L'hyperhémolyse:**

2ème mécanisme de l'anémie

- ✓ L'hématie circulante appauvrie en Hb (hypochrome), déformée (poikilocytose), à une demi vie raccourcie  $\Rightarrow$  hyper hémolyse.
- ✓ La plupart des EB étant détruits dans la moelle.

L'anémie est peu régénérative [12].

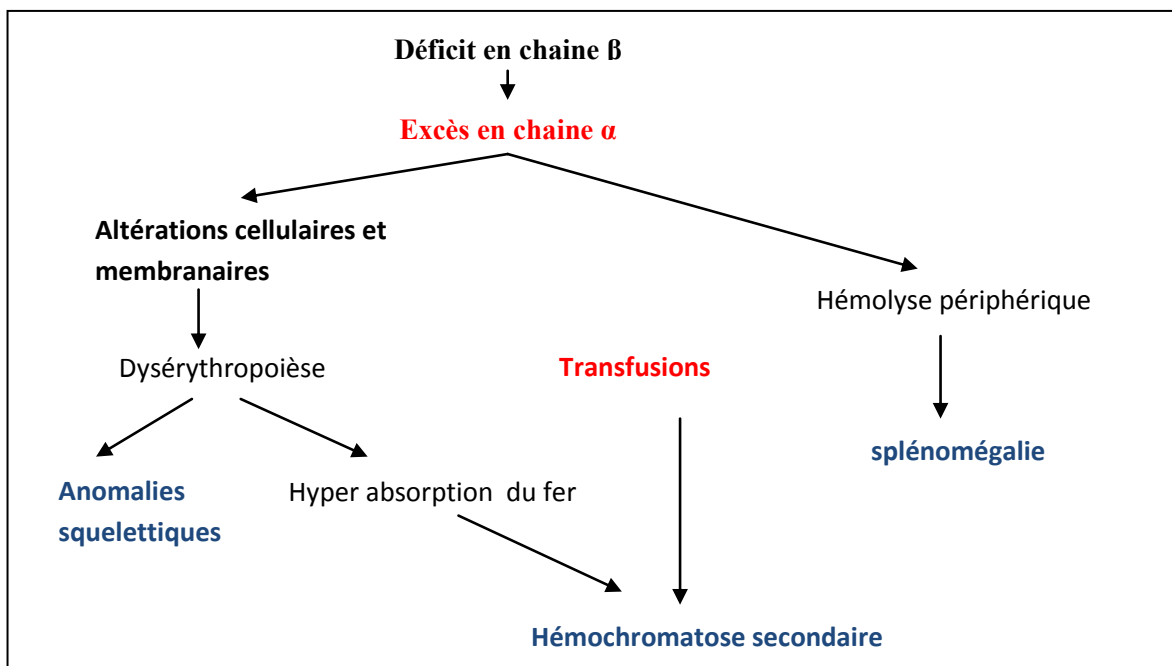
**e- Les conséquences cliniques**

**✚ β-thalassémie homozygote**

La forme homozygote habituelle est l'anémie de Cooley.

La maladie apparaît au cours des premiers mois de la vie lorsque s'effectue la commutation entre hémoglobine fœtale et hémoglobines adultes. Elle se traduit par un syndrome anémique très sévère, une hépato-splénomégalie, un retard de croissance.

Non traitée, la maladie évolue spontanément vers le décès en quelques mois ou années dans un tableau d'anémie parfois aggravé par des infections intercurrentes



**Figure 12 : Les conséquences cliniques de β-thalassémie homozygote**

**✚ β-thalassémie intermédiaire**

La définition de cette entité est purement clinique : elle est caractérisée par une bonne tolérance à l'anémie sans asthénie. Le retentissement sur l'état général est le plus souvent modéré.

Cependant la puberté est souvent retardée, mais généralement complète. La splénomégalie est habituelle dans ces formes de thalassémie ; elle peut évoluer vers un hypersplénisme et rendre compte des besoins transfusionnels.

**✚ β-thalassémie mineure**

C'est la forme la plus souvent observée chez les sujets hétérozygotes.

La traduction en est essentiellement hématologique avec une discrète anémie microcytaire pseudo-polyglobulique. Toutes les complications des β-thalassémies intermédiaires peuvent être observées mais leur fréquence et leur gravité sont infiniment moindres : splénomégalie, ulcères de jambes, lithiase vésiculaire.

**β-thalassémie silencieuse**

Il s'agit d'une forme inapparente de β-thalassémie, même sur le plan hématologique et l'hémoglobine A<sub>2</sub> peut être normale. Cette forme est déduite de l'étude familiale [14].

**II.1.1.2 Les α-thalassémies**

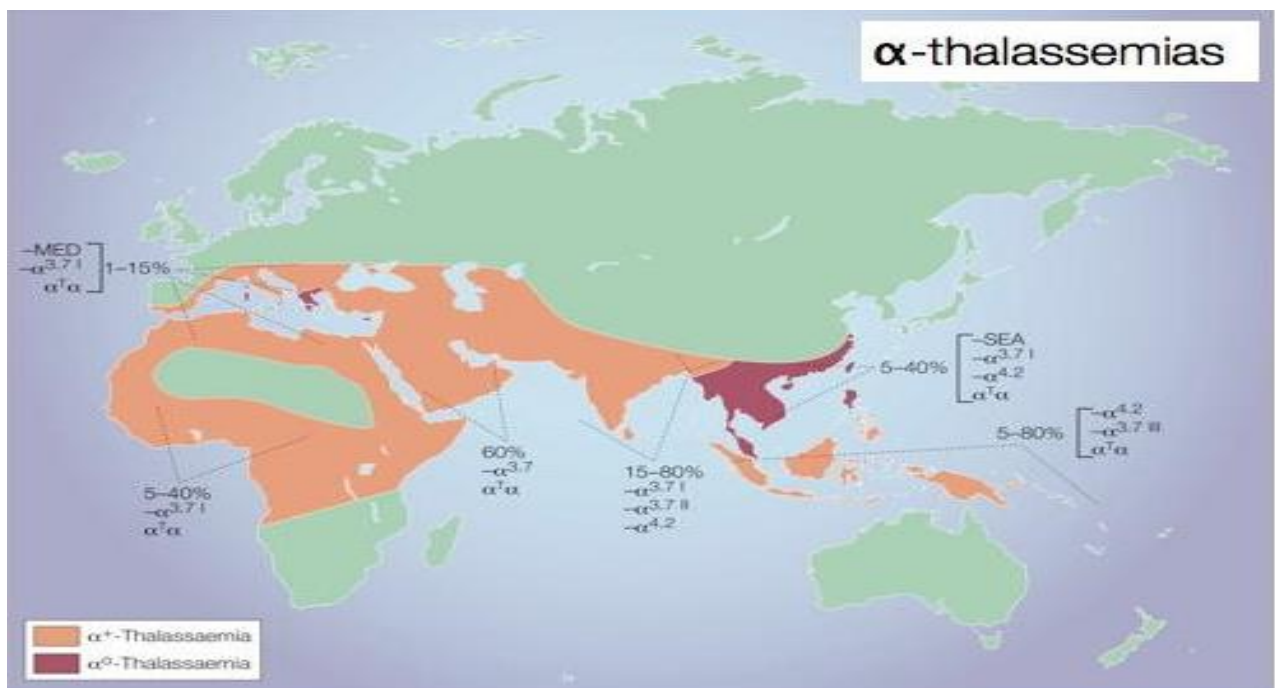
**1. Définition**

Les syndromes d'α-thalassémie sont habituellement provoqués par la délétion d'un ou plusieurs gènes d'α-globine et sont sous-classés selon le nombre d'α -globine qui sont supprimés (ou mutés): un gène supprimé (α<sup>+</sup>-thalassémie); Deux gènes supprimés sur le même chromosome ou en cis (α<sup>0</sup>-thalassémie); Trois gènes supprimés (maladie HbH); Ou quatre gènes supprimés (hydrops fœtal avec Hb Bart). Les formes non délétées d'α-thalassémie ont également été caractérisées, mais sont relativement peu fréquentes [15].

**2. Epidémiologie**

L'alpha-thalassémie est très répandue à travers le monde. Elle affecte surtout les populations originaires d'Asie (Cambodge, Laos, Birmanie, Thaïlande notamment), dans ses formes intermédiaires ou graves, d'Afrique équatoriale, et du bassin méditerranéen dans ses formes mineures.

L'anomalie génétique en cause dans l'alpha-thalassémie confère une résistance naturelle au paludisme (maladie grave touchant les globules rouges, transmise par les moustiques), ce qui explique qu'elle soit plus fréquente dans ces régions très exposées au paludisme [16].



**Figure 13 : La répartition mondiale des α-thalassémies [9]**

### 3. Physiopathologie

#### a- Bases moléculaires des $\alpha$ -thalassémies :

Les anomalies génétiques touchant les gènes  $\alpha$  sont secondaires à des mécanismes délétionnels ou non-délétionnels.

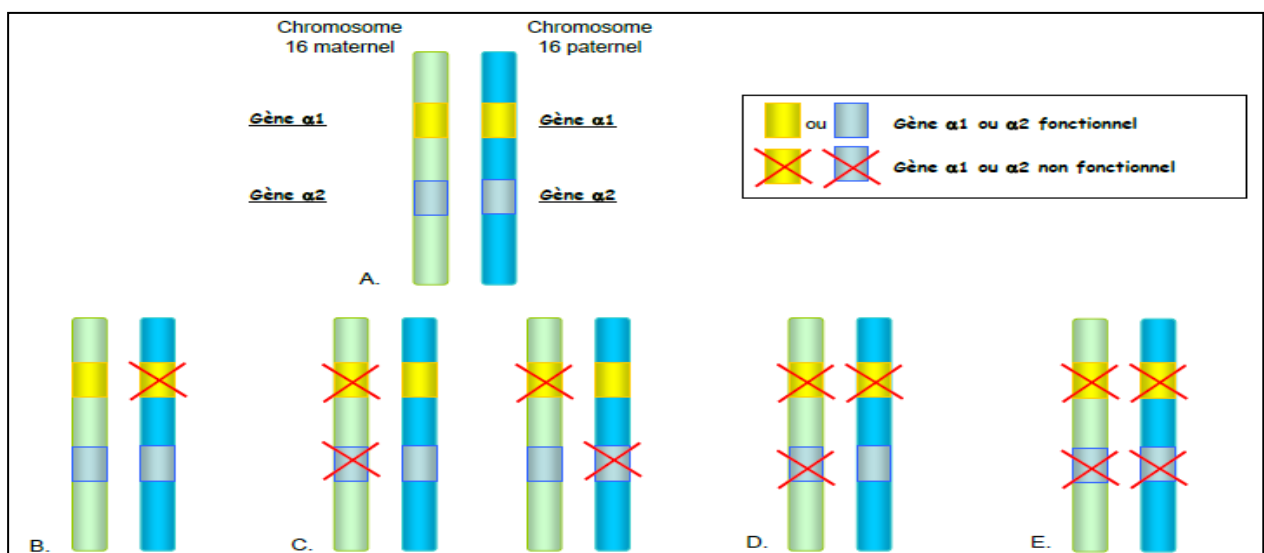
#### 1. Mécanismes délétionnels :

L'anomalie la plus fréquente (90 % des  $\alpha$ -thalassémies)

Les différents types de délétions sont :

#### \* Les délétions $\alpha^0$ -thalassémiques :

Délétion de type 1 ou délétions emportant deux gènes en Cis correspondant à : absence totale du gène adulte fonctionnel du locus délété, ou absence de production de chaîne  $\alpha$ -globine.



**Figure 14 : Délétions des gènes alpha-globine**

#### \*Les délétions $\alpha^+$ -thalassémiques (délétion de type 2) :

Perte de la région intergénique et d'une partie des gènes  $\alpha$ .

Conservent le cadre de lecture et aboutissent :

- Soit à la délétion d'un des deux gènes.
- Soit à la création d'un gène de fusion hybride  $\alpha_1/\alpha_2$  (plus fréquente) [17].

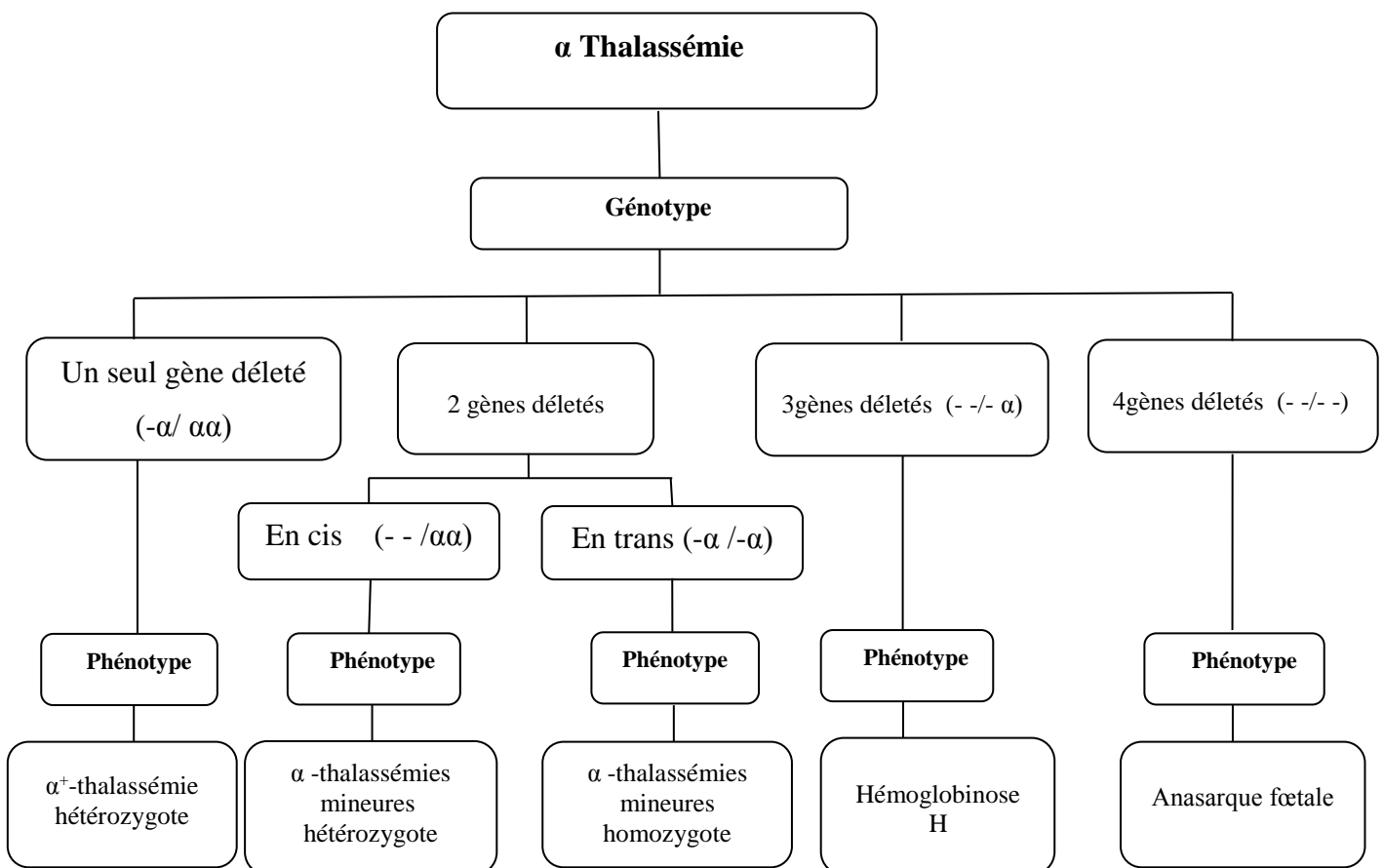
#### 2. Mécanismes non délétionnels

- Mutations.
- Beaucoup moins fréquentes que les délétions (10 % des  $\alpha$ -thalassémies).
- La plus fréquente est la mutation *constant spring* (Hb CS).
  - Le codon stop est changé.
  - Une chaîne  $\alpha$  plus longue de 31 résidus.

– Le phénotype est celui d'une absence de synthèse de chaîne  $\alpha$  par le chromosome correspondant.

- Les autres mutations responsables d' $\alpha^+$  thal, sont :
- Mutations du signal de poly-adénylation.
- Mutations non-sens.
- Décalage du cadre de lecture.
- Mutation de codon d'initiation et de la traduction [18].

**b- Résultats des mécanismes moléculaires :**



**c- Transmission**

Les mécanismes génétiques de la transmission de la thalassémie sont beaucoup plus complexes que ceux qui règlent la transmission de la thalassémie  $\beta$  ; ils sont assez mal élucidés à l'heure actuelle [19].

**d- Conséquences cliniques**

**- Forme hétérozygote inapparente :**

Cette forme ne se traduisant par aucune anomalie hématologique en dehors de la période néonatale (asymptomatique).

- **Forme hétérozygote apparente :**

Elle est caractérisée par une polyglobulie modérée, une hypochromie relative, une diminution du volume globulaire moyen, diverses anomalies morphologiques (anisocytose, poïkicytose, annulocytose, cellules cibles) [19].

- **Hémoglobinose H :**

L'anémie est généralement modérée de type toujours hypochrome, il existe une microcytose, une diminution de la teneur et de la concentration corpusculaires moyennes en hémoglobine. La résistance globulaire osmotique est toujours augmentée. La réticulocytose circulante est modérément augmentée. La moelle osseuse décèle une hyperplasie érythroblastique importante. La sidérémie est normale et la ferritine sérique augmentée.

Certains présentent des signes tels que pâleur, ictère cutanéomuqueux, hépatosplénomégalie, avec des modifications squelettiques modérées. Les lithiases biliaires sont fréquentes, et l'anémie peut s'intensifier suite à une infection aiguë

- **Anasarque foetoplacentaire :**

Il existe une anémie très sévères, de type hypochrome, accompagnée d'une érythroblastose très importante et d'une hyper réticulocytose modérée. Les globules rouges présentent tous les caractères morphologiques et cytométriques relevés dans les formes graves de thalassémie [20].

## **II.1.2 La drépanocytose**

### **1. Définition :**

Hémoglobinose secondaire à une anomalie qualitative des chaînes  $\beta$  globine.

### **2. Epidémiologie :**

La drépanocytose est la première maladie génétique de l'Afrique intertropicale. Dans certaines zones, la prévalence du génotype hétérozygote AS peut atteindre 25 % à 30 % de la population [21].

Les flux migratoires ont diffusé la mutation drépanocytaire d'Afrique et d'Asie vers l'Amérique et l'Europe. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 120 millions le nombre de porteurs du trait drépanocytaire dans le monde [22].

Les approches épidémiologiques faites en Algérie témoignent que l'incidence par région varie de 11,8 / 100 000 ha (région Est) à 0,19 (région Ouest), l'incidence globale est de 4,29 / 100 000 h [8].

### **Drépanocytose et paludisme**

La répartition de la drépanocytose se superpose à celle du paludisme ceci est dû à la résistance à l'infection par *Plasmodium falciparum*.



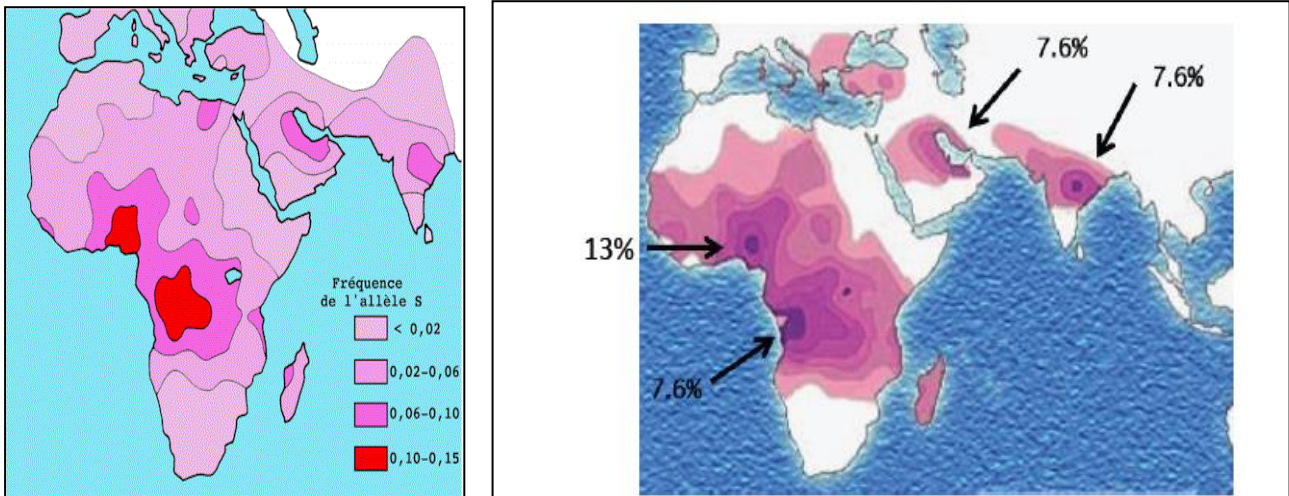


Figure 15 : Schéma de la répartition géographique de la drépanocytose [23]

### 3. Physiopathologie :

#### a- Bases moléculaires de la drépanocytose

##### Mutation responsable et son produit

La drépanocytose résulte d'une mutation ponctuelle portant sur le 6<sup>ème</sup> codon du gène  $\beta$  globine, localisé sur le chromosome 11p15 (GAG→GTG), substituant l'acide glutamique « hydrophile » par une valine « hydrophobe » ( $\beta$ 6Glu→Val) donnant un gène muté  $\beta^S$ .

#### b- Résultat du mécanisme moléculaire

- Production d'une hémoglobine anormale « hémoglobine S », qui se polymérise provoquant la falciformation des hématies (« sickle » = faucille).
- Se manifeste par une anémie hémolytique corpusculaire.

#### c- Transmission

Autosomique récessif

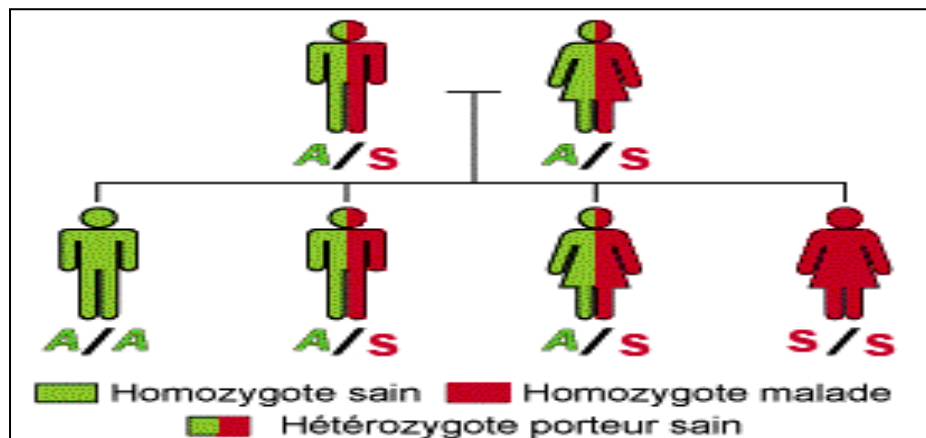


Figure 16 : Mode de transmission de la drépanocytose

**d- Mécanismes physiopathologiques**

La drépanocytose se manifeste par :

- Crises vaso-occlusives.
- Anémie hémolytique.

Le phénomène de base de ces deux entités est la conséquence de la polymérisation de l'Hb S.

**Mécanisme de la polymérisation de l'Hb S**

En conditions de désoxygénation et lors du passage dans la microcirculation :

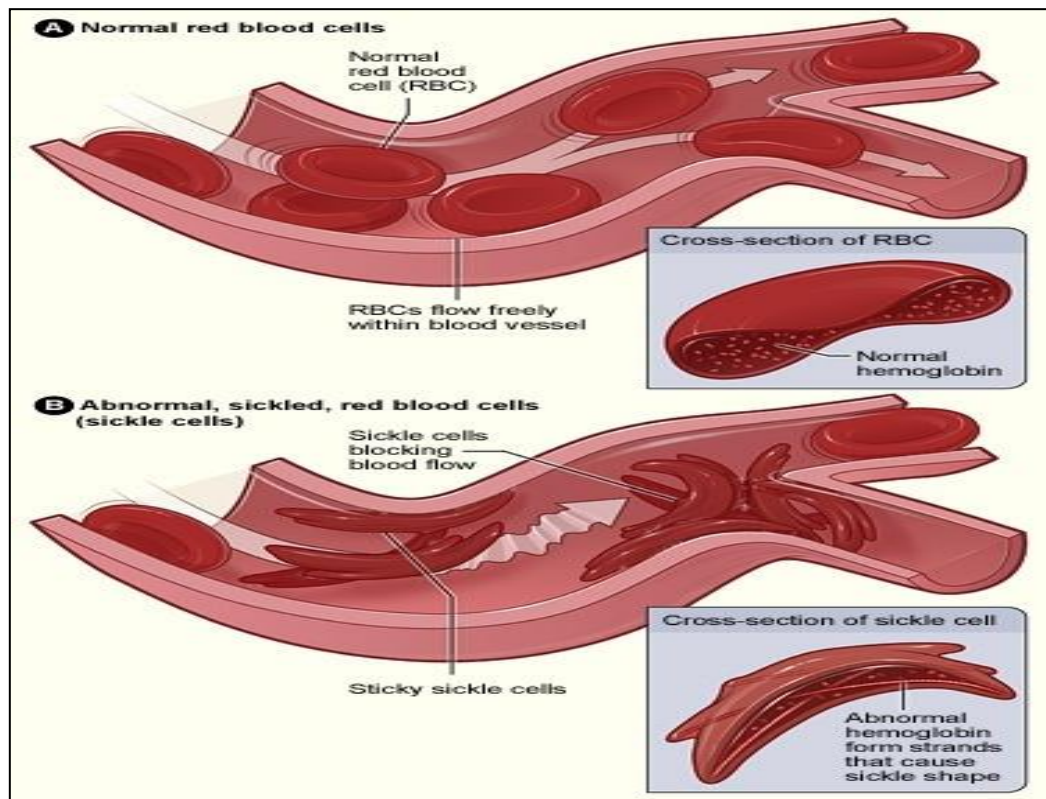
- La substitution «  $\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$  » dans la molécule d'Hb S rend sa surface plus hydrophobe et devient insoluble.
- La «  $\beta 6\text{Val}$  » d'Hb S peut établir des liaisons hydrophobes avec la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule d'Hb.
- Les molécules d'Hb forment de longues chaînes. Leurs regroupements en fibres hélicoïdales et leurs rigidifications engendrent la déformation en faucilles des globules rouges.

**Facteurs favorisant la polymérisation de l'Hb S**

- Augmentation de la température.
- Diminution du pH (acidose).
- Répartition des hémoglobines à l'intérieur des hématies:
  - ✓ L'Hb F inhibe la polymérisation de l'Hb S, une hématie qui contient plus de 20 % d'Hb F ne peut pas se polymériser.
  - ✓ Le trait  $\alpha$ -thalassémique, en diminuant la CCMH, diminue la polymérisation de l'Hb S.
  - ✓ Le porteur hétérozygote d'Hb S possède suffisamment d'Hb A pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné.
  - ✓ A l'inverse, l'Hb C, l'Hb D- Punjab et l'Hb O-Arab favorisent la polymérisation.
- La polymérisation est amplifiée par :
  - ✓ L'hypoxie induite par l'ischémie locale due à la vaso-occlusion.
  - ✓ La déshydratation cellulaire par perte d'eau [24].

**1. Mécanismes de la vaso-occlusion**

- Hyperviscosité sanguine secondaire à la diminution de la déformabilité
- Augmentation de la CCMH et de l'hématocrite
- Adhésion des drépanocytes à l'endothélium
- Adhésion des globules rouges est plus importante dans les zones de flux turbulent (capillaires de 7-10  $\mu\text{m}$  de diamètre) [25].



**Figure 17 : La vaso-occlusion**

## **2. Mécanismes de l'hémolyse**

- L'hémolyse est due à :
  - Augmentation de la fragilité mécanique de la membrane érythrocytaire.
  - Altérations de la membrane par oxydation.
  - Recouvrement des drépanocytes par des immunoglobulines.

⇒ Anémie hémolytique intra-vasculaire et intra-tissulaire régénérative

### **e- Les conséquences cliniques :**

Deux formes cliniques ont été individualisées, symptomatiques et asymptomatiques

#### **1- Forme homozygote**

- Asymptomatique jusqu'au 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois de vie. Elle est ensuite d'une grande sévérité
- Maladie grave évoluant à la fois sur le mode chronique et sur le mode aigu, elle est découverte devant :
  - Un œdème des mains et des pieds chez le nourrisson : syndrome pied-main



**Figure 18 : Le syndrome pied-main en cas de la forme homozygote de la drépanocytose**

- Une triade hémolytique : elle peut être découverte suite à l'apparition de complications.

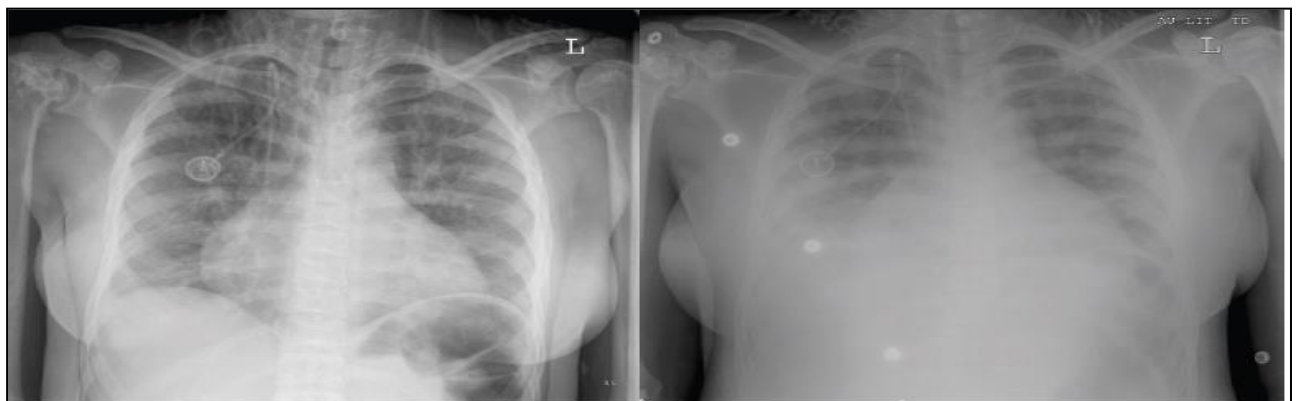
### **Complications**

#### **\* Aiguës:**

- Crises vaso-occlusives osseuses (CVO)

Survenue brutale de douleurs osseuses +++ localisées ou diffuses surtout au niveau des os longs, rachis, et sternum

- Syndrome thoracique



**Figure 19 : Syndrome thoracique aigu (sévère)**

#### **\* Chroniques**

- Ostéonécrose
- Dyspnée (cardiopathie diastolique, HTAP)
- Ulcères de jambes
- Rétinopathies
- Insuffisance rénale



– Complication du traitement: hémochromatose/transfusions

## **2-Forme hétérozygote**

- Découverte fortuite lors d'un bilan systématique, un bilan prénuptial, ou lors d'une enquête familiale.
- Cliniquement asymptomatique: sujet bien portant, non anémique.
- Les crises drépanocytaires ne surviennent qu'en cas de très grande hypoxie (exemple : haute altitude).
- Les sujets A/S ont une résistance au paludisme.

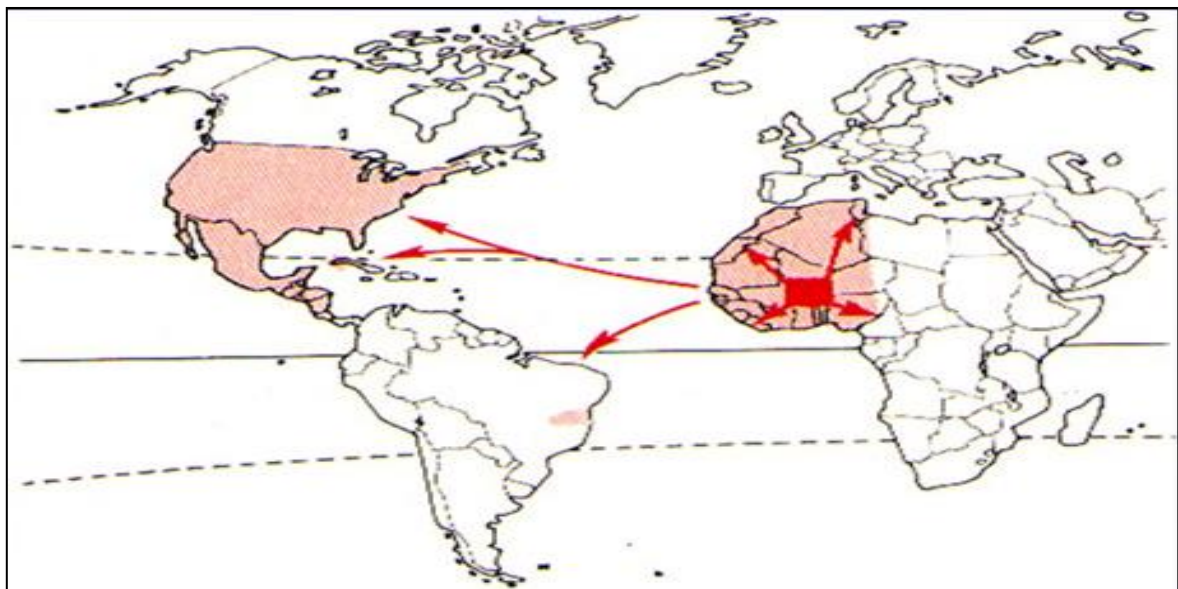
## **II.1.3 L'hémoglobine C :**

### **1. Définition**

L'hémoglobine C résulte d'une mutation ponctuelle portant sur le 6<sup>ème</sup> codon du gène  $\beta$  globine, localisé sur le chromosome 11, substituant Glu par Lys.

### **2. Epidémiologie**

C'est un variant caractéristique de l'Afrique de l'Ouest (20 %), présent également aux Antilles (3 %).



**Figure 20 : La répartition géographique de l'hémoglobine C**

### **3. Physiopathologie**

**Les sujets hétérozygotes** sont cliniquement asymptomatiques. L'hémogramme est normal, parfois discrètement microcytaire.

**Les sujets homozygotes** présentent une anémie hémolytique chronique modérée. Les frottis sanguins montrent de nombreuses cellules cibles et parfois quelques microsphérocytes.

C'est la cristallisation de l'HbC qui est à l'origine d'une déshydratation cellulaire et d'une moindre déformabilité des hématies. Cette déshydratation est responsable d'une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) élevée (environ 38 g/dl) et d'une microcytose (VGM moyen de 72 fl)

Il existe plusieurs associations avec l'hémoglobinose C tels que : la Hb C/  $\beta$  thal et Hb C / HB S

C'est l'association HbS/HbC qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur. La présence d'HbC doit donc être prise en compte dans le conseil génétique de la drépanocytose. Les couples risquant d'avoir un enfant avec une hémoglobinopathie SC doivent être informés du risque de syndrome drépanocytaire majeur [26].

### II.1.4 Autres hémoglobinoses :

	Définition	Epidémiologie	La clinique et la biologie
<b>Hb E</b>	-Un mutant de la chaîne $\beta$ où l'acide glutamique en position 26 est remplacé par une lysine. -C'est la plus fréquente des Hb anormales. Le bilan est donc une $\beta^+$ thalassémie peu sévère.	-Elle concerne essentiellement les populations du Sud-Est asiatique. -En raison d'une forte immigration des ces populations on l'observe aujourd'hui partout dans le monde.	<u>Forme hétérozygote :</u> -Bien supportée. -L'hémogramme est normal, il peut montrer une microcytose ou une discrète anémie. -HbE=30 %. <u>Forme homozygote :</u> -Les effets sont mineurs, se limitant à une anémie microcytaire hypochrome modérée. -L'HbA=0% -HbE =85 à 99 %. -HbF inférieur à 15 %.
<b>Hb O-Arab</b>	-L'HbO-Arab est un mutant de la chaîne $\beta$ où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine.	-On le retrouve en Europe orientale, mais également en Afrique et dans le Moyen-Orient	-Ce variant n'entraîne aucune anomalie chez les hétérozygotes et les homozygotes. -C'est l'association HbO-Arab/HbS qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur.
<b>Hb D-Punjab</b>	-L'HbD-Punjab est un mutant de la chaîne $\alpha$ où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une glutamine	-Ubiquitaire, on le retrouve avec une forte prévalence chez les Sikhs du Punjab et dans les populations du nord-ouest des Indes.	-Cette Hb est asymptomatique aussi bien à l'état hétérozygote qu'homozygote. -C'est l'association HbD-Punjab/HbS qui est grave, puisqu'elle conduit à un syndrome drépanocytaire majeur

**Tableau 2 : Représentation des autres hémoglobinoses [26]**

### **III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES**

#### **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. Etape préanalytique**

La plupart des techniques d'exploration des hémoglobinopathies se réalisent sur sang total recueilli sur EDTA, l'idéal étant de travailler sur du sang frais (moins de 4 jours). L'analyse sera effectuée après un délai minimum de 2 mois après toute transfusion sanguine et un mois après traitement martial.

**3. Diagnostic des hémoglobinopathies :**

**3.1 La  $\beta$  thalassémie**

**1-Tests d'orientation**

**a- Hémogramme**

	<u>FNS</u>	<u>FSP</u>
<b><u><math>\beta</math>- Thalassémie homozygote</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GR : taux <math>\searrow</math></li> <li>-Anémie sévère microcytaire hypochrome: Hb&lt;7 g/dL VGM :60-65 fL TGMH : &lt;26 pg/L</li> <li>-GB : taux normal, parfois hyperleucocytose.</li> <li>-Plaquettes : taux normal ou thrombocytose discrète.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anisocytose à prédominance microcytaire.</li> <li>-Anisochromie ou hypochromie, présence d'hématies cibles.</li> <li>- Poikilocytose.</li> <li>-Erythroblastose majeure justifiant la correction du taux de GB.</li> </ul>
<b><u><math>\beta</math>- Thalassémie intermédiaire</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-GR : taux <math>\searrow</math> .</li> <li>-Anémie modérée microcytaire hypochrome (Hb&gt;7,5 g/dL).</li> <li>-GB : taux normal, parfois leucopénie.</li> <li>-Plaquettes : taux normal, parfois thrombopénie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Microcytose, poikilocytose à un degré moindre.</li> <li>- Erythroblastose faible.</li> </ul>
<b><u><math>\beta</math>- Thalassémie hétérozygote</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-GR : taux de GR <math>\nearrow</math>, pseudopolyglobulie constante, parfois normal.</li> <li>-Taux d'Hb normal ou discrètement <math>\searrow</math> (10 à 13 g/dL).</li> <li>-VGM &lt;70fL</li> <li>-TGMH : 27-32pg/L</li> <li>-Une hypochromie peut être observée.</li> <li>-GB : taux normal.</li> <li>-Plaquettes : taux normal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anisocytose à prédominance microcytaire.</li> <li>- Poikilocytose (+/-).</li> </ul>

**Tableau 3 : Données de l'hémogramme de la  $\beta$ -thalassémie**



**b- Taux de réticulocytes**

Dans les  $\beta$  thalassémies: il est de 100G/L (anémie peu régénérative).

**c- Bilan d'hémolyse :**

Signes biologiques d'hémolyse intra-tissulaire :

- Constamment présents dans les formes homozygote et intermédiaire.
- Peuvent être absents dans le trait thalassémique.
- Bilirubine totale et indirecte  $\nearrow$  (VN : Bilirubine totale <10mg/L, Bilirubine indirecte <8 mg/L).
- LDH augmentée (VN: 190 – 400 UI/L).
- Haptoglobine effondrée (VN: 0.26-1.85 g/L).

**d- Bilan martial :**

- Perturbé dans les formes homozygotes et intermédiaires.
- Souvent normal dans la thalassémie hétérozygote.
  - Sidérémie et ferritinémie élevées, même en l'absence de transfusion.
  - TIBC normale ou peu diminuée.
  - CS normal.
  - Transferrinémie normale ou diminuée.

**e- Test direct à l'antiglobuline :**

Repose sur la mise en évidence d'éventuels anticorps:

Présents à la surface des globules rouges.

Attesterait d'une anémie hémolytique extra-corpusculaire.

**Résultat:** Négatif car l'hémolyse n'est pas immunologique.

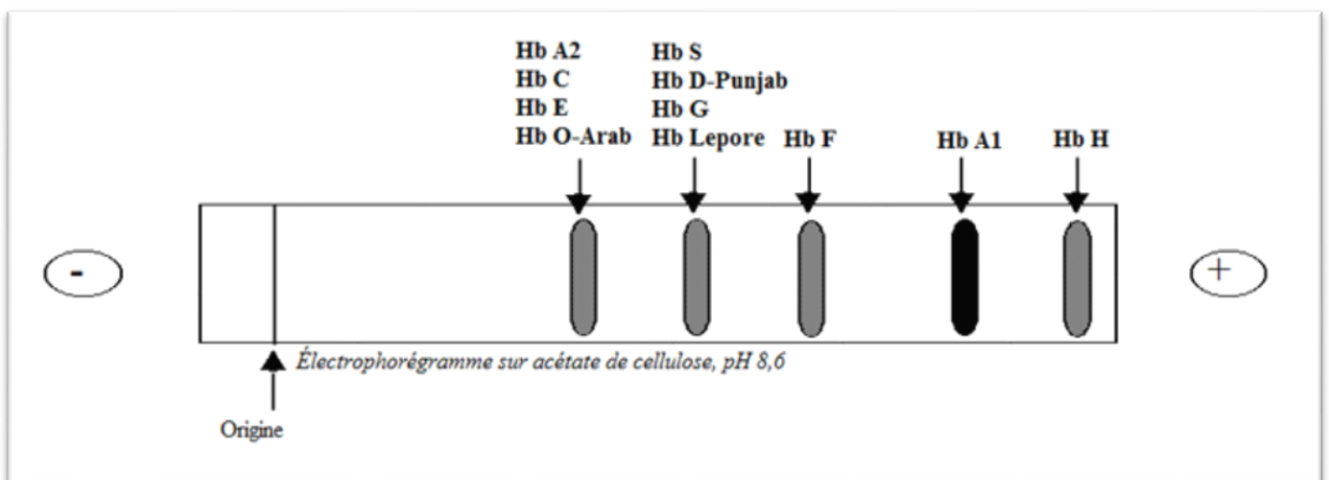
**f- Explorations radiologiques :**

- Épaississement de la voûte du crâne (Aspect en poils de brosse).
- Amincissement global des corticales osseuses.
- Élargissement des canaux médullaires.
- Ostéoporose généralisée.

**2-Tests de confirmation**

**a- Électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin:**

L'électrophorèse à pH alcalin est réalisée soit sur gel d'acétate de cellulose, soit sur gel d'agar, ces deux types de support étant disponibles dans le commerce. Après migration, plusieurs bandes sont visualisées chez un adulte normal après coloration : une bande correspondant à l'Hb A très majoritaire (environ 97 %), une bande correspondant à l'Hb A2 située plus près du dépôt et représentant 2 à 3 % de l'hémoglobine totale, une ou deux bandes très discrètes proches du dépôt et correspondant aux anhydrases carboniques érythrocytaires [27].



**Figure 21 : Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin**

**Résultats:**

	<b>Hb A (%)</b>	<b>Hb A<sub>2</sub> (%)</b>	<b>Hb F (%)</b>
<b>Sujet normal</b>	>95	2,5	<1
<b>β<sup>0</sup> thalassémie homozygote (β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>)</b>	0	3-7	50 -95
<b>β<sup>+</sup> thalassémie homozygote (β<sup>+</sup>/β<sup>+</sup>) et hétérozygote composite (β<sup>0</sup>/β<sup>+</sup>)</b>	5 -45	3-7	50 -80
<b>β thalassémie mineure</b>	-	↗ (3,5 – 8)	1-2

**Tableau 4 : Profils électrophorétiques de l'hémoglobine chez un sujet normal et des sujets atteints de la Béta thalassémie**

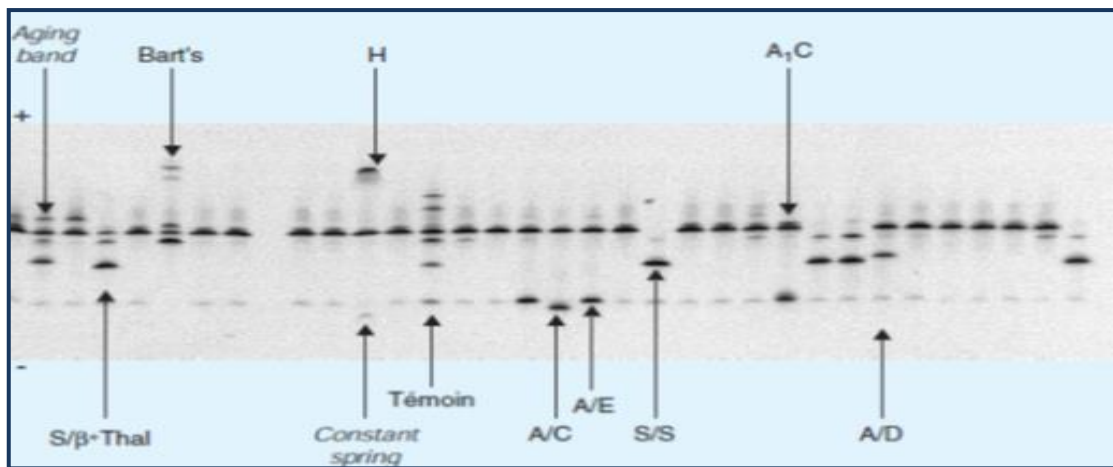
**b- Isoélectrophocalisation : (IEF)**

La focalisation isoélectrique est une technique hautement résolutive de séparation des hémoglobines en fonction de leur point isoélectrique dans un gradient de pH.

Elle permet :

- La séparation rapide de la plupart des hémoglobines, notamment les Hb C et E, ou S et D.
- La mise en évidence d'hémoglobines instables non identifiables par les techniques classiques d'électrophorèse à pH alcalin [28].

Elle constitue la méthode de choix dans le dépistage des hémoglobinopathies chez le nouveau-né.



**Figure 22 : Profil d'iso-électrolocalisation d'hémoglobine**

**c- Dosage de l'hémoglobine A<sub>2</sub> et Hb F par chromatographie échangeuse d'ions sur micro-colonnes :**

Le principe repose sur l'éluion différentielle des différentes fractions d'hémoglobines sur résine échangeuse d'anions en micro-colonnes en utilisant différentes phases mobiles spécifiques de chaque fraction d'hémoglobine. Le dosage de la fraction recherchée sur l'éluât se fait par comparaison de sa densité optique par rapport à celle de l'hémoglobine totale par spectrophotomètre à 415 nm.

**NORME : Hb A<sub>2</sub> à 3.5**

**d- Dosage de l'Hb F par mesure de la résistance à la dénaturation alcaline :**

Toutes les hémoglobines sont dénaturées à pH alcalin (pH = 12) sauf l'Hb F, ce qui permet sa séparation et son dosage par spectrophotométrie à 540 nm après transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine.

e- **Chromatographie liquide à haute performance HPLC sur colonne échangeuse de cations**

C'est une technique qualitative très résolutive, quantitative et automatisable permettant de :

- Doser les fractions d'hémoglobine mineures (Hb A<sub>2</sub> et Hb F) et les principales hémoglobines anormales.
- Distinguer entre plusieurs variantes, aussi bien des chaînes  $\alpha$  que des  $\beta$ .

f- **Electrophorèse capillaire en veine liquide: Electrophorèse Capillarys d'hémoglobine**

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBINE permet la séparation en milieu basique (pH 9, 4) des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A<sub>2</sub>) et à la détection des principales hémoglobines anormales (notamment S, C, E et D) par électrophorèse capillaire dans le système automatique CAPILLARYS.

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

Le système CAPILLARYS comprend une série de capillaires en parallèle, permettant 7 analyses simultanées. Sur ce système, l'injection dans les capillaires de l'échantillon dilué dans la solution hémolysante est effectuée à l'anode par aspiration [29].

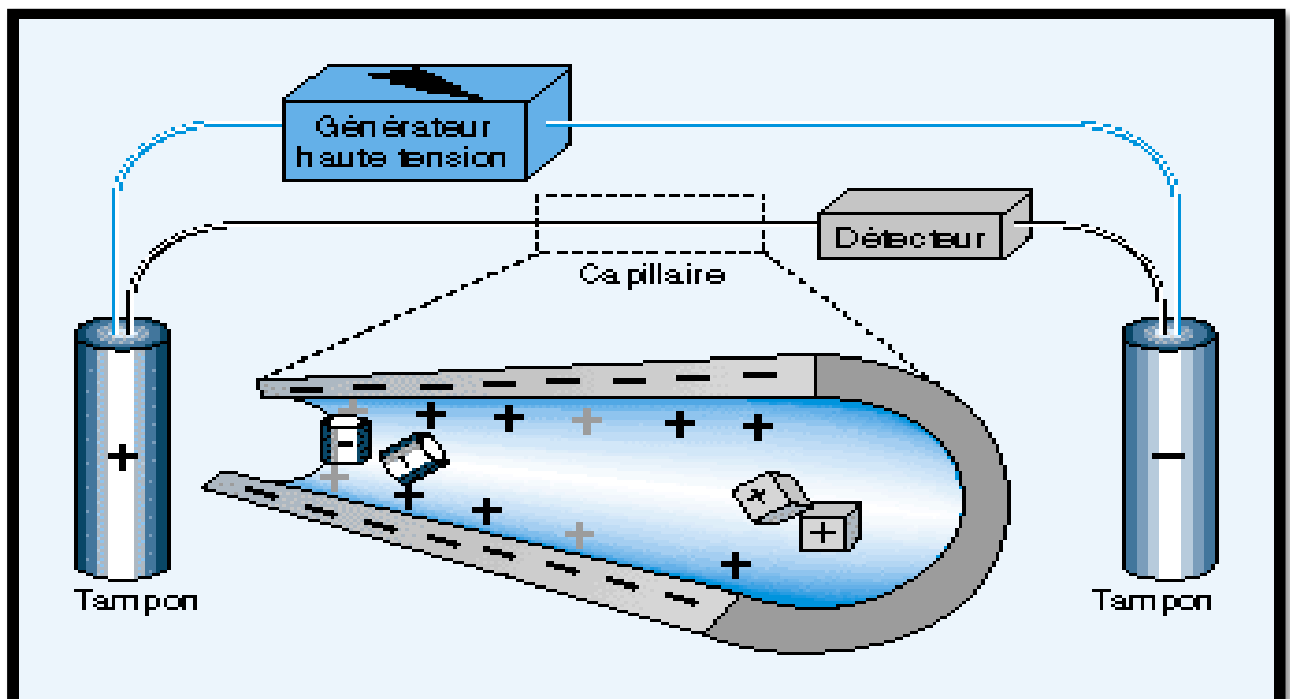


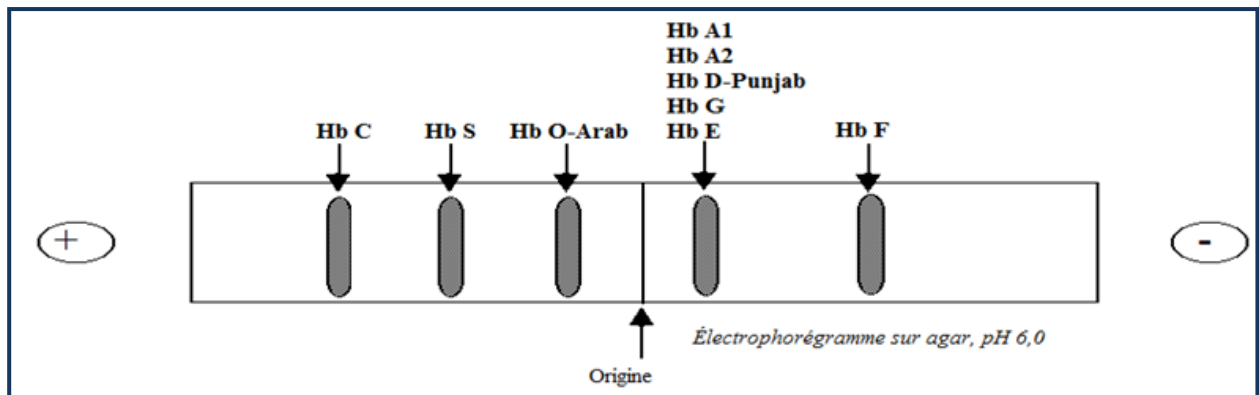
Figure 23 : Principe d'un système d'électrophorèse capillaire

**g- Électrophorèse à pH acide**

Séparation des différentes fractions d'Hb en fonction de leurs charges électriques respectives sur gel d'agar à pH acide (6,0).

Technique complémentaire de l'électrophorèse d'Hb à pH alcalin. Elle permet une bonne séparation :

- Des hémoglobines S, D et G.
- De l'hémoglobine A et F, ce qui est utile en période néonatale [30].



**Figure 24: Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur gel d'agar à pH acide**

**3-Tests spécifiques**

• **Test de KLEIHAUER :**

Consiste au traitement d'un frottis sanguin par un tampon acide qui élue l'HbA des hématies et permet de repérer les hématies chargées en HbF qui, seules restent colorées [31].

**Résultats :**

Chez un adulte normal, moins d'une hématie sur 10 000 est positive.

Ce chiffre s'élève en cas de thalassémie ou de persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF).

**4- Techniques de biologie moléculaire**

Font appel classiquement à la PCR (Polymerase Chain Reaction) , suivie d'études de modification de site de restriction et de séquençage.

✓ **Principe de la PCR :**

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

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

- D'électrophorèse.
  - De haut débit (puces à ADN, BeadChip).
- ✓ **Intérêts** : Mise en évidence des mutations et des délétions.

### 3.2 La $\alpha$ -thalassémie

#### 1- Tests d'orientation

##### a- Hémogramme

$\alpha$ -thalassémie	FNS	FSP
<b><math>\alpha</math>-Thalassémie silencieuse</b>	-Absence d'anémie. -Microcytose inconstante.	-Normal.
<b><math>\alpha</math>-Thalassémies mineure</b>	-Discrète anémie microcytaire hypochrome dans 50 % des cas. -Microcytose constante : VGM < 75 fL. -Pseudopolyglobulie.	-Anisopoikylocytose inconstante à prédominance microcytaire hypochrome. -Présence de cellules cibles.
<b>Hémoglobinoses H</b>	-Anémie hémolytique microcytaire modérée hypochrome chronique. -Hb : 8 à 10 g/dL. -VGM < 50 fL.	-Anisopoikylocytose franche : microcytes, dacryocytes, sphérocytes, elliptocytes schizocytes. -Hypochromie, cellules cibles. -Présence d'inclusions intra-érythrocytaires : ponctuations basophiles, corps de HEINZ.
<b>Hydrops foetalis</b>	-Anémie profonde Hb < 6 g/dL -Macrocytose : VGM : 110 à 120 fL. -Hypochromie majeure.	-Anisopoikylocytose très importante.

**Tableau 5 : Données de l'hémogramme de la  $\alpha$ -thalassémie**

**b- Taux de réticulocytes**

L'anémie est très régénérative dans l'hémoglobinoase H.

**c- Bilan d'hémolyse :**

Bilirubine totale et indirecte augmentées témoignant d'une hémolyse dans l'hémoglobinoase H.

**d- Bilan martial :**

Un taux de fer sérique normal ou élevé exclut l'origine ferriprive de l'anémie microcytaire.

**2- Tests de certitude**

- ✓ Électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin.
- ✓ Isoélectrophocalisation : (IEF).
- ✓ Electrophorèse capillaire en veine liquide.
- ✓ Dosage de l'hémoglobine A<sub>2</sub> par chromatographie échangeuse d'ions sur micro-colonnes.
- ✓ Dosage de l'Hb F par mesure de la résistance à la dénaturation alcaline.
- ✓ HPLC sur colonne échangeuse de cations.

	<b>Profil à la naissance</b>	<b>Profil adulte</b>
<b>Sujet normal</b>	Hb A : 10-25 % Hb A <sub>2</sub> : 00 % Hb F : 75-90 %	Hb A : 97 % Hb A <sub>2</sub> : 2,5 % Hb F : < 1 %
<b>α+-Thalassémie</b>	Hb Bart's : 1-2 %	Normal
<b>α-Thalassémie mineure</b>	Hb Bart's : 5 %	Hb A <sub>2</sub> : normal ou diminué < 2,2 %
<b>Hémoglobinoase H</b>	Hb Bart's : 10-30 %	Hb A > 70 % Hb H : 10-30 % Hb Bart's : traces
<b>Anasarque fœtoplacentaire</b>	Hb A : 00 % Hb A <sub>2</sub> : 00 % Hb F : 00 % Hb Bart's : 80 % (4 chaînes γ) Hb H : 10 % (4 chaînes β) Hb Portland : 10 % (ζ <sub>2</sub> γ <sub>2</sub> )	

**Tableau 6 : Profil électrophorétique au cours des syndromes α-thalassémiques**

**3- Tests qualitatifs**

• **Test d'instabilité à l'isopropanol**

Test non spécifique, consiste à comparer la rapidité de précipitation de l'Hb H par rapport à l'Hb A.

L'incubation d'un hémolysat à 37 °C en présence d'isopropanol à pH 7,4 n'entraîne pas de précipitation de l'Hb A avant 50 minutes. Les hémoglobines instables (Hb H) donnent un trouble ou un précipité avant la 30<sup>ème</sup> minute [32].

• **Test d'instabilité au bleu de crésyl**

Le principe du test repose sur la précipitation de l'Hb H après 20 minutes d'incubation d'un hémolysat à 37 °C en présence du bleu de crésyl brillant sous forme de corps de HEINZ (granulations et mottes irrégulières, violettes, situées contre la membrane de l'hématie).

**4- PCR**

Le principe de la PCR repose sur l'extraction, dénaturation.

L'amplification d'un fragment d'ADN (séquence cible) grâce à un ADN-polymérase puis révélation soit par électrophorèse, soit par séquençage, soit par les puces à ADN.

**3.3 La drépanocytose**

**1-Test d'orientation**

**a- Hémogramme**

Paramètres	Valeurs		
	Forme homozygote	Forme hétérozygote	Normes
Hb (g/dL)	7-9	N ou discrètement diminué	12-16 (femme) 13-17 (homme)
VGM (fL)	N	N	80-100 (adulte) 70-90 (Enfant)
TCMH (pg)	N	N	27-32
CCMH (%)	N	N	32-36
GB (G/L)	15-20	N	4-10
Plaquettes (G/L)	300-500	N	150-400

**Tableau 7: Valeurs de la numération formule sanguine dans les formes drépanocytaires**

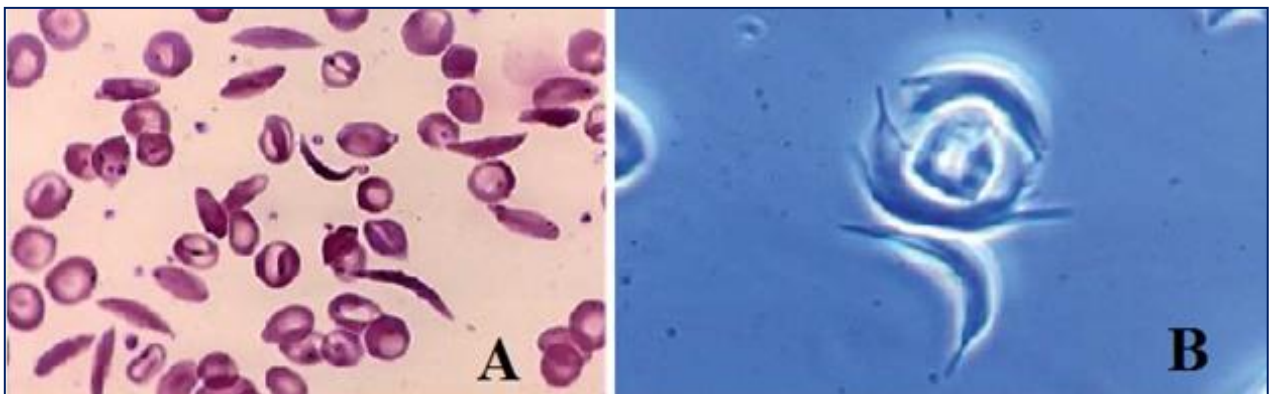


**b- Frottis sanguin périphérique**

Repose sur l'étude quantitative et qualitative sur microscope optique des trois lignées cellulaires du sang d'un FSP coloré au MGG.

➤ **Forme homozygote**

- ❖ Poikilocytose : drépanocytes, schizocytes, elliptocytes, hématies en cibles.
- ❖ Normocytose.
- ❖ Anisochromie : polychromatie.
- ❖ Corps de Jolly à cause de l'hyposplénie.
- ❖ Érythroblastose circulante.



**Figure 25: Morphologie des globules rouges chez un sujet drépanocytaire homozygote**

A : FSP coloré au MGG, B : image par microscopie en phase de contact

➤ **Forme hétérozygote**

- ❖ Normale

**c- Taux de réticulocytes**

Formes	Forme homozygote	Forme hétérozygote	Normes
Taux de réticulocytes (G/L)	> 120	N	20-80

**Tableau 8 : Taux de réticulocytes dans les formes drépanocytaires**

**d- Bilan d'hémolyse**

- **Forme hétérozygote:** bilan normal.

- **Forme homozygote :** nous pouvons noter deux tableaux biologiques différents, éventuellement associés.

<b>Bilans</b>	<b>Hémolyse intra-tissulaire chronique</b>	<b>Hémolyse intra-vasculaire aiguë</b>	<b>Normes</b>
Haptoglobine (g/L)	< 0,5	< 0,1	1-3
Bilirubine libre (mg/L)	↑	↑	< 10
LDH (UI/L)	↑	↑	190-445
Fer sérique (µmol/L)	N ou ↑	↑	9-30 (homme) 8-28 (femme)
Hémoglobinurie	Absente	présente	Absente
Hémoglobinémie mg/L	Absente	présente	Absente

Tableau 9 : Résultats du bilan d'hémolyse chez le drépanocytaire homozygote

**e- Test direct à l'antiglobuline**

À visée de diagnostic différentiel.

Négatif car l'hémolyse n'est pas d'origine immunologique.

**2-Test de dépistage**

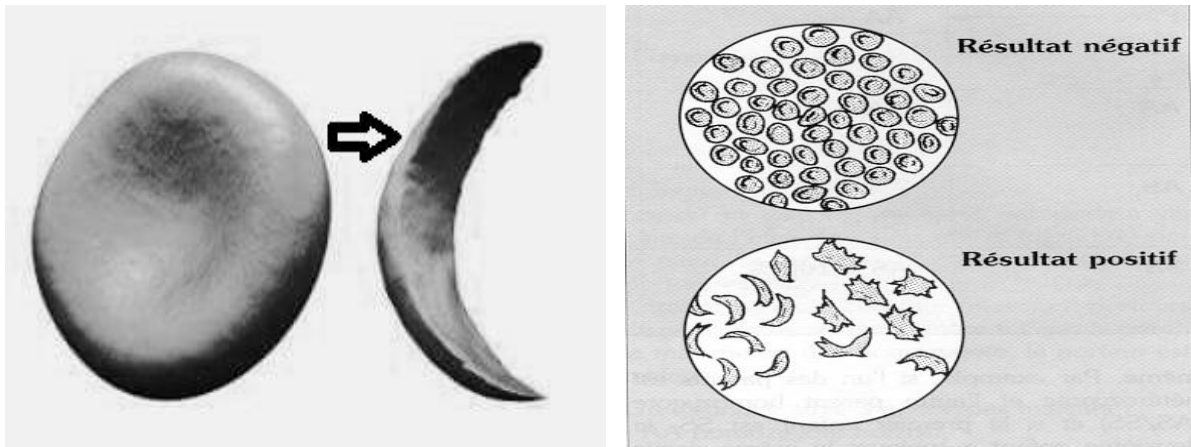
**a- Test de falciformation (test d'EMMEL)**

Consiste à déclencher la falciformation des hématies sur lame en provoquant un état d'hypoxie

- En rajoutant du métabisulfite au sang du malade.
- En créant une atmosphère pauvre en oxygène [33].

**Résultats**

- A l'état frais, entre lame et lamelle les hématies où l'Hb S est présente prennent progressivement la forme typique en faucilles.
- Le test est positif chez les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes.



**Figure 26 : Test de falciformation**

**b- Test de solubilité (test d'ITANO)**

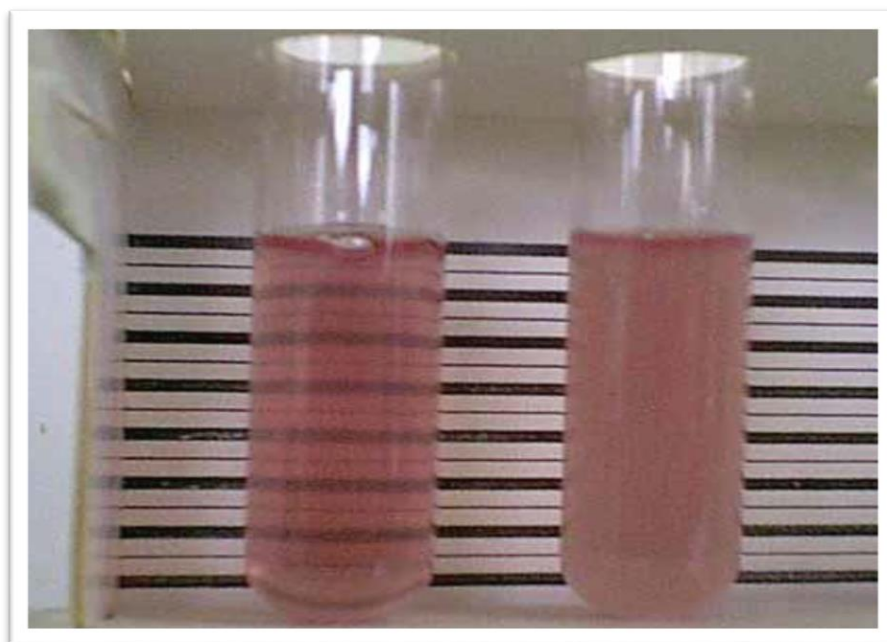
En milieu tampon phosphate à pH =7,5 et à basse force ionique, l'Hb est libérée sous l'action de la saponine. La réduction de l'Hb S par la dithionite de sodium entraîne la formation de microtubules de turbidité élevée qui précipitent sous forme d'un culot rouge [34].

**Interprétation des résultats**

Les résultats sont interprétés en présence de témoins positif et négatif.

Après centrifugation, la formation d'un précipité rouge signale la présence de l'Hb S.

- ✓ Sujet normale (A/A) : surnageant rouge et pas de culot.
- ✓ Forme homozygote (S/S): surnageant clair (Hb F) avec un culot rouge.
- ✓ Forme hétérozygote (S/A) : surnageant rose avec culot rouge.



**Figure 27: Test de solubilité d'ITANO**

A gauche : forme homozygote ; A droite : forme hétérozygote

**c- Électrophorèse à pH alcalin**

**Résultats**

L'Hb S migre à mi-chemin entre l'Hb A et A2.

D'autres Hb migrent au même niveau que l'Hb S : Hb D, Hb G, Hb Lepore.

**d- Iso-électro-focalisation**

**Résultats**

L'Hb S migre entre l'Hb F et A2.

**e- Électrophorèse à pH acide**

**Résultats**

L'Hb S migre à mi-chemin entre l'HbA et l'Hb A2, elle est bien séparée des Hb D et G.

**f- Dosage des fractions d'hémoglobine par méthodes chromatographiques**

\*Dosage de l'Hb par technique de micro chromatographie échangeuse d'ions.

\*Dosage de l'Hb par technique HPLC.

**g- Électrophorèse capillaire en veine liquide**

**h- Résultats de l'étude phénotypique**

Taux d'hémoglobine (%)		A	A2	F	S
Normes	Adulte	95	2-3,2	< 1	Absente
	NNé	10-20	0-0,5	80-90	Absente
Forme homozygote	Adulte	Absence totale	2-3,2	5-20	75-95
	NNé	Absence totale	< 0,5	80-90	5-10
Forme hétérozygote	Adulte	55-60	2-3,2	< 1	35-45
	NNé	5-10	< 0,5	80-90	5-10

**Tableau 10: Résultats de l'étude phénotypique chez le drépanocytaire**

**3-Biologie moléculaire PCR (Polymerase Chain Reaction)**

- Diagnostic d'une drépanocytose homozygote chez un sujet récemment transfusé et dont le phénotype n'a pas été établi antérieurement.

-Diagnostic prénatal, essentiel pour l'identification des couples porteurs d'anomalies de l'Hb qui risquent d'avoir des enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur.

-Rechercher le polymorphisme de populations par la détermination des haplotypes de restriction.

### 3.4 L'hémoglobine C

#### 1- Tests d'orientation

##### a- Hémogramme

	Forme A/C	Forme C/C
<b>FNS</b>	Hb Normal VGM : Normal	Présence d'une discrète anémie microcytaire. Hb : 10-13 g/dl VGM : 65-75 fl
<b>FSP</b>	Normale	Cellules cibles

**Tableau 11 : Données de l'hémogramme de la  $\alpha$ -thalassémie**

#### 2- Tests de confirmation:

L'HbC migre avec l'HbE lors de l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, mais s'en distingue légèrement par focalisation isoélectrique et très clairement par CLHP d'échange d'ions.

### 3.5 Autres hémoglobines

	Diagnostic biologique
<b>Hb E</b>	-Lors de l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, l'HbE migre comme les HbC et HbA <sub>2</sub> , -Elle peut être distinguée des autres Hb lentes par focalisation isoélectrique, électrophorèse capillaire ou bien par électrophorèse sur gel d'agar, où elle se comporte comme l'HbA.
<b>Hb O-Arab</b>	-Il comigre avec les HbC et E lors de l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, mais peut facilement en être différencié par électrophorèse sur gel d'agar, en focalisation isoélectrique ou en CLHP sur échangeur de cations.
<b>Hb D-Punjab</b>	-L'HbD-Punjab se distingue de l'HbS en focalisation isoélectrique ou en CLHP sur échangeur de cations. -Néanmoins, elle peut être confondue avec d'autres variantes et son identification formelle nécessite l'utilisation de techniques complémentaires.

**Tableau 12 : diagnostic biologique de l' Hb E et Hb O-Arab et Hb D-Punjab**

### 3.6 Quelques formes composites

Anomalie génétique	Expression clinique	Diagnostic biologique							
		Héмограмme	Frottis	Etude de l'Hb					
				Hb A (%)	Hb F (%)	Hb A2 (%)	Hb S (%)	Hb C (%)	Hb E (%)
Hétérozygotie A / S	Asymptomatique	Normal	Normal	60-65	<1	2,5-3,5	35-40	-	-
Homozygotie S / S	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 6-10 g/dL VGM : normal	Drépanocytes Cellules cibles Corps de Jolly Erythroblastes	0	5-20	2,5-3,5	80-95	-	-
Hétérozygotie composite S/C	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 10-12 g/dL VGM : 70-90 fL	Drépanocytes Cellules cibles	0	1-7	2,5-3,5	50	45	-
Hétérozygotie composite S / β thalassémie	Syndrome drépanocytaire majeur	Hb : 7-12 g/dL VGM : 60-95 fL	Anisocytose Poïkilocytose Drépanocytes Cellules cibles Corps de Jolly	0-25	5-15	variable	55-90	-	-
Hétérozygotie A / C	Asymptomatique	Normal (parfois discrète microcytose)	Normal	60-65	<1	2,5-3,5	-	35-40	-
Homozygotie C / C	Anémie hémolytique chronique modérée	Hb : 10-13 g/dL VGM : 65-75 fL	Cellules cibles Cristaux d'Hb C	0	<3	2,5-3,5	-	> 90	-
Hétérozygotie A / E	Asymptomatique	Normal (ou discrète microcytose)	Normal	70-75	<1	2,5-3,5	-	-	25-30
Homozygotie E / E	Anémie hémolytique modérée, bien supportée	Hb : 10-13 g/dL VGM : 65-75 fL	Cellules cibles	0	< 15	2,5-3,5	-	-	> 85
Hétérozygotie composite E / β thalassémie	Thalassémie intermédiaire	Hb : 7-12 g/dL VGM : 65-80 fL	Cellules cibles Anisocytose Poïkilocytose	0-25	5-15	variable	-	-	> 40

**Tableau 13 : quelques formes composites des hémoglobinopathies [35]**

## **IV. Traitements**

### **1. Les thalassémies**

Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe transfusion, chélation du fer et splénectomie.

#### **a- Transfusion sanguine**

La grande majorité des patients thalassémiques majeurs nécessite des transfusions mensuelles dès la première année de vie, mais certains patients, atteints de formes modérées, peuvent attendre quelques années. Le produit transfusé est du concentré érythrocytaire déleucocyté, phénotypé Rh-Kell [36].

Bien traités, les patients ont des activités normales. La croissance staturopondérale est normale jusqu'à l'adolescence, les anomalies morphologiques sont atténuées ou absentes. Ainsi, la transfusion sanguine a transformé le pronostic vital de la thalassémie majeure, et les enfants bien traités ne meurent plus de cette maladie. En revanche, la transfusion est responsable de complications multiples, responsables à leur tour de la morbidité et de la mortalité de l'affection, chez les adolescents et les adultes dont la qualité de vie reste souvent médiocre.

#### **b- Traitement de la surcharge en fer**

L'organisme ne dispose pas de moyens naturels d'évacuation de ce fer, qui se dépose d'abord dans le foie et la rate, puis dans les glandes endocrines et le cœur. La surcharge en fer est à l'origine des complications et de la mortalité qui menacent maintenant les thalassémiques après l'âge de 15 ans.

#### **Desféralt (déféroxamine)**

Le Desféralt reste en 2001 le traitement chélateur du fer de référence. Cette molécule est très mal absorbée par voie orale, et doit être administrée par voie parentérale[37].

#### **Chélateur oral : Ferriproxt (défériprone : 1,2 diméthyl-3- hydroxyridin-4-one : L1)**

#### **c- La splénectomie**

Le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant dans la thalassémie majeure [38]. Il apparaît en général entre 6 et 8 ans, parfois plus tardivement chez des patients soumis d'emblée à des apports transfusionnels élevés [36].

La splénectomie totale est préconisée. La vaccination antipneumococcique et la mise sous pénicilline V (Oracillinet) sont nécessaires. Le risque thromboembolique est majoré chez les patients splénectomisés.

#### **d- Supplémentation en acide folique**

Elle est systématique (5 mg/j) et indéfiniment poursuivie.



Ce traitement a transformé l'espérance de vie des patients thalassémiques, et a permis à près de 90 % des malades nés depuis 1975 de dépasser l'âge de 20 ans [39]. La lourdeur du traitement chélateur altère toutefois la qualité de vie, et fait discuter l'indication d'une greffe de moelle chez les enfants et les adolescents qui disposent d'un donneur intrafamilial human leucocyte antigen (HLA)-compatible. Plus tard, les résultats de la greffe sont moins bons, et le traitement conventionnel est presque toujours préférable.

## 2. La drépanocytose

Les traitements utilisés dans la drépanocytose ont pour la plupart une action symptomatique. Seuls deux traitements ayant une action de fond sont actuellement disponibles : la transfusion et l'hydroxyurée.

**a- La transfusion** : apporte des globules rouges contenant de hémoglobine A. Elle est utilisée dans le traitement d'urgence de certaines complications graves, ou en prophylaxie sous forme de programmes transfusionnels [40].

**b- L'hydroxyurée (HU)**: est une chimiothérapie. En effet, si certaines molécules interférant avec le processus de polymérisation de l'hémoglobine S représentent un espoir, le seul traitement actuel de ce type ayant fait la preuve de son efficacité et couramment prescrit depuis 1995 est l'HU [41], qui améliore l'espérance de vie, diminue la fréquence des CVO et des hospitalisations.

Chez l'adulte drépanocytaire, contrairement à l'enfant, il n'y a pas d'indication clairement établie à la greffe médullaire allogénique, en raison notamment de l'augmentation du risque de mortalité toxique avec l'âge, et du risque de poursuite de l'évolutivité des atteintes organiques malgré cette procédure [42].

## V. Conseil génétique

Le médecin peut être amené à donner une information génétique dans trois situations différentes, qui correspondent à des problématiques différentes : le dépistage des porteurs sains, le diagnostic prénatal, le dépistage néonatal.

### a- Dépistage des porteurs sains

Le dépistage des porteurs sains repose sur l'initiative de chaque médecin, en fonction de l'origine ethnique et des histoires familiales et personnelles de tout sujet à risque. La réalisation d'une numération avec détermination des réticulocytes et d'une électrophorèse de l'hémoglobine



permettent d'évaluer ce risque. Si le propositus est une femme enceinte et que le conjoint ne peut être étudié, seul le diagnostic prénatal permettrait d'établir le diagnostic chez l'enfant attendu.

**b- Diagnostic prénatal**

Il est proposé à tous les couples se trouvant dans la situation où un risque existe de donner naissance à un enfant porteur d'une hémoglobinopathie, c'est-à-dire essentiellement une drépanocytose homozygote ou hétérozygote composite S / $\beta^0$  thal, qui restent, malgré les progrès thérapeutiques, des maladies graves et pénibles.

Le principe de l'information génétique qui précède le diagnostic prénatal repose sur l'explication claire du risque au couple, afin qu'il puisse exprimer son souhait librement en respectant ses convictions morales, philosophiques et religieuses. Il est surtout fondamental d'expliquer les conséquences éventuelles de la maladie chez l'enfant à naître, en tenant compte de la difficulté posée par la variabilité et l'imprévisibilité de l'expression phénotypique [43].

Il faut qu'il soit clair que le diagnostic prénatal, parce qu'il fait courir un risque faible de complication, n'est proposé qu'aux couples qui souhaiteraient une interruption médicale de grossesse.

Les techniques utilisées sont la biopsie de trophoblaste, réalisables à 10-12 semaines d'aménorrhée, et l'amniocentèse, à 15 semaines d'aménorrhée. Les prélèvements recueillis sont ensuite analysés par biologie moléculaire [44].

**c- Dépistage néonatal**

Il faut établir un programme de dépistage néonatal de la drépanocytose chez les nouveau-nés dont les parents font partie d'un groupe à risque, son but est de permettre la mise en place précoce d'une prise en charge adaptée comportant notamment une prophylaxie antipneumococcique chez les enfants malades.

# Etude Pratique

## **I. Objectifs**

### **Objectif principal**

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

### **Objectif secondaire**

L'établissement de l'arbre généalogique et conseil génétique chez des familles présentant une hémoglobinopathie.

## **II. Protocole de l'étude**

### **II.1 Type, lieu et durée de l'étude**

L'étude que nous avons menée est une étude transversale prospective, réalisée dans le service d'hémodiagnostic et banque de sang du CHU Tlemcen.

La durée de la période est de 4 mois allant du 09/2016 au 12/2016.

### **II.2 Recrutement des patients**

#### **1. Critères d'inclusion**

Deux types de recrutements ont été effectués :

Par le biais du service d'hémodiagnostic et banque de sang à partir des résultats de l'hémoграмme, les critères d'orientation sont:

- Un taux d'hémoglobine normal ou diminué.
- Un nombre de globules rouges élevé.
- Le volume globulaire moyen bas.

Des demandes d'électrophorèse provenant des autres services hospitaliers du CHU Tlemcen.

#### **2. Critères d'exclusion**

Patients en cours de traitement par le fer par voie orale.

Patients transfusés dans moins de trois mois.

### **II.3 Recueil des données**

Le recueil des données a été fait sur un questionnaire d'hémoglobinopathies préétabli, de manière active en interrogeant les patients ou leurs parents.

L'interrogatoire commence par le recueil des informations personnelles : nom, prénom, âge, adresse, antécédents personnels et familiaux.

Les questions posées avaient pour but de préciser l'histoire de la maladie, les circonstances de découvertes, la notion de consanguinité, les signes d'anémie hémolytique, ictère, splénomégalie et éventuellement chercher une notion transfusionnelle et de prise médicamenteuse.

Le recueil a concerné uniquement les demandes provenant des services hospitaliers.

### **II.4 Méthodes**

#### **1. Prélèvement**

L'échantillon biologique est représenté par une quantité de 5 ml de sang total prélevée aseptiquement par ponction au niveau du pli du coude et recueilli dans un tube stérile contenant de l'EDTA en respectant le rapport anticoagulant / sang (1/9).

Ce prélèvement servira à :

- La réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) complétée par un frottis sanguin.
- L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur acétate de cellulose. (sur du sang frais ou conservé à +4°C dans un délai maximal de 7 jours).
- Dosage de l'hémoglobine A<sub>2</sub> par chromatographie échangeuse d'ions.

#### **2. Hémogramme**

L'hémogramme est un examen de routine permettant d'obtenir rapidement un ensemble de données quantitatives (paramètres érythrocytaires, nombre des globules blancs et des plaquettes), incluant également la formule leucocytaire et la numération des réticulocytes à la demande.

L'automate utilisé dans le laboratoire est l'ADVIA 2120i.

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

	<b>Taux des GR (10<sup>6</sup> /mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Hématocrite HT (%)</b>	<b>Taux d'HB (g/dl)</b>
<b>Hommes</b>	4.5 à 5.9	40 -50	13 à 18
<b>Femmes</b>	4.0 à 5.5	37 -43	12 à 16
<b>Enfants</b>	5.0 à 6.0	38 - 44	12 à 16
<b>nouveaux nés</b>	5.0 à 6.0	50 – 58	14 à 20

**Tableau 14 : Normalité des GR, HT et HB en fonction de l'âge et du sexe**

Le VGM compris entre 80-100 fl traduit une normocytose

Un VGM>100fl témoigne d'une macrocytose, à l'inverse un VGM bas témoigne d'une microcytose.

Le TGMH compris entre 27-32 pg traduit une normochromie. Une TGMH basse < 27pg témoigne d'une hypochromie.

### **3. Frottis du sang périphérique : FSP**

Il repose sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin, après étalement d'une goutte de sang sur lame puis coloration au May Grunwald et Giemsa (MGG). Il permet de :

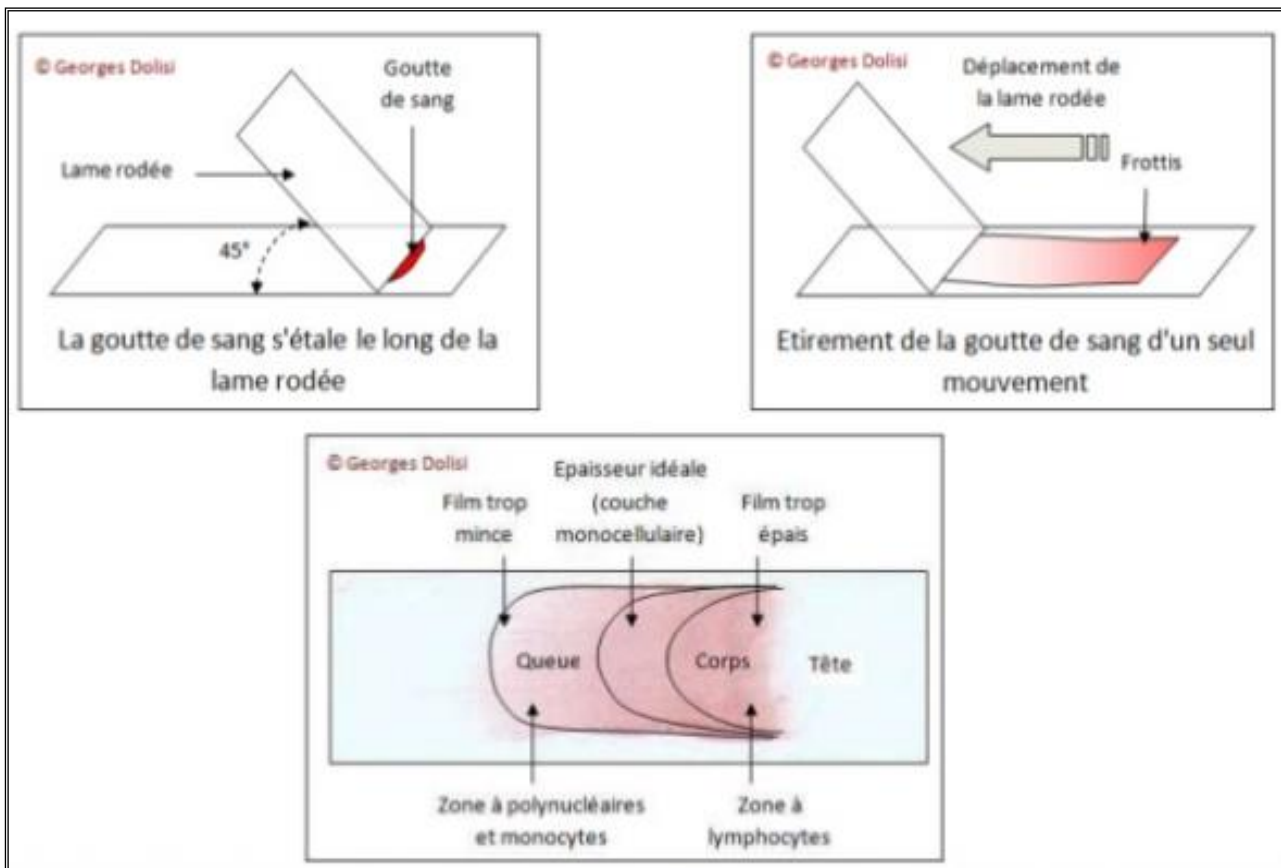
- ✗ Faire un équilibre leucocytaire.
- ✗ Faire une étude qualitative de la lignée érythrocytaire : taille, forme et coloration, ainsi que les autres lignées, dans notre étude nous nous sommes limités uniquement à la lignée érythrocytaire.

#### **Confection d'un frottis:**

L'étalement est réalisé à partir de sang frais (prélèvement de moins de 3 heures) prélevé sur éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA).

- Homogénéiser le prélèvement de sang par des mouvements de retournement.
- Prélever à l'aide d'un embout propre adapté à une pipette automatique 1 goutte de sang.
- La déposer sur une lame en verre dégraissée et identifiée à 1 cm environ du bord lame.
- La goutte de sang se répartit régulièrement par capillarité en une couche mince uniforme le long du bord de la lame rodée.

- La faire glisser jusqu'au bout, d'un mouvement rapide et régulier en maintenant un angle de 45°. Un bon frottis doit être contenu entièrement sur la lame, bords et franges compris.
- Si le frottis est jugé correct, le sécher immédiatement en l'agitant par des mouvements d'éventails vifs. Le temps de séchage minimum est de 5 minutes.
- Identifier enfin le frottis.



**Figure 28 : Etapes de la confection d'un frottis**

Il faut avoir un FSP de bonne densité, pas très épais, ne dépassant pas le bord, occupant la moitié voir les  $\frac{3}{4}$  de la lame.

**Coloration:**

La coloration a été effectuée selon deux modes selon la disponibilité des réactifs.

1- Coloration manuelle :

- Couvrir le frottis avec 1 ml de solution de May-Grünwald pure pendant 3 minutes.
- Rincer la lame puis l'égoutter afin d'éliminer l'excès de colorant.
- Couvrir le frottis avec la solution de Giemsa diluée dans de l'eau distillée au 1/10 pendant 15 à 20 minutes.
- Rincer correctement à l'eau de robinet ou l'eau tamponnée (pH=7).
- Laisser la lame sécher à l'air.

2- Coloration automatisée :

Hema-Tek 2000 Slide Stainer-Bayer : est conçu pour produire des lames colorées de qualité constante dans un processus continu. Ceci est réalisé en ayant une durée de temps déterminée pour chacune des trois phases de coloration, tampon, et rinçage, ainsi que d'un rapport prédéterminé de volumes colorant/tampon dans la phase tampon.

**Lecture**

L'examen d'un frottis doit toujours débiter par le faible grossissement (x10) qui permet d'analyser les régions d'étalement optimal et la densité cellulaire.

L'analyse plus fine des cellules sanguines est effectuée avec l'objectif à immersion et au fort grossissement (x 100).

**4. Taux de réticulocytes :**

La coloration au bleu de crésyl fait apparaître les réticulocytes qui sont des globules rouges jeunes contenant encore quelques granules ou filaments d'ARN. Facilement différenciables ces éléments seront colorés en bleu foncé. Cet examen est indiqué dans le cadre de l'exploration d'une anémie. Il permet d'apprécier le caractère régénératif ou arégénératif d'une moelle osseuse.

**Mode opératoire:**

- Mélanger dans un tube à hémolyse 1 volume de sang et un volume de réactif le bleu de crésyl (conservé à température du laboratoire). En cas d'anémie sévère et si nécessaire, lorsque les globules rouges sont très diminués, on peut mettre 2 volumes de sang pour un volume de réactif.
- Placer à 37° dans un bain- marie pendant 15 à 20 minutes, sans surchauffer.
- Réaliser des frottis très minces, laisser sécher à l'air libre en agitant pendant quelques minutes puis identifier les lames.
- Puis lecture et comptage sous microscope.

Le taux des réticulocytes permettent d'estimer le degré de régénération d'une anémie :

**Normes: 20-80 G/L.**

- > 120 G/L : régénérative.
- < 120 G/L : arégénérative.



**5. Electrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur acétate de cellulose:**

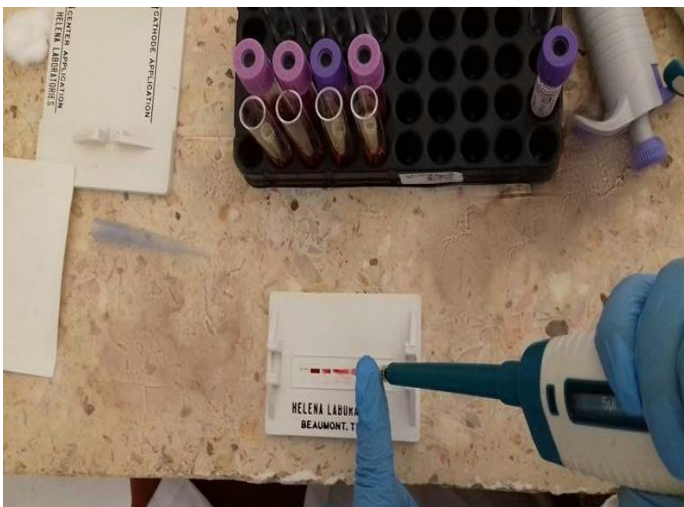
a-Préparation des échantillons:

- Préparation des hémolysats : 1 volume de sang total est ajouté à 3 volumes de réactif hémolysant.
- Bien mélanger et laisser reposer 5 minutes.



**Figure 29 : Préparation de l'hémolysât (photo originale)**

- Déposer 5  $\mu$ L d'hémolysât du patient préparé dans les puits des masques échantillons à l'aide d'une micropipette. Déposer en parallèle 5 $\mu$ L du témoin.

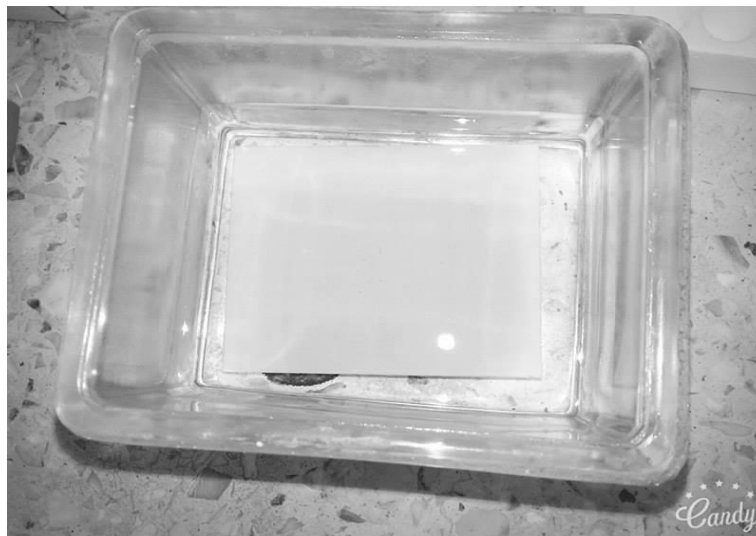


**Figure 30 : Dépôt du témoin et des hémolysats (photos originales)**

b-Entre temps préparer les plaques de migration d'acétate de cellulose comme suite

- Dissoudre un sachet de tampon Supre-heme dans 980ml d'eau distillée.
- Identifier correctement le nombre nécessaire de plaques Titan III-H en écrivant sur le coté dur et brillant avec un marqueur Helena.
- Tremper le nombre nécessaire de plaques dans le tampon pendant 5 minutes.
- Les plaques doivent être trempées en les plongeant lentement et uniformément dans le tampon.

Il faut noter qu'une plaque d'acétate de cellulose peut contenir jusqu'à 7 patients et le témoin.



**Figure 31: Préparation de la plaque d'acétate de cellulose (photo originale)**

c-Préparation de la chambre d'électrophorèse :

- Verser environ 100 ml de tampon Supre-Heme dans chacun des compartiments extérieurs de la chambre.
- Humidifier deux ponts papier jetables dans le tampon et en déposer un sur chaque pont du support, en veillant à ce qu'ils soient bien en contact avec le tampon et qu'aucune bulle d'air ne reste dessous.
- Couvrir la chambre pour éviter que le tampon ne s'évapore.



**Figure 32: Préparation de la chambre de migration (photo originale)**

d-Dépôt des échantillons :

- Amorcer l'applicateur en abaissant les embouts dans les puits échantillons 3 ou 4 fois.
- Déposer cette charge sur un papier buvard. Ne pas charger à nouveau l'applicateur et passer à l'étape suivante, enlever la plaque Titan III du tampon et la sécher entre 2 papiers buvards.
- Placer la plaque sur l'embase d'alignement, acétate de cellulose vers le haut, en faisant correspondre le bas de la plaque avec la ligne de séparation noire par dépôt cathode.
- Déposer l'échantillon sur la plaque en abaissant les embouts de l'applicateur dans le puits échantillon 3 ou 4 fois puis transférer l'applicateur sur l'embase d'alignement. Appuyer sur le bouton et le maintenir appuyé pendant 5 secondes.



**Figure 33: Dépôt des hémolysats sur la plaque d'acétate de cellulose (photos originales)**

e- Migration :

- Placer la plaque dans la chambre, acétate de cellulose vers le bas. Placer un poids sur la plaque de façon à assurer un bon contact avec les ponts papier.
- Faire migrer 20 minutes à 350 volts.



**Figure 34: Migration de l'hémoglobine de la cathode vers l'anode (photos originales)**

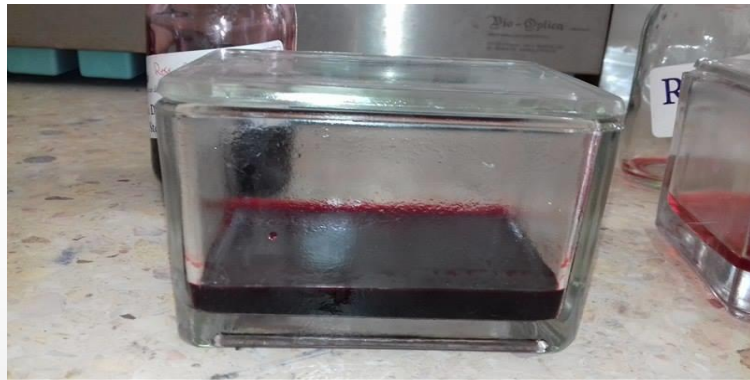
-Après migration : enlever la plaque de la chambre.

f-Coloration :

L'étape de la coloration comporte une série d'étapes de coloration/décoloration.

- Colorer avec du rouge Ponceau S pendant 5 minutes.
- Décolorer dans 2 bains successifs d'acide acétique à 5% de 2 minutes chacun.
- Déshydrater les plaques dans 2 bains successifs de méthanol absolu de 2 minutes chacun.





1- Coloration par le Ponceau S.



2- Décoloration dans 2 bains successifs d'acide acétique à 5%.

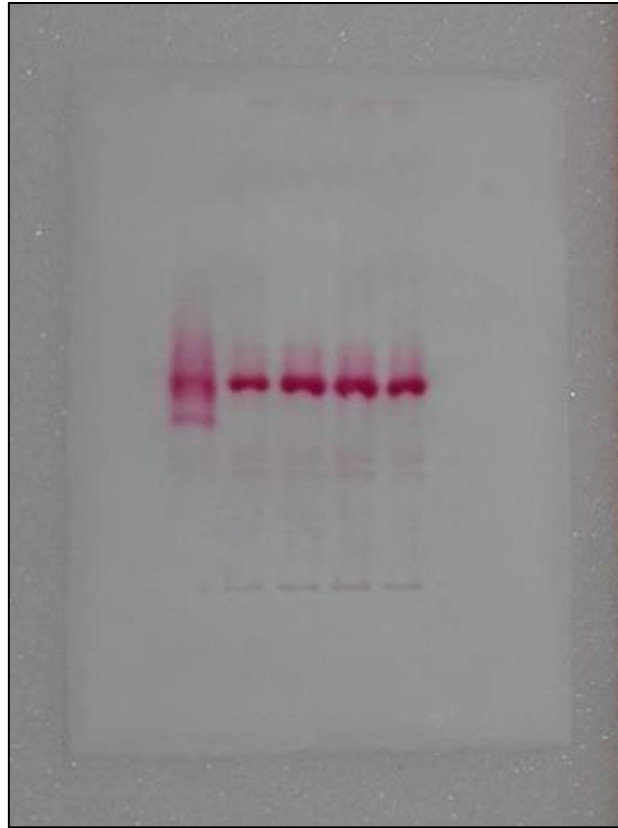


3- Déshydratation des plaques dans le méthanol absolu.

**Figure 35 : Etapes de coloration/décoloration des plaques d'électrophorèse (photos originales)**

### **Evaluation qualitative**

Une lecture visuelle des plaques permet de déterminer si des bandes d'hémoglobines anormales sont présentes ou non. Les hémogrammes Helena utilisés servent de marqueurs de position pour l'identification des bandes.



**Figure 36 : Plaque d'électrophorèse après coloration et séchage (photo originale)**

### **Interprétation des résultats**

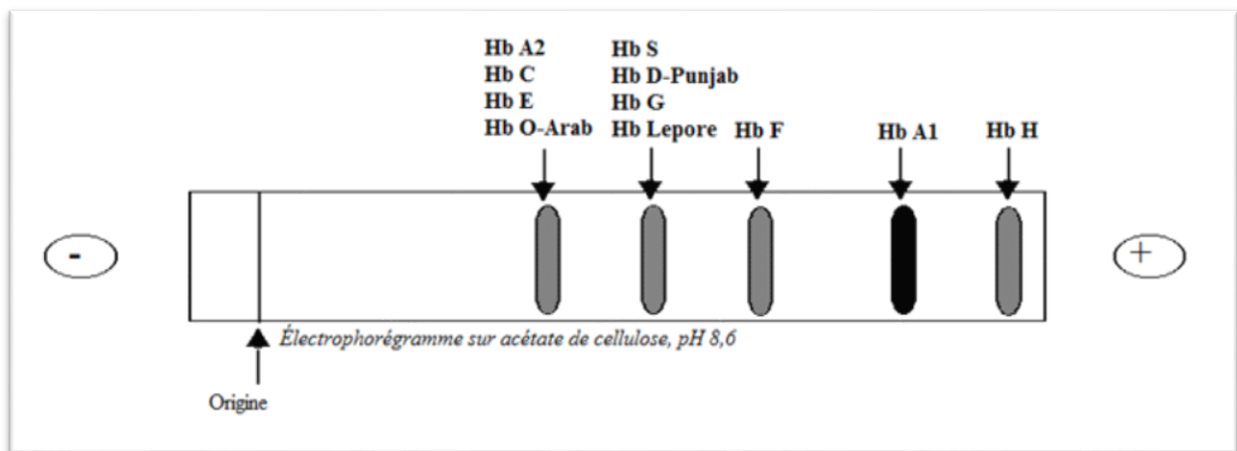
Divers hémoglobines pathologiques peuvent être dépistées sur acétate de cellulose. Il s'agit principalement de l'hémoglobine S qui migre à mi-distance entre l'Hb A<sub>1</sub> et l'Hb A<sub>2</sub>. D'autres Hb anormales peuvent prendre la même position de migration. Il s'agit essentiellement de l'Hb D, l'Hb G, et l'Hb Lepore.

L'hémoglobine C migre à la même position que l'Hb A<sub>2</sub> mais avec une bande de migration plus intense.

D'autres hémoglobines pathologiques peuvent prendre cette même position de migration comme l'Hb E, Hb O Arab ou autres.

Des formes composites S-C ou C-β thalassémie ou thalasso-drépanocytose peuvent exister.

Les formes homozygotes se distinguent par l'absence de l'Hb A par rapport aux formes hétérozygotes.



**Figure 37 : Profil électrophorétique de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin**

#### **6. Dosage chromatographique de l'hémoglobine A2 sur colonne échangeuse d'anions:**

##### **Matériels et réactifs :**

- Coffret Helena : Beta-Thal Quik Column : pour dosage de l'hémoglobine A2.
- Kit d'équipement pour colonne Quick.
- Spectrophotomètre.

##### a- Préparation de l'hémolysât :

- Introduire 50 µl de sang total, prélevé sur EDTA dans une éprouvette en verre.
- Ajouter 250 µl de réactif-C hémolysant.
- Agiter vigoureusement et laisser reposer 5 minutes afin que l'hémolyse soit totale.

##### b- Préparation de la fraction totale :

- Introduire 100µl d'hémolysât dans le grand tube de récupération.
- Compléter le tube jusqu'à la ligne avec l'eau distillée.
- Volume total = 15ml.

##### c- Préparation des colonnes :

- Retourner plusieurs fois la colonne afin d'enlever la résine qui adhère au capuchon supérieur ensuite enlever le.

- Tenir la colonne au dessus d'un bécher puis enlever le capuchon inférieur de façon à éluer le tampon.
- Dès que La résine se tasse ; aspirer le surnageant et le jeter (il est nécessaire d'éliminer tout le tampon de la colonne sans perturber la résine).
- Déposer lentement et avec précautions 100µl d'hémolysât de l'échantillon dans la colonne ; éviter la formation de bulles et l'écoulement sur la paroi.
- Laisser la résine absorber complètement l'échantillon. L'hémolysât a un aspect brillant lorsqu'il est vu du dessus ; une fois l'absorption terminée la partie supérieure de la résine aura un aspect mat et terne.



**Figure 38: Colonne échangeuse de cations pour la chromatographie de l'hémoglobine A2  
(Photo originale)**



d- Elution de l'Hb A<sub>2</sub>

- Lorsque la résine a absorbé l'hémolysât; placer la colonne sur une tube de récupération.
- Pipeter 2.5 ml de la phase mobile HbA<sub>2</sub> dans la colonne ; la phase mobile restant au dessus de la colonne doit être transparente (si la phase mobile contient de l'Hb, jeter et recommencer l'analyse).
- Laisser toute la phase mobile traverser la colonne de sorte qu'elle soit récupérée dans le petit tube de récupération (environ 20min).



**Figure 39 : Elution de l'hémoglobine A<sub>2</sub> (Photo originale)**

- Compléter le petit tube avec de l'eau distillée jusqu'à la ligne. Volume total = 3 ml.
- Détermination du pourcentage de l'HbA<sub>2</sub> par spectrophotomètre
- Inverser les tubes plusieurs fois afin d'assurer un mélange parfait.
  - Régler la longueur d'onde à 415 nm.
  - Mettre à zéro l'instrument avec de l'eau distillée.
- Lire et relever l'absorbance (DO) de chaque éluât et de chaque fraction totale.

L'hémoglobine A<sub>2</sub> est calculée selon la formule suivante:

$$A_2 = \frac{\text{DO Hb A}_2 * 100}{\text{DO Hbt} * 5}$$

**DO Hb A<sub>2</sub>** : l'absorbance de l'éluât.

**DO Hbt** : l'absorbance de la fraction totale.

### **Interprétation des résultats**

Les valeurs normales d'HbA<sub>2</sub> sont comprises entre 1,5-3,5%.

L'interprétation des résultats des dosages de l'hbA<sub>2</sub> doit être réalisée conjointement avec les antécédents du patient, le taux d'Hb total ainsi que d'autres données biologiques et cliniques.

Un taux d'HbA<sub>2</sub> entre 3,5%-8% est en faveur d'un trait β thalassémique.

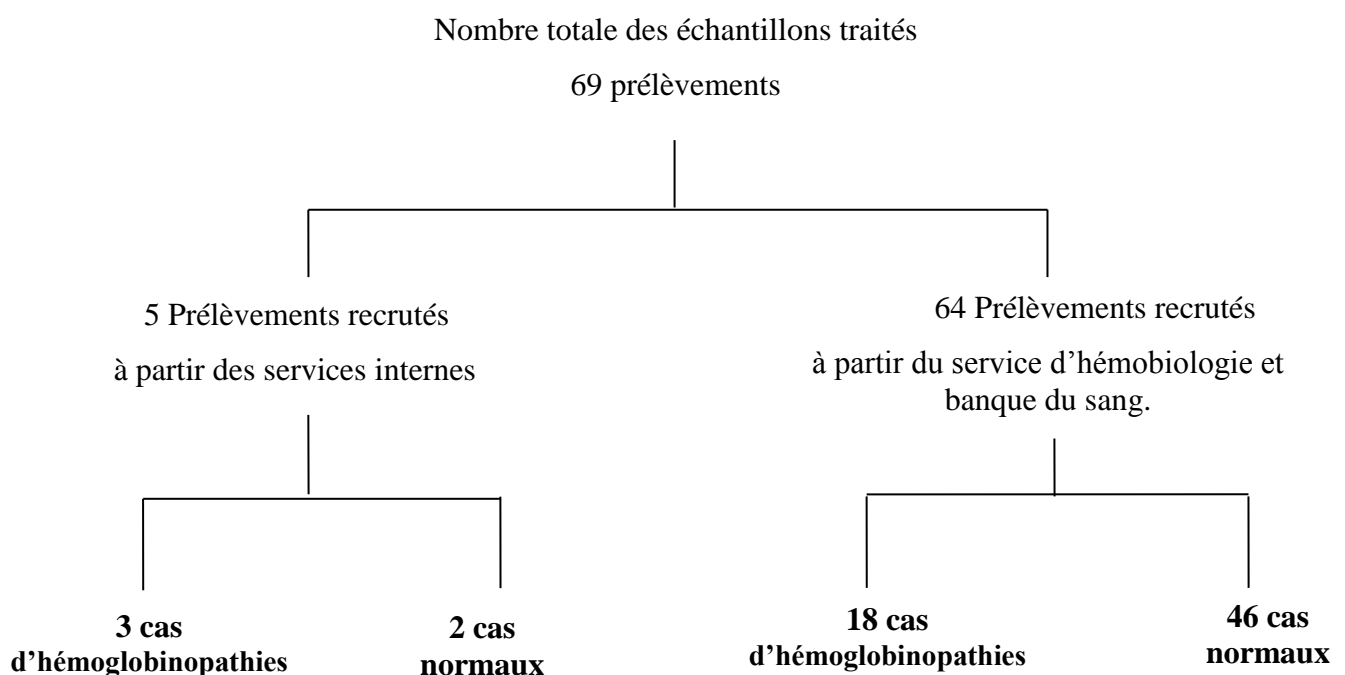
Un taux d'HbA<sub>2</sub> <1,5% est en faveur d'une carence martiale sévère ou d'une α thalassémie.

Un taux d'HbA<sub>2</sub> >8% est en faveur d'autres variants Hb C, et HbE.

## II. Résultats

Durant notre période d'étude, nous avons travaillé sur 69 échantillons. Parmi ces derniers, cinq nous sont parvenus par le biais des services de pédiatrie et de la pneumo-phtisiologie, dans le cadre de l'exploration diagnostique d'une anémie microcytaire et la majorité des prélèvements (64 prélèvements) ont été explorés suite à la découverte fortuite à l'hémogramme d'une pseudo polyglobulie microcytaire.

Notre population porteuse d'hémoglobinopathies est âgée entre 7 et 69ans. Elle est diagnostiquée par service d'hémodiagnostic et banque de sang du CHU Tlemcen.



Environ le tiers de notre échantillonnage, soit 21prélèvements attestent d'une hémoglobinopathie, ce qui représente 30.43% des cas.

## I.1 Répartition de la population générale :

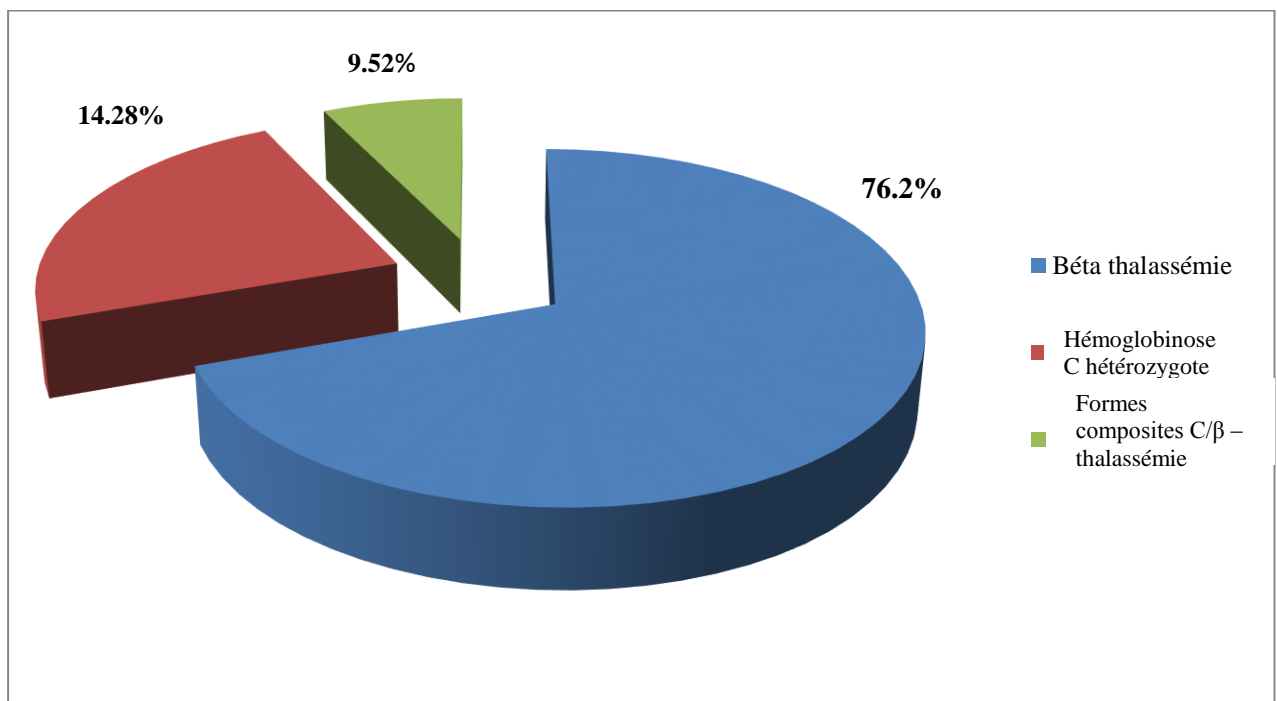
### Répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathie :

Parmi les 21 patients porteurs d'hémoglobinopathies et recensés au cours de cette étude, 16 d'entre-eux ont une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote, soit 76,2% des cas. Le reste présente une hémoglobinosose C hétérozygote isolée (3 cas) ou associée sous forme composite C/ $\beta$  thalassémie (2 cas).

La fréquence de l'ensemble des hémoglobinopathies est représentée dans le tableau suivant :

	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Béta thalassémie</b>	16	76,2%
<b>Hémoglobinosose C hétérozygotes</b>	3	14.28%
<b>Formes composites C/<math>\beta</math> – thalassémie</b>	2	9.52%
<b>Total</b>	21	100,0%

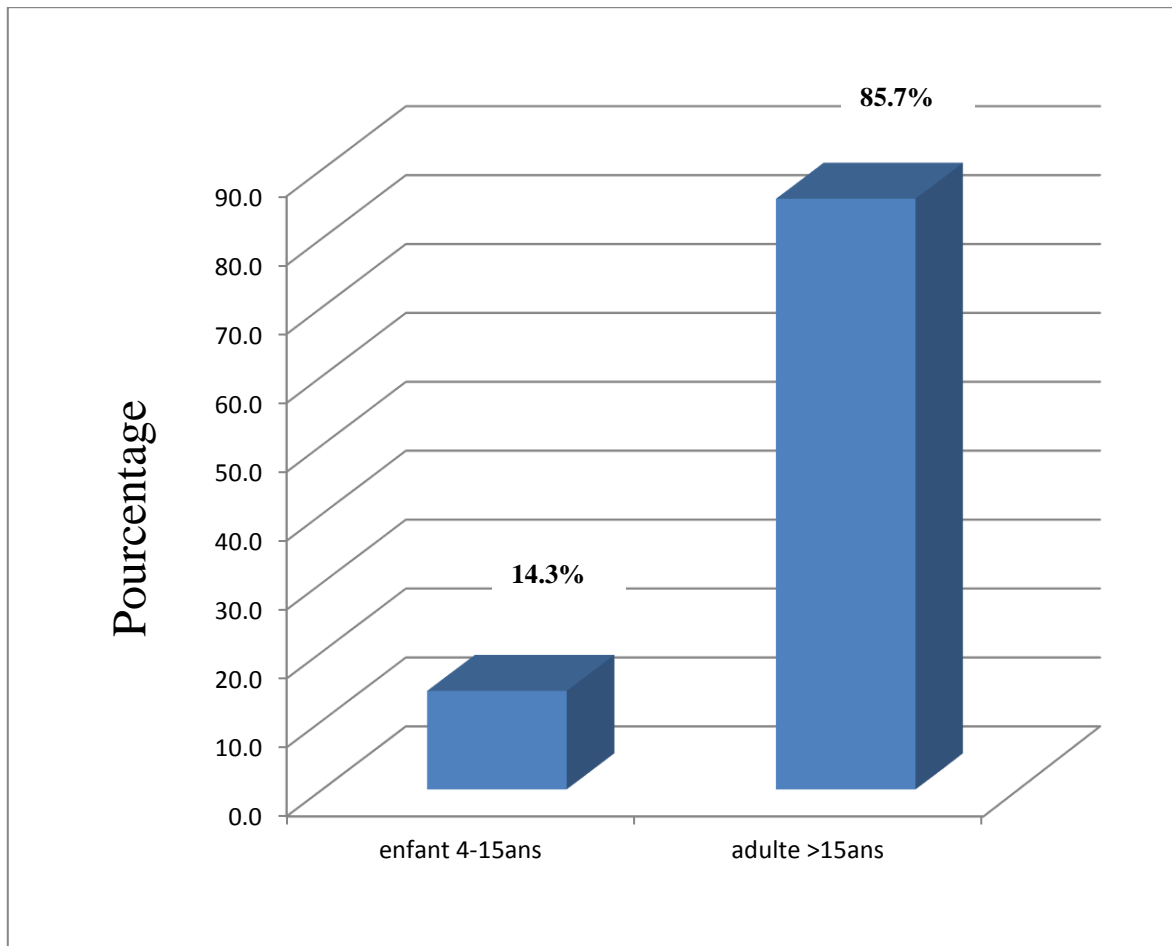
**Tableau 15: Répartition de la population selon les différents types d'hémoglobinopathies**



**Figure 40 : Répartition de la population selon les différents types d'hémoglobinopathies**

## II.2 Résultats épidémiologiques

### II.2.1 Répartition de la population selon l'âge

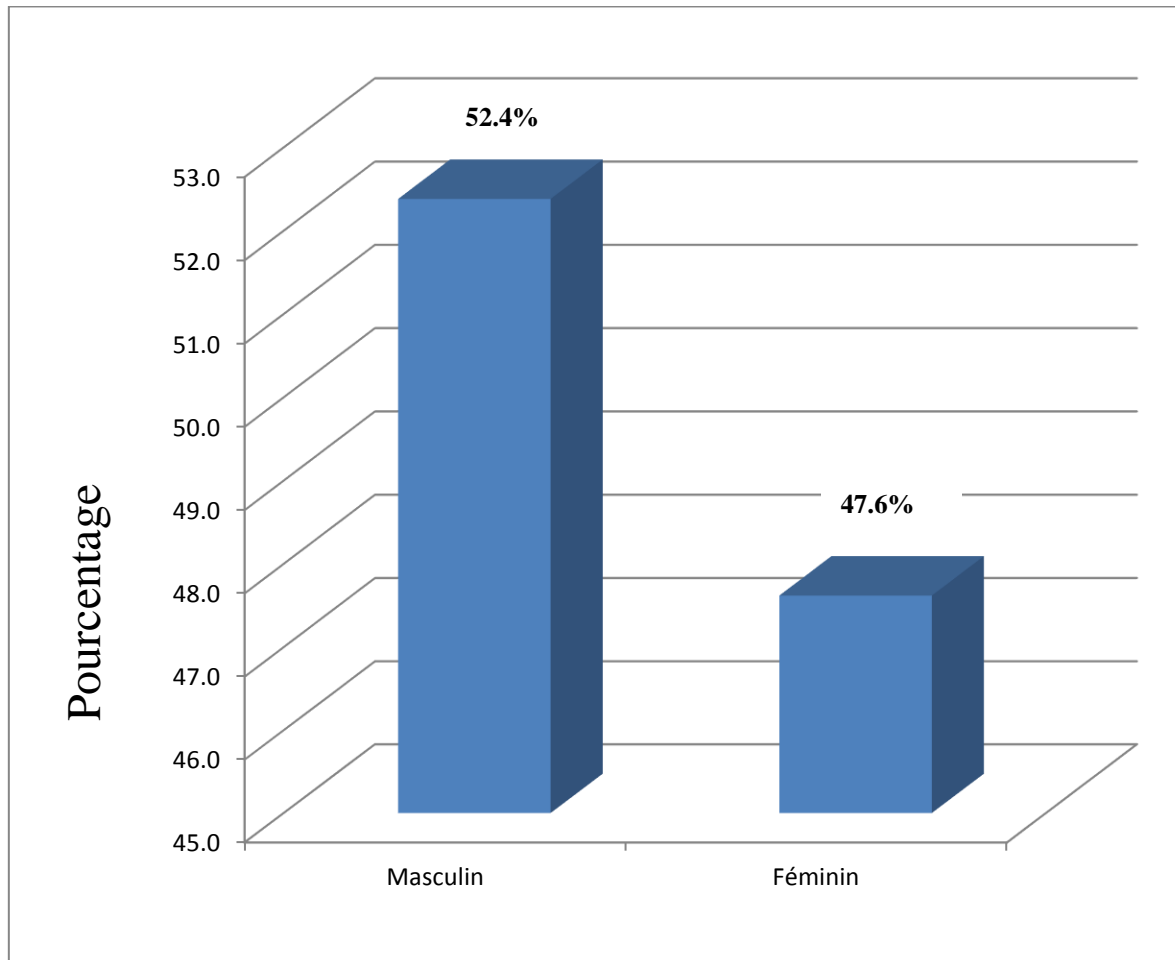


**Figure 41 : Répartition de la population en fonction d'âge**

Parmi les 21 porteurs d'hémoglobinopathies qui ont été recensés au cours de cette étude, nous comptons pour la plupart des adultes avec un taux de 85.7% vs 14.3 % d'enfants.

La moyenne d'âge de notre série est de 35.45 ans, avec des extrêmes de 7 à 69 ans.

## II.2.2 Répartition de la population selon le sexe



**Figure 42 : Répartition de la population selon le sexe**

Selon les résultats, nous constatons une discrète prédominance masculine (52.4 % hommes) avec un sex-ratio de 1.10.

### **II.2.3 Répartition de la population par région**

Nous avons pu connaître les régions d'habitation des porteurs d'hémoglobinopathies pour 14 d'entre-eux seulement. Ils provenaient en majorité de la Wilaya de Tlemcen et certains de la commune de Sebra.

<b>Région</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Tlemcen</b>	<b>9</b>	<b>64.28%</b>
<b>Sebra</b>	<b>5</b>	<b>35.71%</b>
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>

**Tableau 16 : Répartition de la population par région**

## II.3 Répartition selon les données biologiques :

### II.3.1 La $\beta$ -Thalassémie hétérozygote:

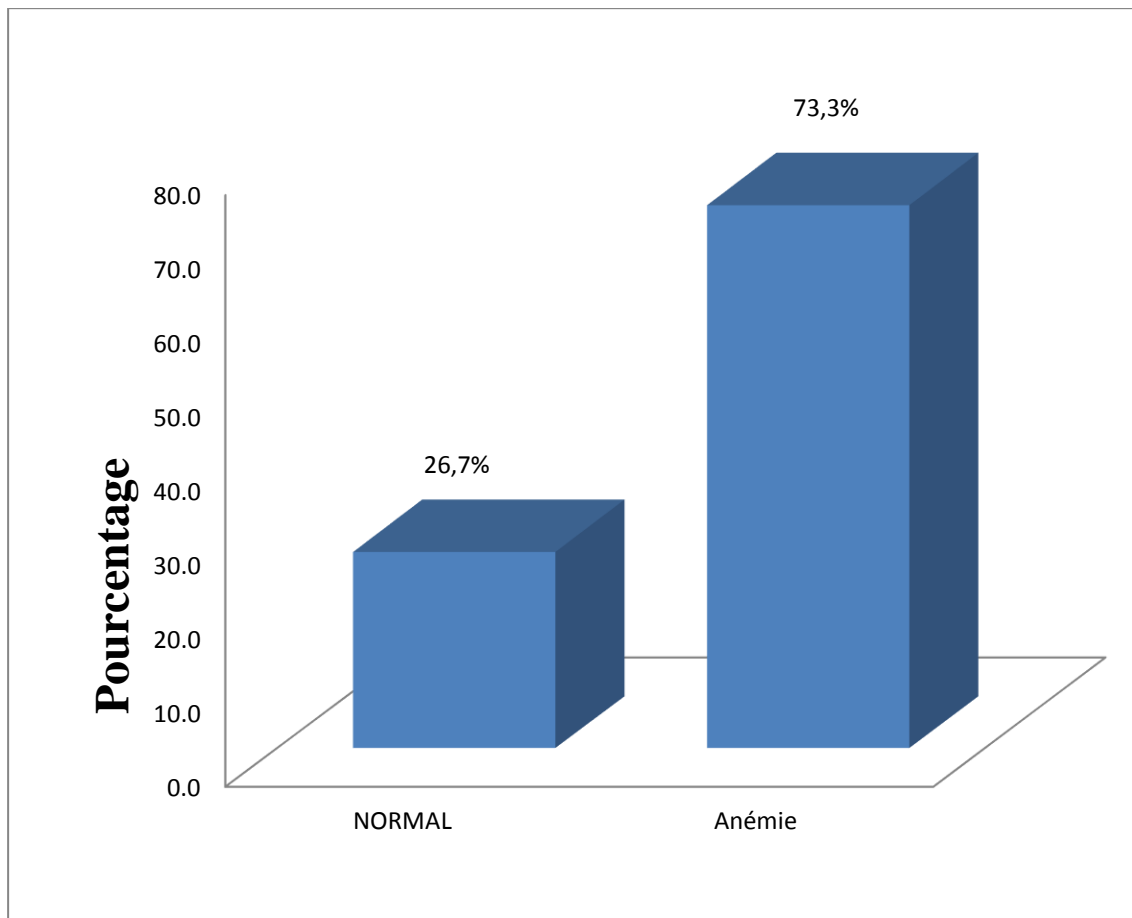
Dans les cas de béta-thalassémie hétérozygotes on trouve les résultats suivants :

	Sexe	Age	GR T/L	Hb g/dL	VGM fL	TGMH Pg	TR G/L	Frottis	Profil électrophorétique	Dosage HbA2	Ferritine ng/mL
1	F	47ans	5.30	11.2	67.7	21.1	68.6	Microcytose, hypochromie Présence de cellules cibles	Bande moyenne position A2 Bande intense position A	7.78	77.5
2	M		4.19	10	81.5	20.7	10.6	Anisocytose ,hypochromie et présence de cellules cibles	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	4.68	
3	M		4.89	11.2	69.9	22.8		Microcytose hypochromie	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A		
4	F		5.05	12.3	73.4	24.4		Microcytose Hypochromie	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A		
5	M	54ans	6.34	11.5	60.3	18.3		Microcytose, hypochromie Présence de cellules cibles	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	5	
6	F	7ans	5.84	9.7	55.6	16.6	110.9	Microcytose, hypochromie Présence de quelque dacryocytes	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	6.98	
7	F		5.6	11.1	64	19.8	75.3	Microcytose, Hypochromie Présence de cellules cibles	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	7.83	
8	M	26ans							Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	5,17	
9	M	44ans	7.29	12.4	69	19.5	127		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A		
10	M	28ans	5.31	10.3	63	19.3	112.5		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	5,78	
11	F	27ans	5	10.6	67.7	21.3	105.2		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	4.95	
12	M	15ans	5.49	11.4	64.2	20.7	59.6	Microcytose, hypochromie	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	6.53	
13	M	41ans	5.21	16	86.2	30.7	67.2	Anisocytose	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	4.96	59.53
14	M	42ans	6,54	11,3	61,7		110		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	3,7	155
15	F	38ans	6,7	12,2	59		98		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	4,1	62
16	F	65ans	6,3	14	62		101		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	4,7	177

**Tableau 17 : Résultats récapitulatif des résultats biologiques au cours de la  $\beta$  thalassémie**



### 1. Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine



**Figure 43 : Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine**

	Enfant de 7à 10ans	Homme	Femme
Hb (g/dl)	12-14.5	13-17	11.5-15

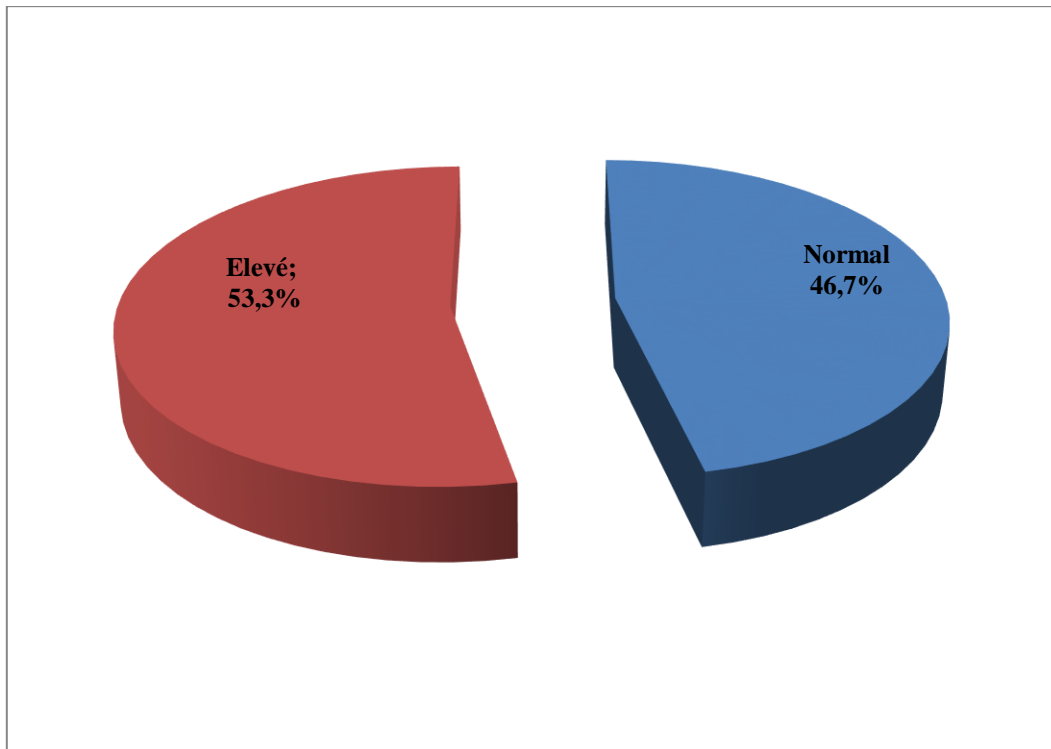
**Tableau 18 : Normalités de l'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe**

Le taux moyen de l'hémoglobine de notre échantillonnage est de 11.68g/dl, avec des limites entre 9.7g/dl à 16g/dl

Sur les 16 patients  $\beta$ - thalassémiques hétérozygotes, nous comptons que 73.7% présentaient un syndrome anémique alors que le reste (26.7%) avait un taux d'hémoglobine dans les normes.

Les sujets anémiques avaient une anémie modérée, leur hémoglobine est comprise entre 9.7 et 11 g/dl.

**2. Répartition des cas selon le nombre des globules rouges**



**Figure 44 : Répartition des cas selon le nombre des globules rouges**

	Enfant de 7à 10ans	Homme	Femme
GR (T/L)	4-5.4	4.5-5.5	4-5

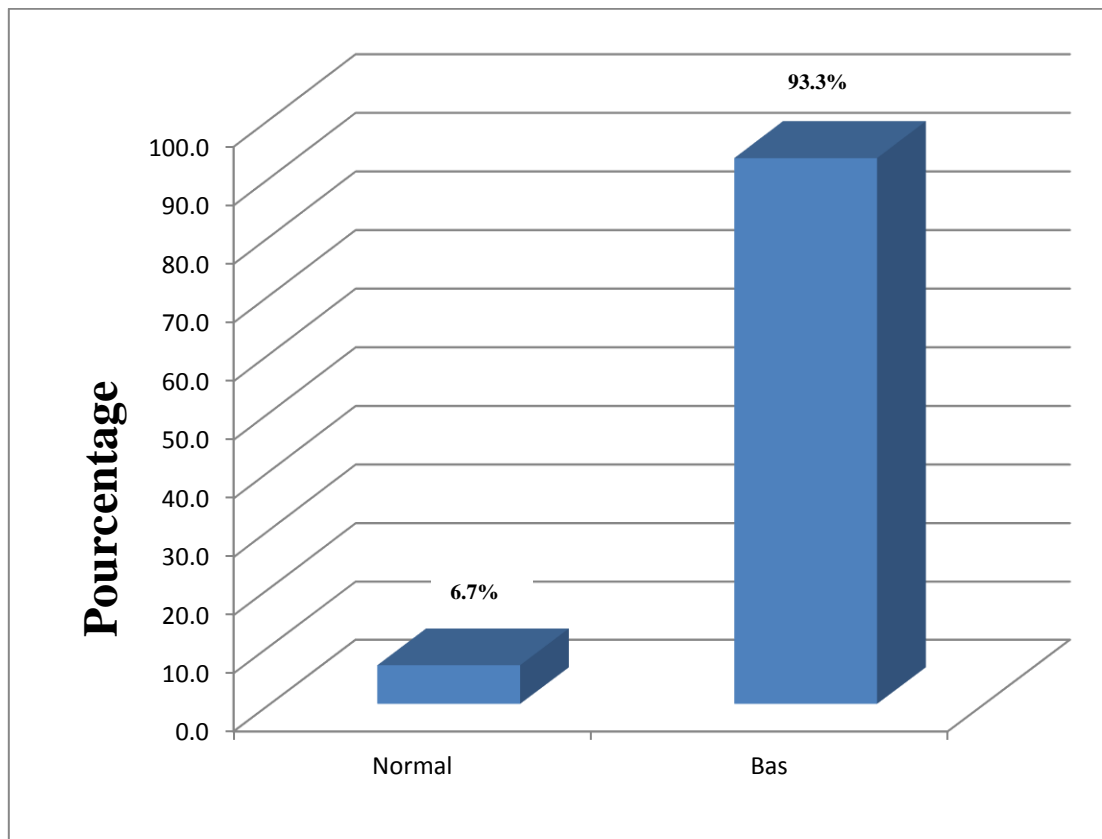
**Tableau 19 : Normalités des GR en fonction de l'âge et du sexe**

Le taux moyen du nombre des globules rouges est de 5.67T/L, avec des extrêmes variant de 4.19T/L à 7.2T/L.

Selon les résultats de l'hémogramme, nous comptons que 16 patients, soit 53,3% avaient un nombre de GR supérieur aux normes, alors que le reste avait un taux de GR normal.

La majorité des béta-thalassémiques hétérozygotes avaient un nombre de GR élevé.

### 3. Répartition selon le volume globulaire moyen (VGM)



**Figure 45 : Répartition des résultats selon le volume globulaire moyen (VGM)**

	Enfant de 7 à 10ans	Homme	Femme
VGM (fl)	77-91	82-98	82-98

**Tableau 20 : Normalités du VGM en fonction de l'âge et du sexe**

Le taux moyen du VGM est de 67.01fl, avec des extrêmes variant de 55.6fl à 86.2fl.

Selon les résultats de l'hémogramme, nous comptons que 16 patients, soit 93.3% de l'échantillon avaient un VGM inférieur aux normes. Pour le reste, le VGM était normal.

Nous constatons que la majorité des béta-thalassémiques hétérozygotes avait un VGM bas qui atteste d'une microcytose

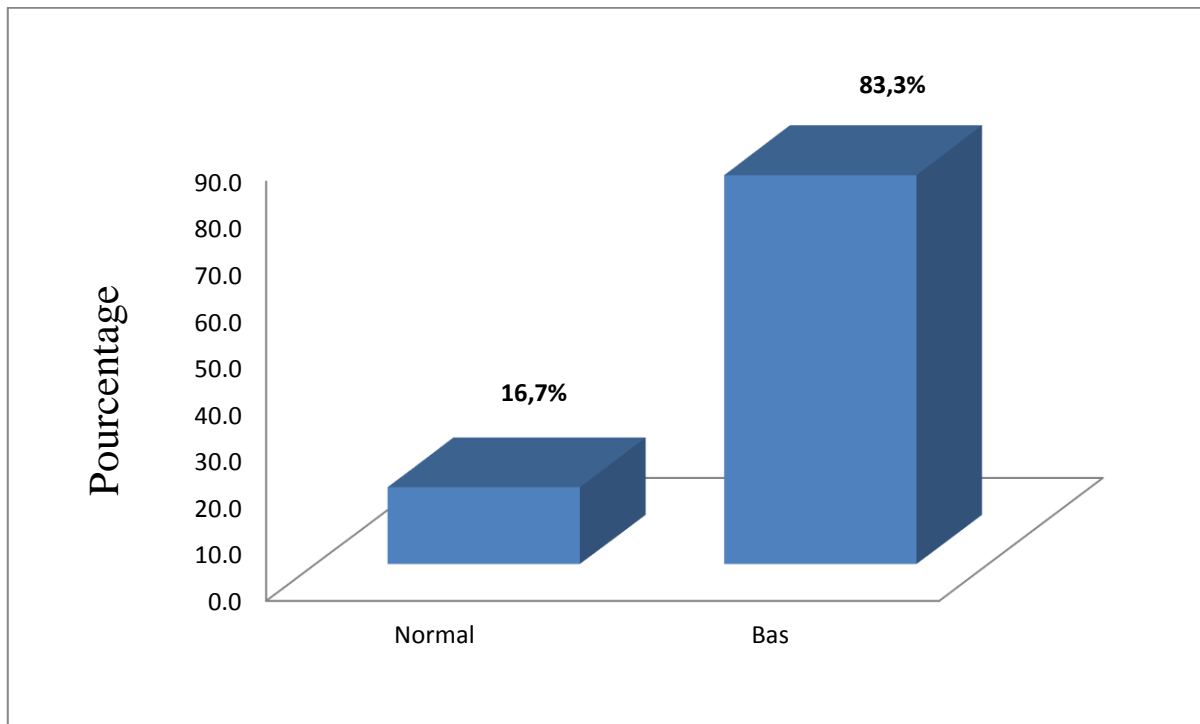
<b>VGM \ GR</b>	Normal 4-5.5T/L	Elevé >5.5T/L
Normal 82-98 fl	6.66%	0%
Bas < 82fl	40%	<b>53.33%</b>

**Tableau 21 : Résultats du VGM en fonction du nombre des GR**

Rappelons que la pseudopolyglobulie microcytaire est définie par un nombre de GR supérieur aux normes et un VGM inférieur à 71 fl.

Nous constatons sur notre série que 16 sujets, soit 53.33% présentaient une pseudopolyglobulie microcytaire.

**4. Répartition des résultats selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TGMH)**



**Figure 46 : Répartition selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine**

	Enfant de 7à 10ans	Homme	Femme
TGMH (pg)	24-27	27-32	27-32

**Tableau 22 : Normalités de la TGMH en fonction de l'âge et du sexe**

Le taux moyen de la TGMH est de 21.26pg, avec des extrêmes variant de 16.6 à 30.7pg.

D'après l'hémogramme, nous comptons que sur les 16 béta-thalassémiques, 83.3% avaient un TGMH inférieur aux normes. Le reste avait une TGMH normale.

Donc, nous constatons que la majorité des sujets béta-thalassémiques hétérozygotes avait une TGMH basse qui traduit une hypochromie.

### 5. Résultats des frottis sanguins et du taux de réticulocytes

L'étude des frottis sanguins des sujets  $\beta$  thalassémiques hétérozygotes a confirmé les anomalies de la lignée érythrocytaires observées à la FNS, représentées essentiellement par une microcytose, hypochromie et la présence parfois de quelques cellules cibles.

Pour les sujets anémiques, le taux de réticulocytes a confirmé le type anémie régénératoire.

### 6. Résultats du profil électrophorétique de l'hémoglobine et du dosage de l'Hb A<sub>2</sub> par chromatographie échangeuse d'ions

Dans notre série, l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose révèle la présence d'une bande moyennement importante migrant en position A<sub>2</sub> et une bande importante migrant en position A.

Les dosages de l'hémoglobine A<sub>2</sub> par chromatographie échangeuse d'ions ont donné les résultats suivants

	Normal	Trait $\beta$ -thalassémique	Variantes de HbC, et HbE
HbA <sub>2</sub> (%)	1.5-3.5	3.5-8	>8

**Tableau 23 : Résultats du dosage de l'hémoglobine A<sub>2</sub>**

Le taux moyen de l'hémoglobine A<sub>2</sub> de notre échantillon est de 5.55% avec des extrêmes allant de 3.7 à 7.83%.

Ceci concorde avec le profil d'une  $\beta$  thalassémie hétérozygote. Pour le reste, où l'Hb A<sub>2</sub> est supérieur à 8%, le diagnostic des autres hémoglobinoses C, ou E est alors plus probable.

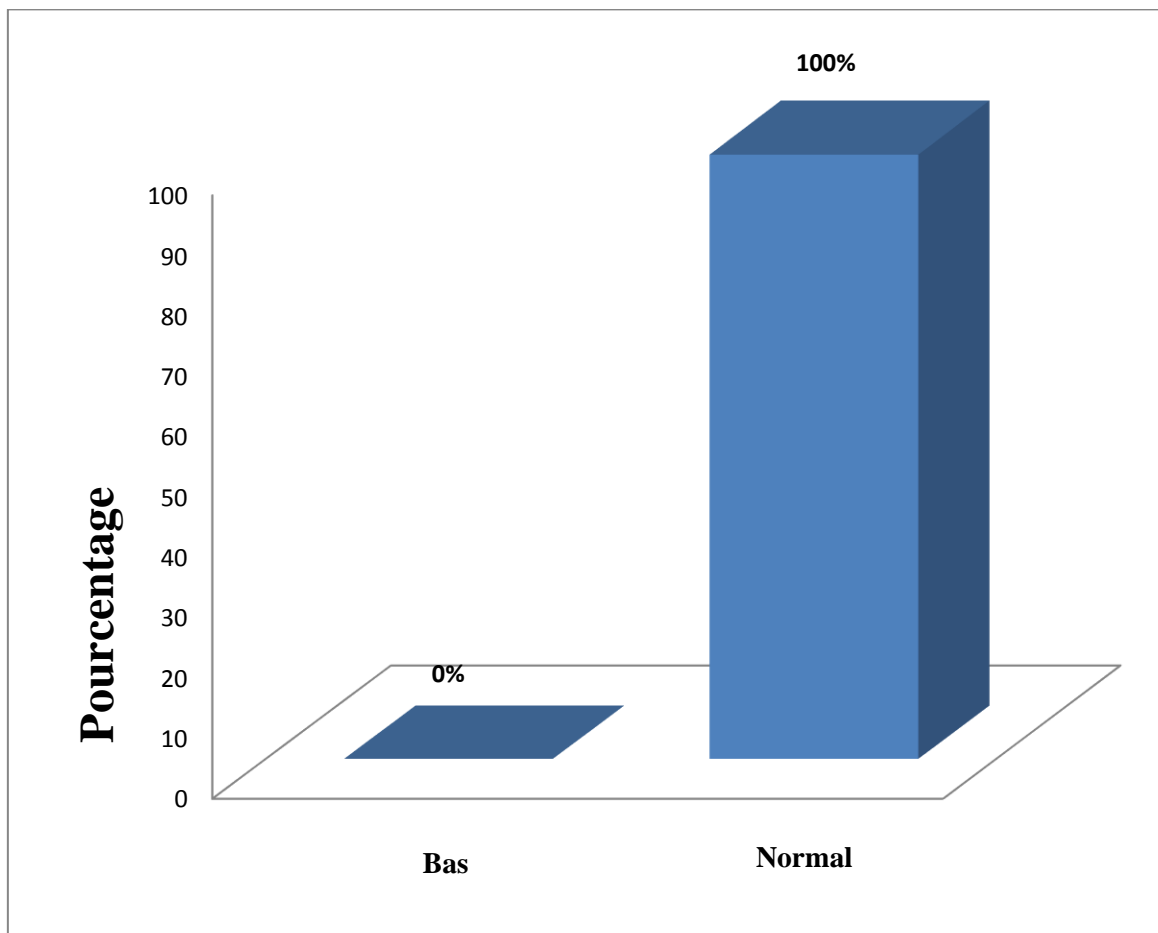
### II.3.2 L'hémoglobinoses C:

Dans les cas d'hémoglobinoses C hétérozygotes on trouve les résultats suivants :

	Sexe	Age	GR T/L	Hb g/dL	VGM fL	TGMH Pg	Frottis	Profil électrophorétique	A2 %	Ferretine ng/ml
1	F	69ans	5.02	15	70.4	26.6	anisocytose normochromie	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	34.36	
2	M	49ans	5.89	13.6	68.1	26.9	Microcytose Normochromie présence de cellules cibles	Bande intense migrant position HbA2 Bande intense Hb A	59.11	78.11
3	F	60ans	4.8	14.8	76.5	27.6	Normocytose Normochromie	Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	33.30	
4	F		6.2	12.4	66.7	19.9	Microcytose Hypochromie présence de cellules cibles	Bande intense migrant position HbA2 Bande intense Hb A	50.86	110.81
5	M	31ans	5.3	14	69.5	22.5		Bande moyenne migrant position HbA2 Bande intense Hb A	34,51	

**Tableau 24 : Récapitulatif des résultats biologiques au cours de l'hémoglobinoses C**

**1. Répartition des résultats selon le taux d'hémoglobine**



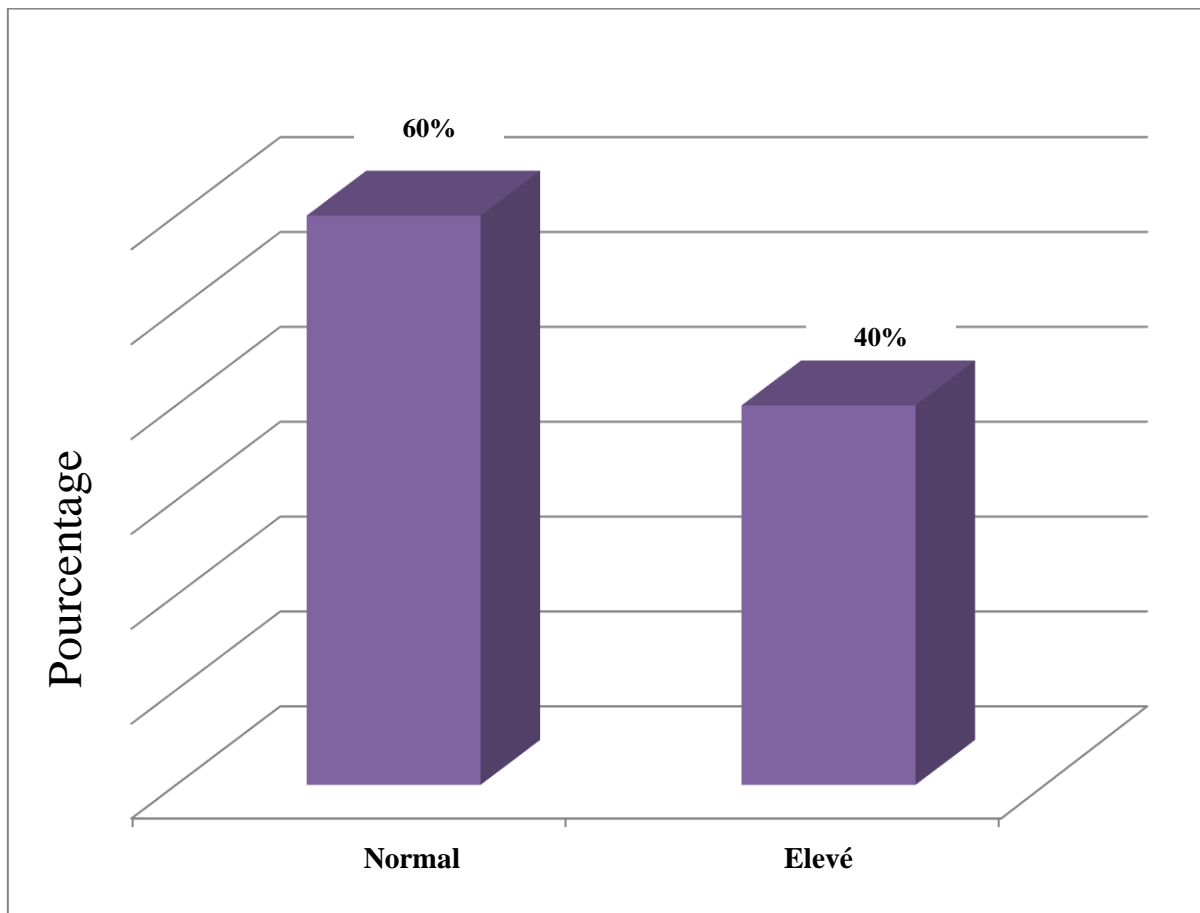
**Figure 47 : Répartition du taux d'hémoglobine**

Le taux moyen de l'hémoglobine est 13.96g/dl, avec des limites entre 12.4 g/dl à 15g/dl.

Pour les sujets ayant une hémoglobinose C, nous constatons qu'ils avaient tous un taux d'hémoglobine dans les normes, aucun syndrome anémique n'a été noté.



## 2. Répartition Selon le taux des globules rouges

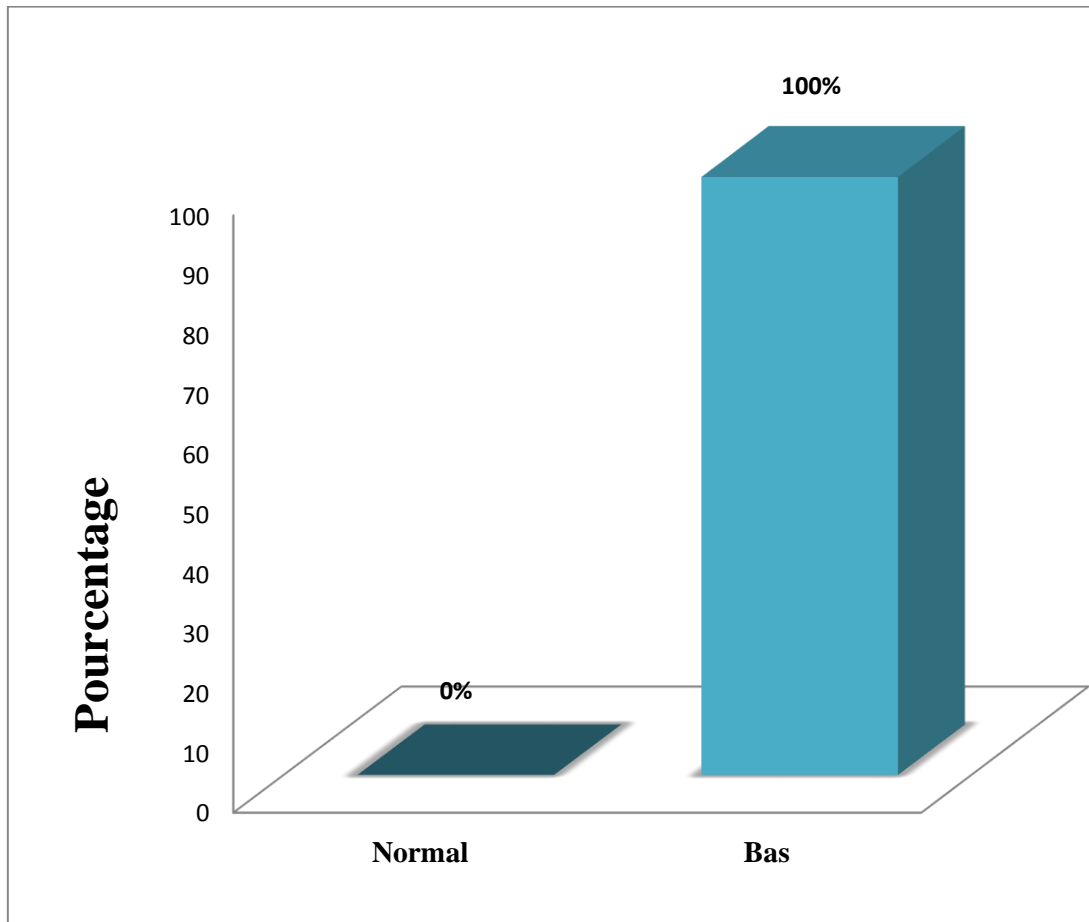


**Figure 48 : Répartition du nombre de GR**

Le nombre moyen des globules rouges est de 5.44T/L, avec des extrêmes allant de 4.8T/L à 6.2T/L

D'après l'hémogramme, nous constatons que parmi les hémoglobinoses C, 60% avaient un taux de GR normal alors que le reste ont présenté un nombre de GR supérieur aux normes.

**3. Répartition des résultats selon le volume globulaire moyen**

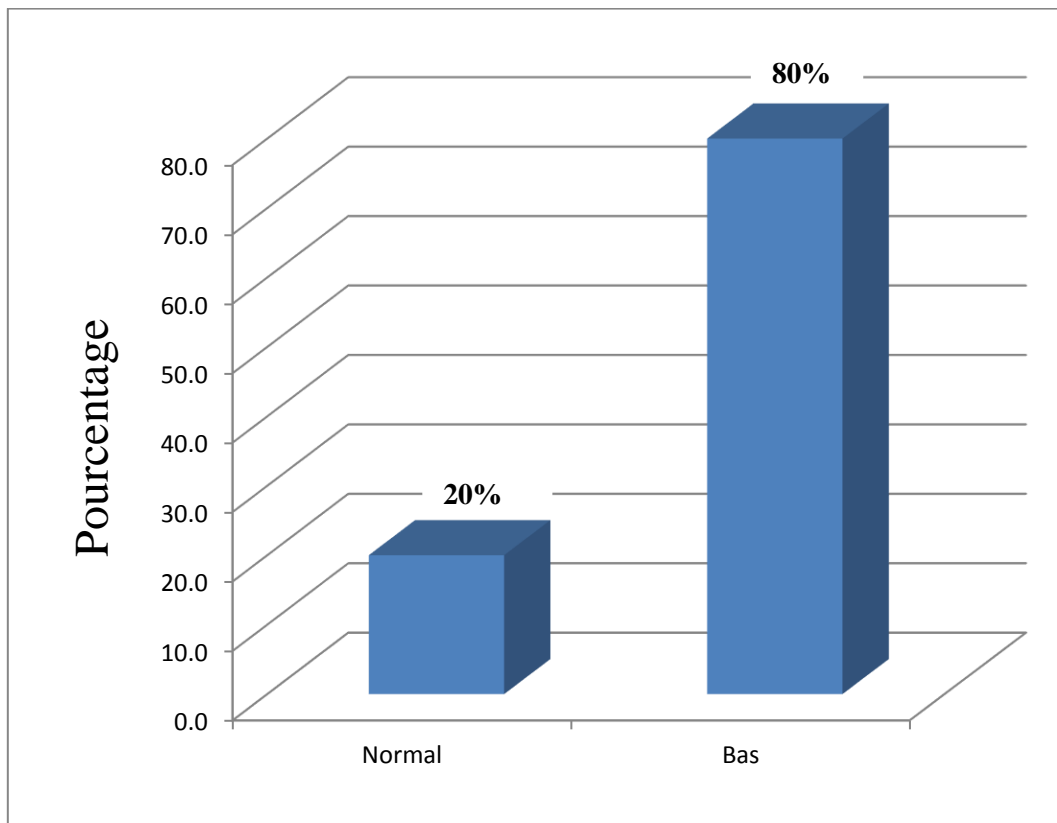


**Figure 49 : Répartition selon le volume globulaire moyen**

Le taux moyen du volume globulaire moyen est 70.24fl, avec des extrêmes de 66.7fl à 76.5fl.

D'après l'hémogramme nous constatons que tous les 5 patients avaient un VGM inférieur aux normes.

#### 4. Répartition des résultats selon la TGMH



**Figure 50 : Répartition selon la TGMH**

Le taux moyen de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine est 24.7pg, avec des extrêmes de 19.9pg à 27.6pg.

D'après l'hémogramme nous comptons que sur les 5 patient 80% avaient un TGMH inférieur aux normes, alors que les 20% qui restent sont dans les normes.

Comme pour la béta thalassémie nous constatons que la majorité des patients avait un TGMH bas qui se traduit par une hypochromie.

### **5. Résultats des frottis sanguins**

L'étude des frottis sanguins des sujets ayant une hémoglobinose C a confirmé les anomalies de la lignée érythrocytaires observées à la FNS, représentées essentiellement par une faible microcytose, normochromie ou hypochromie et la présence parfois de quelques cellules cibles.

### **6. Résultats du profil électrophorétique de l'hémoglobine et du dosage de l'Hb A2 par chromatographie échangeuse d'ions**

Dans notre série, l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose révèle la présence d'une bande moyennement importante migrant en position A<sub>2</sub> et une bande importante migrant en position A pour 3 cas, et d'une bande importante migrant en position A<sub>2</sub> et une bande importante migrant en position A pour les 2 autres cas.

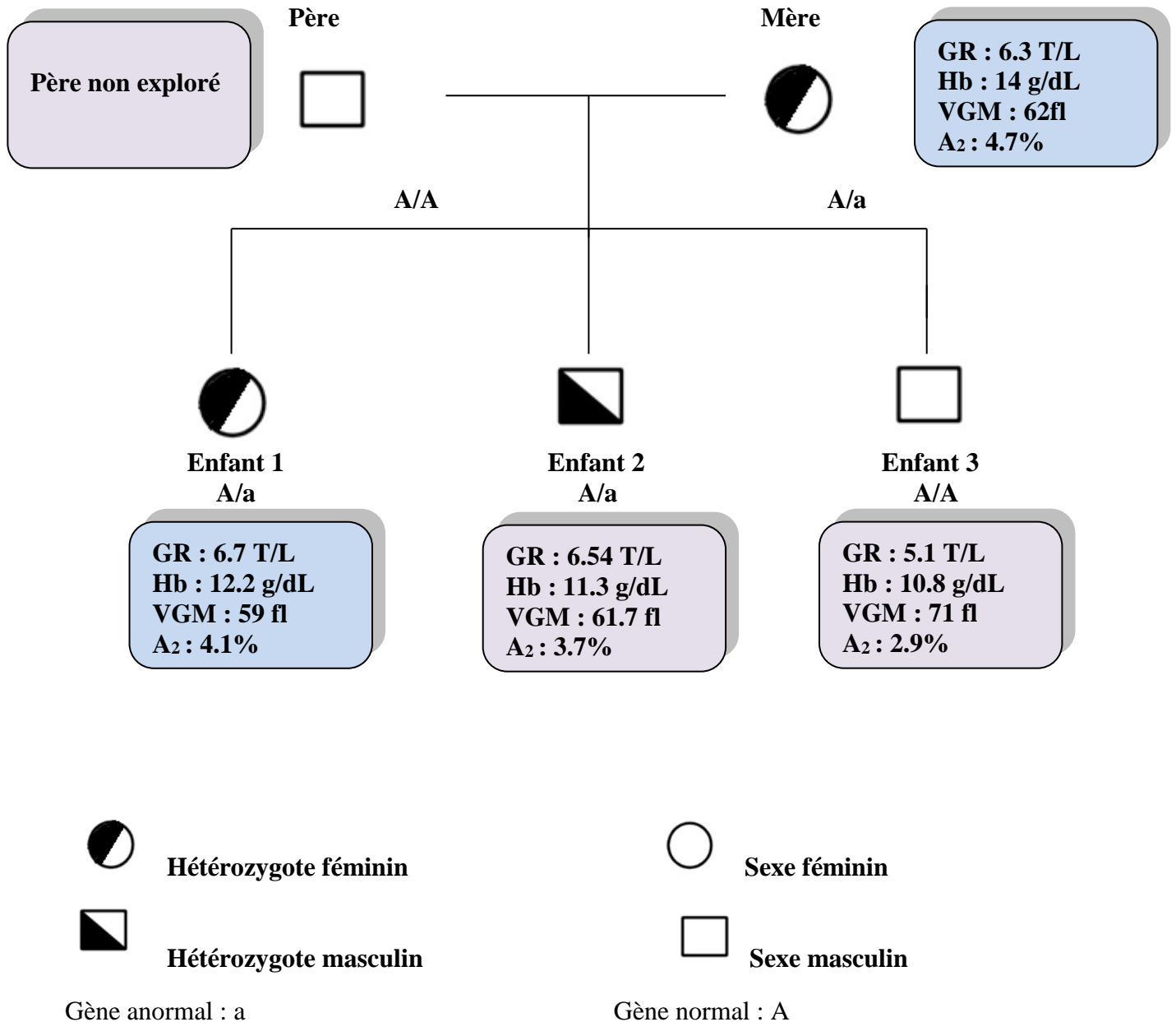
Le taux moyen de l'hémoglobine A2 est de 42.42 % avec des extrêmes allant de 33.30 à 59.11%.

## II.4 Les 2 enquêtes familiales

### La première famille

La première famille, la mère avait un trait de la  $\beta$  thalassémie.

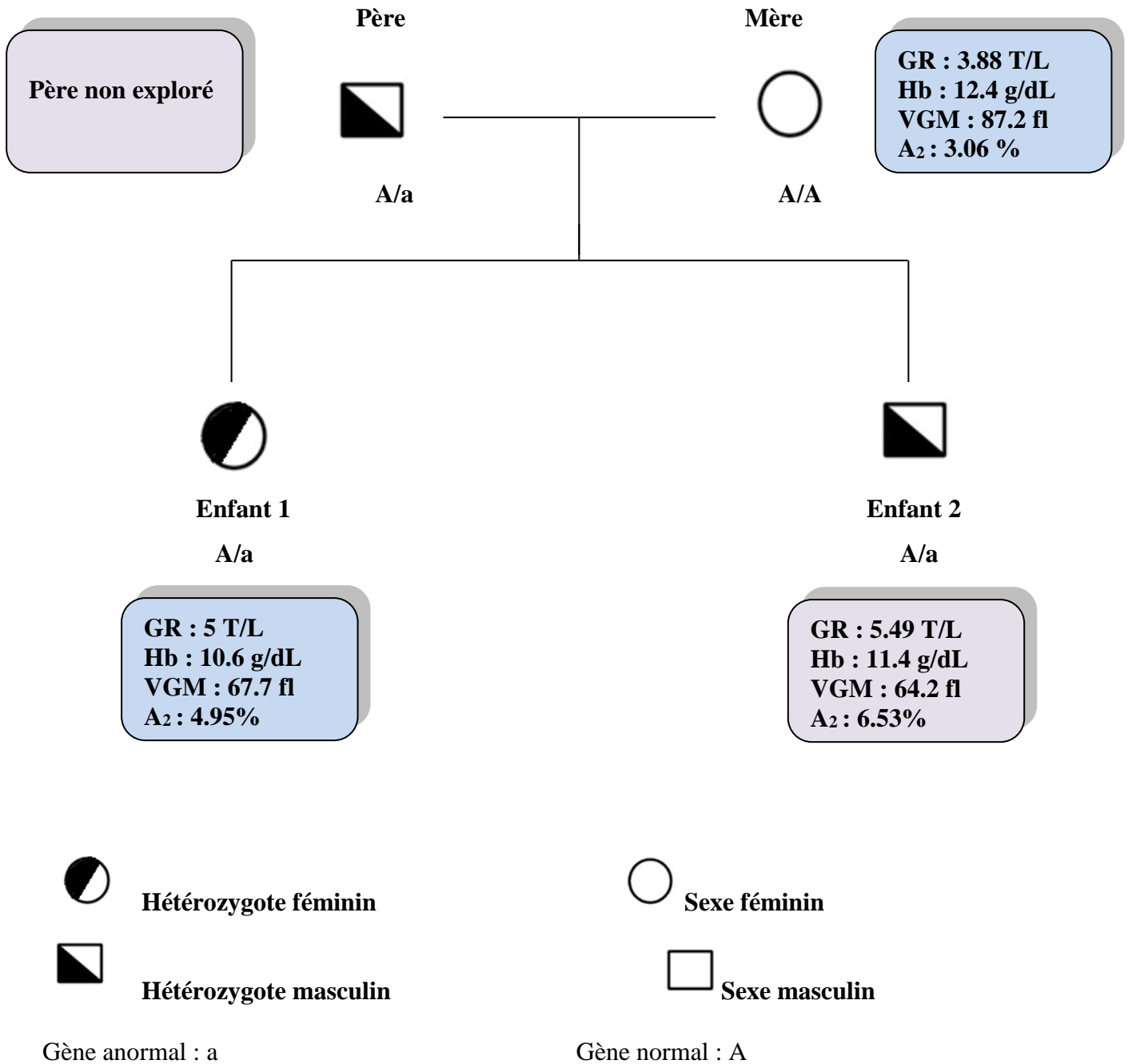
L'un des enfants était normal alors que les 2 autres avaient un trait de la  $\beta$  thalassémie.



**La deuxième famille**

La deuxième famille, la mère était normale, le père non exploré, il est probable qu'il porte le trait de la  $\beta$  thalassémie vu la présence du trait chez les enfants.

Les 2 enfants de cette famille avaient un trait de la b $\beta$ ta -thalassémie.



### **III. Discussion**

#### **1-Résultats épidémiologiques**

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions du monde jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine [1].

Notre étude confirme l'existence de différents types d'hémoglobinopathies dans la région de Tlemcen, vingt et un cas ont été recensés parmi 69 sujets suspects, parmi eux 16 sujets  $\beta$  thalassémiques hétérozygotes, 3 sont des hétérozygote A/C et 2 autres sont porteurs d'une double hétérozygotie C/ $\beta$  thalassémie probable.

Tous ces syndromes coexistent souvent dans les mêmes populations et les formes combinées sont loin d'être rares. Leurs diffusions, posent des problèmes de santé publique. Les  $\beta$ -thalassémies, sont fréquemment identifiées chez des sujets originaires du pourtour méditerranéen (Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), mais elles sont également rencontrées chez des sujets originaires d'Afrique noire et d'Asie (Iran, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) [45].

L'hémoglobinoce C, est présente chez les Africains mais aussi chez les Noirs américains et les Maghrébins.

Selon nos résultats, la bêta-thalassémie occupe la première place parmi les hémoglobinopathies avec un pourcentage de 76.19 %, suivis de l'hémoglobinoce C et enfin d'une forme composite C/ $\beta$  thalassémie. Ceci est dû essentiellement au nombre important de sujets dépistés à partir d'anomalies de l'hémoграмme présentant une pseudopolyglobulie microcytaire.

Selon une étude réalisée en 1990-1991 dans la région de Tlemcen. Elle a révélé une nette prédominance de l'hémoglobinoce C suivie par la drépanocytose parmi les hémoglobinoses (soit 11 HbC pour 4 Hb S) [46]. Toutefois cette étude ne s'est pas intéressée aux thalassémies.

Par contre l'étude épidémiologique réalisée à Batna a révélé que les hémoglobinopathies identifiées dans cette région sont classées par fréquence décroissante comme suite : Les drépanocytoses (homozygotes et hétérozygotes) puis les  $\beta$ -thalassémies (homozygotes et hétérozygotes) et enfin l'hémoglobinosose C et l'hétérozygote composite S/C [47].

### **Répartition selon le sexe**

Nous trouvons dans notre série une discrète prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.10. La répartition par sexe des deux pathologies est en équilibre ce qui concorde avec leur mode de transmission autosomal.

Plusieurs études retrouvent des résultats controversés .A titre d'exemple, l'étude nationale faite à Batna en 2010 [47] dont les résultats sont comparées aux nôtres , il en est de même pour l'étude faite au Mali entre 2004 et 2007 [48] ou les sex-ratios respectifs étaient 1,08 et 1,5.

Par contre, l'étude nationale du Zatla réalisée dans l'ouest algérien entre 1992 et 2005[49] retrouve une prédominance féminine avec sex-ratio 0.15.

### **Répartition selon l'âge**

L'âge moyen de notre population est de 35.45 ans avec des extrêmes allant de 7 à 69 ans. La répartition de nos sujets selon les classes d'âge montre une nette prédominance des adultes par rapport aux enfants données, le fait qu'il s'agit dans la majorité des cas de formes infra cliniques diagnostiquées à un âge adulte.

Nos résultats concernant l'âge se rapprochent d'une étude réalisée à Blida en 2016 [50] et qui a montré que la plupart des patients sont âgés de plus de 10 ans, avec une proportion de 71% alors que les patients âgés de moins de 5 ans représentent une proportion de 29%.

### **Répartition de la population par région**

D'après nos résultats, 9 patients sont originaires de Tlemcen et 5 de Sebra. Ces résultats ne peuvent refléter la réelle répartition des hémoglobinopathies dans la région de Tlemcen vu le nombre restreint de patients recrutés et chez qui le questionnaire a pu être réalisé.



## **2- fréquence des différentes hémoglobinopathies**

### ***a- La bêta thalassémie***

La totalité de nos sujets porteurs de bêta thalassémie sont des hétérozygotes avec absence de la forme homozygote. Ceci concorde avec une étude épidémiologique faite à Alger en 2009 [51] et qui a révélé que sur 165 sujets bêta thalassémiques; 96 % étaient des hétérozygotes et 4 % seulement étaient des homozygotes.

### **Anomalies de l'hémogramme**

Sur le plan biologique, les anomalies de l'hémogramme les plus rencontrées sont l'anémie modérée était présente dans 73.3 % des cas, une augmentation du nombre de GR dans 53.3% des cas, une microcytose dans 93.3% des cas et enfin une hypochromie dans 83.3 % des cas.

La pseudopolyglobulie microcytaire définie par un nombre de GR supérieur aux normes selon l'âge et le sexe et un VGM inférieur à 71 fl, était présente chez 53.33 % des cas.

Nos résultats concordent avec de nombreuses études, nous citons parmi elles, l'étude réalisée à Blida [50] où 57.3% des patients avaient une pseudopolyglobulie microcytaire. La même chose dans une autre étude à Batna a été notée [47].

Une étude faite au Maroc en 2016 [52], une autre à Canada en 2008 [53], et encore une troisième réalisée en France [54] ont mentionné que la majorité des patients bêta – thalassémiques présentaient une pseudo polyglobulie microcytaire associée à une anémie.

### ***b- L'hémoglobinoses C***

Sur les 69 échantillons explorés, nous avons recensé 5 sujets atteints d'hémoglobinoses C, 3 sujets hémoglobinoses C hétérozygotes correspondant à 14.28% des cas d'hémoglobinopathies, et 2 cas de formes composites C/ $\beta$ + thalassémie, ce qui représente 9.52% de l'ensemble des hémoglobinopathies recensées.

Plusieurs études ont confirmé la prédominance de la forme hétérozygote de l'hémoglobinoses C. A titre d'exemple lors d'une étude faite au CHU Mustapha Bacha en 2009 [51], les mêmes prévalences sont rapportées concernant le génotype des sujets atteints d'hémoglobinoses C, soit 95 % de sujets sont des hétérozygotes et 5 % sont des homozygotes.

### **Concernant les anomalies de l'héogramme :**

Nous constatons que tous les patients porteurs d'une hémoglobine C présentait une pseudopolyglobulie microcytaire, et 80 % parmi eux avaient une TGMH < 27 pg, avec absence de syndrome anémique.

### **3- Autres résultats biologiques**

Les anomalies du frottis de la majorité des patients béta-thalassémique sont presque les mêmes que dans le cas de l'hémoglobine C. Il montre des anomalies érythrocytaires comme l'anisocytose à prédominance microcytaire, et une hypochromie avec la présence de cellules cibles.

Le profil électrophorétique a montré que la totalité des patients avaient une bande intense de l'hémoglobine A et une autre bande migrant en position A2 d'intensité variable, faible à intense selon les pathologies citées ci-dessous.

Le dosage de l'hémoglobine A2 par chromatographie liquide sur colonne échangeuse d'ions (CL-EA) a montré un taux compris entre 3.5 et 8 % qui a permis de poser le diagnostic du trait  $\beta$  thalassémiques hétérozygotes. Un taux compris entre 35 et 40% chez les traits hémoglobines C et une Hb A2 plus importante et supérieur à l'Hb A (>50%) chez les composites C/ $\beta$ + thalassémie.

Pour les deux sujets présentant une double hétérozygotie C/ $\beta$ + thal, le diagnostic a été porté devant un taux d'hémoglobine C supérieur à 45% excluant une hémoglobine C hétérozygote et inférieur à 90% avec présence de l'hémoglobine A éliminant ainsi une hémoglobine C homozygote. Devant ce tableau d'une Hb C supérieur à l'Hb A, le diagnostic le plus probable est celui d'une double hétérozygotie C/ $\beta$ + thalassémie, si on prend en considération les hémoglobinopathies les plus fréquentes dans notre région.

Les deux cas observés concernés par cette pathologie étaient asymptomatiques avec absence d'anémie, alors que dans la littérature les patients C/ $\beta$ + thalassémie présentent une anémie modérée microcytaire. Néanmoins les Hb C/ $\beta$  thalassémie sont asymptomatiques chez les africains, mais l'anémie est modérée à sévère pour les patients du pourtour méditerranéen [55] ceci pourrait expliquer l'absence de l'anémie chez ces patients.

D'autre part le manque de moyens d'investigation nous empêche d'étayer le diagnostic avec certitude, à savoir l'électrophorèse à pH acide pour séparer les différentes fractions migrant en position A2 : A2, C, E et O arabe ou encore l'isoélectrophocalisation et l'étude moléculaire

La ferritinémie n'a été effectuée que chez une minorité, soit 5% de notre série, en raison de la non disponibilité du test à notre niveau et en pratique courante. Un taux normal permet d'écarter une carence martiale surajoutée responsable de la microcytose aussi de la diminution de l'Hb A2.

L'électrophorèse capillaire: est la technique la plus récente. Contrairement aux électrophorèses classiques, Elle sépare les Hb selon deux critères, non seulement la charge électrique mais également selon leur rapport charge/masse. Elle reste coûteuse, et son intérêt réside dans le fait qu'elle est reproductible et quantitative. Malheureusement aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen.

Il faut rappeler que l'interprétation du taux d'Hb A2 peut comporter plusieurs pièges et qu'il est capital de le garder à l'esprit pour éviter de poser un diagnostic erroné [56].

En effet, une augmentation d'Hb A2, en l'absence de microcytose, est observée en cas de trouble thyroïdien, de carence en folates et/ou en vitamine B12 [57] [58], ou en cas de traitement anti-rétroviraux.

Si l'enquête étiologique est négative et que l'Hb A2 reste augmentée, un trait bêta-thalassémique pourra être fortement évoqué et confirmé par analyse moléculaire.

A l'inverse une diminution de l'Hb A2 est observée au cours de la carence martiale. Elle ne doit pas exclure une  $\beta$ -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après avoir corrigée la carence en fer [3] [59].

**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 porte sur une étude effectuée sur 69 échantillons suspects d'hémoglobinopathies provenant de la population de la région de Tlemcen. Il nous a permis de révéler une fréquence moyenne de 30.43% d'hémoglobinopathies d'autre types d'anomalies d'hémoglobine ont aussi été recensées (la bêta thalassémie hétérozygote, l'hémoglobinoses C hétérozygote et la forme composite C/bêta thalassémie), toutes ces anomalies coexistent dans la même population et les formes combinées sont loin d'être rares.

Nous avons constaté que parmi les hémoglobinopathies recensées, les syndromes thalassémiques constituent l'anomalie la plus fréquente ( $\beta$ -thalassémie hétérozygote 76.2 %), suivis de l'hémoglobinoses C hétérozygote 14.28%, et enfin les formes composites C/ $\beta$  – thalassémie 9.52%.

L'intérêt de l'étude de ces pathologies réside dans le dépistage précoce des porteurs des hémoglobinopathies dans le but d'optimiser la prise en charge des personnes atteintes des formes majeures et la prévention de la survenue des formes homozygotes graves.

Donc la mise en place d'un programme de dépistage, associé au conseil génétique, s'avère une obligation absolue, mais qui exige une implication à la fois des professionnels de la santé et des pouvoirs publics. Mais aussi la nécessité d'introduction de techniques très performantes tels que la biologie moléculaire pour poser le diagnostic de certitudes et qui va contribuer pour une bonne prise en charge thérapeutique.

# Références Bibliographiques

## **Bibliographie**

- [1] **Organisation mondiale de la santé : WorldHealthOrganization**, 2008.  
Managementofhaemoglobindisorders  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/fr>
- [2] **WAJCMAN H.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC (Elsevier SAS, Paris),  
Hématologie (2005), 13-000-R-60.
- [3] **N. COUAUE, M. De MONTALEMBERT** : Hématologie, Hémoglobinopathies :  
Diagnostic des hémoglobinopathies, Vol.Liv N : 311, Mars 2013:6-18.
- [4] **Michel VANBOURDOLLE, V.ANNAIX, P<sup>r</sup> A.THUILLIER**, Biochimie Hématologie.  
Tome 2, 3<sup>ème</sup> édition : 785-788.
- [5] **KAPLAN J.C., DELPECH M.** Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie  
moléculaire et médecine 3<sup>ème</sup> édition (2007) :379 – 393.
- [6] **MONOD J., WYMAN J, Changeux J.** In: On the nature of allosteric transitions: a  
plausible model. Journal of molecular biology. 12(1): 88.
- [7] **GULBIS B, COTTON F, VERTONGEN F**, Hémoglobines anormales rares, EMC-  
Hématologie, 2004/(4) :106.
- [8] **M.BELHANI.** Epidémiologie de la bêta-thalassémie homozygotes en Algérie, Revue  
Algérienne d'Hématologie, 2009,1 : 22-29.
- [9] **WEATHERALL Dj.** Phénotype-génotype relationships in monogenic disease : Lessons  
from the thalassaemia ; Nat revu Genet, 2001 : 245-55.
- [10] **JOLY P., PONDARRE C., BADENS C.** Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires,  
épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. In Annales de Biologie Clinique. 2014.
- [11] **ELEFTHEROIN A**, About thalassaemia. 2007 : 38.
- [12] **GARDENGHIS, MORONGUI. Mf, RAROS.P.** Ineffective erythropoiesis in beta-  
thalassaemia, Blood 2007 : 5027-35.
- [13] **BACHIR.D**, Aspects cliniques des hémoglobinopathies, BIO-RAD 2008.
- [14] **Nicole COUPRIE**, FC-Hémoglobinopathies, 2000 : 13.
- [15] **HARTEVELD CL, HIGGER DR**, Alfa-thalassaemia, Orphanet J Rare dis 2010, 5 :13.
- [16] **The portal for rare diseases and orphan drugs.**  
[http://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/alpha thalassaemia-FRPubSov2001. PDF](http://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/alpha%20thalassaemia-FRPubSov2001.PDF), AVRIL  
2010.

- [17] **KANAVIKIS.E, IKARAGIORGA.M, VRETTO.C, TRAEGER-SYNODINOS.J**, Phenotypic and molecular diversity of hemoglobin H disease : a greek experience, British Journal Of Hematology, 2000, 111(3) : 915 ;
- [18] **CHUI. DH, FUCHAROEN.S, CHAN.V**, Hemoglobin H disease, not necessarily a benign disorder blood, 2003, 101(3) :791.
- [19] **A.ORSINI, H.PERRIMOND, L.VOVAN, M.MATTEI**, 1982.Hématologie pédiatrique. ED. Flammarion, Paris :442-530.
- [20] **O.RITTER, V.FATTORUSSO**. Vadmecum clinique du diagnostic au traitement. Paris, 2001 :566.
- [21] **SERJEANT GR, SERJEANT BE**. Distribution of sickle cell disease. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 16.
- [22]**BARDAKDJIAN J, WAJCMAN H**. Epidemiology of sickle cell anemia. Rev Prat 2004 :54.
- [23] **ACCES (Actualisation Continue des Connaissances des Enseignants en Sciences)**  
<http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/dyna/adn-du-genotype-au-phenotype/le-phenotype-drepanocytaire/comprendre/repartition-geographique-de-la-drepanocytose-et-de-la-malaria-paludisme/>
- [24] **EATONWA, HOFRICHTER J**. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. Blood 1987;70:1245-66
- [25] **CARTRON JP, ELION J**. Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. Transfus Clin Biol 2008;15:39
- [26] **BAIN BJ**, Haemoglobinopathy diagnosis. – 2nd edition. Oxford : Blackwell Publishing, 2006 :313- 409 .
- [27] **CLARKE GM; HIGGINS T**. Laboratory Investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update, 2000. ClinChem; 46 : 1284-90.
- [28] **GODART C, RIOU J**. Place de l'HPLC dans le diagnostic des hémoglobinopathies, BIO-RAD, 2007.
- [29] Le **Laboratoire suisse d'analyse du dopage (LAD)**. L'électrophorèse capillaire.  
[http://www.doping.chuv.ch/lad\\_home/lad-prestations-laboratoire/lad-prestations-laboratoire-appareils/lad-prestations-laboratoire-appareils-ec.htm](http://www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-laboratoire/lad-prestations-laboratoire-appareils/lad-prestations-laboratoire-appareils-ec.htm)
- [30] **HARTWELL S.K, SRISAWANG B, KONGTAWELERT P, CHRISTIAN G.D, GRUDPAN K**. Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. Talanta 2005, 65(5):1149-61



- [31] **KLEIHAUER E., BRAUN H., BETKE K.** Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klinische Wochenschrift* ,35(12): 637-8.
- [32] **CARRELL R.W., KAY R.** A simple method for the detection of unstable haemoglobins. *British Journal of Haematology* 1972, 23(5): p. 615-9.
- [33] **EMMEL V.E.** A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Archives of Internal Medicine* , 20:586-598.
- [34] **ITANO H.A.** Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 47(1):148-59.
- [35] **VALERIE GUERARD**, Mise en place de l'électrophorèse capillaire MINICAP® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy, 2014 : 25.
- [36] **PRATI D.** Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassemia major. *Vox Sang* 2000 ; 79 :129-137.
- [37] **DE MONTALEMBERT M.** La chélation du fer en1998. *Transfus Clin Biol* 1998,5 : 356.
- [38] **GIROT R, DE MONTALEMBERT M.** Syndromes thalassémiques. In : Schaison G, Baruchel A, Leblanc T éd. *Hématologie de l'enfant*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995 :109.
- [39] **MODELL B, KHAN M, DARLISON M.** Survival in b-thalassemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000, 355 : 2051-3052
- [40] **GERMAIN S, BRAHIMI L, ROHRLICH P, BENKERROU M, GEROTA I, BALLERINI P.** La transfusion dans la drépanocytose. *Pathol Biol* 1999;47:65-72.
- [41] **CHARACHE S, TERRIN ML, MOORE RD, DOVER GJ, BARTON FB, ECKERT SV**, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995 :332.
- [42] **HAGAR W, VICHINSKY E.** Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008 :141.
- [43] **MONTALEMBERT M, GUILLOUD-BATAILLE M, DUCROS A, GALACTEROS F, GIROT R, HERVE C**, et al. Implications of prenatal diagnosis of sickle cell disease. *Genet Couns* 1996 :15.
- [44] **BENKERROU M, DENAMUR E, ELION J.** Information génétique et diagnostic prénatal dans la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey; 2003 : 293.
- [45] **ROSA J., WAJCMAN H., BLOUQUIT Y.** Hémoglobine. *EncyclMédChir, Hématologie*. 1993 : 10-14.

- [46] **DR.BENMANSOUR**, dépistage et étude de familles porteuses d'hémoglobinopathies dans la région de Tlemcen : 1990-1991.
- [47] **BELHADI Kamilia**, Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna, magister en Biologie, UNIVERSITE- EL HADJ LAKHDER – BATNA, 2010-2011.
- [48] **Dr Mody Coulibaly**, étude des hémoglobinopathies au sein du service de pédiatrie de CHU- GT de Bamako, Mali : 2004 et 2007.
- [49] **DR Zatla**, Les béta-thalassémies dans l'ouest algérien entre 1992 et 2005, service d'hématologie Oran.
- [50] **Nabila HADDAD, Mohamed BRADAI**, Epidémiologie de la béta thalassémie hétérozygote, dans le CHU de Blida: Implications, pour le dépistage de la population, 2016 :1.
- [51] **DR BEN MAAMAR**, Etude des hémoglobinopathies à CHU Mustapha Bacha d'Alger, 2009.
- [52] **LAHLOU Sarra**, Profil épidémie-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant expérience de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du chu Hassan ii de Fès ( à propos de 40 cas ), 2016.
- [53] **Sylvie Langlois, Jason C. Ford, David Chitayat**, Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada, N° 218, octobre 2008.
- [54] Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine par Isabelle Vinatier, Biologiste - laboratoire CERBA L
- [55] **The Globin Gene Server** :  
<http://globin.cse.psu.edu/>
- [56] **R. DE GIROT, I. THURET, C. Pondarré**. La thalassémie chez l'enfant. 2013;12.
- [57] **L. JEANNE**. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. REV Option bio, 2010, 21(434):17-20.
- [58] **SS.YALÇIN, S.UNAL , F.GÜMRÜK F, K.YURDAKÖK** . The validity of pallor as a clinical sign of anemia in cases with beta-thalassemia. Turk J Pediatr. 2007 Oct-Dec;49(4):408-412
- [59] **P. MARTINEZ, C. BADENS, N. BONNELO-PALOT**. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Annal Biol Clin. 2010;68(4):455-464.

# **Annexes**

## Annexes

## ANNEXE 1 : Fiche de renseignements

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCEM  
SERVICE D'HEMOBIOLOGIECHEF DE SERVICE  
Dr K TAOUFI Ep ALLALUNITE DE CYTOLOGIE  
DR N MERAD BOUDIA  
Dr F BEGHDAJ

NOM : ..... SERVICE : .....

PRENOM : ..... N° D'ENREGISTREMENT : .....

NE LE : ...../...../..... ADRESSE ET TELEPHONE : .....

FICHE DE RENSEIGNEMENT  
EXPLORATIONS ERYTHROCYTAIRES*Prélèvement sur tube EDTA à distance des transfusions sanguines (2 mois) et de tout traitement martial (1 mois)*

CLINIQUE			BIOLOGIE	
Accidents d'hémolyse	<i>oui</i>	<i>non</i>	GR :	VGM :
Ictère	<i>oui</i>	<i>non</i>	Hb :	TCMH :
Cyanose	<i>oui</i>	<i>non</i>	Ht :	CCMH :
Splénomégalie	<i>oui</i>	<i>non</i>	GB :	PQ :
Prise-médicaments	<i>oui</i>	<i>non</i>	Réticulocytes :	TDA (Coombs) :
Préciser			Bilirubine D :	Bilirubine T :
Transfusions	<i>oui</i>	<i>non</i>	Ferritinémie :	Fer sérique :
Nombre			TIBC :	Coef Satu :
Date dernière T S			Autres :	

## RENSEIGNEMENTS FAMILIAUX ET ETHNIQUES

Origine : .....

Consanguinité : .....

Antécédents personnels : .....

Antécédents familiaux : .....

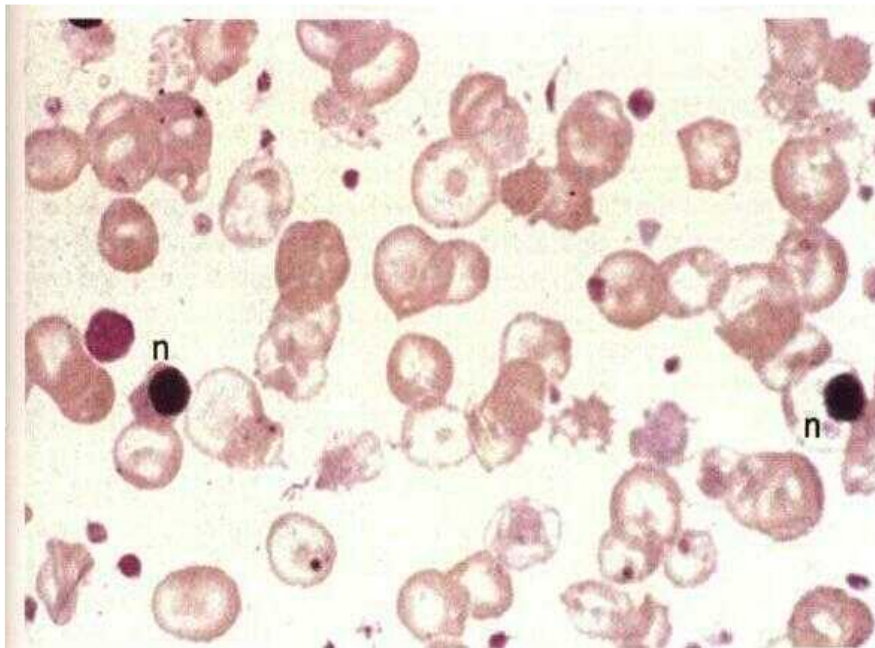
Autres renseignements : .....

Tlemcen le ...../...../.....

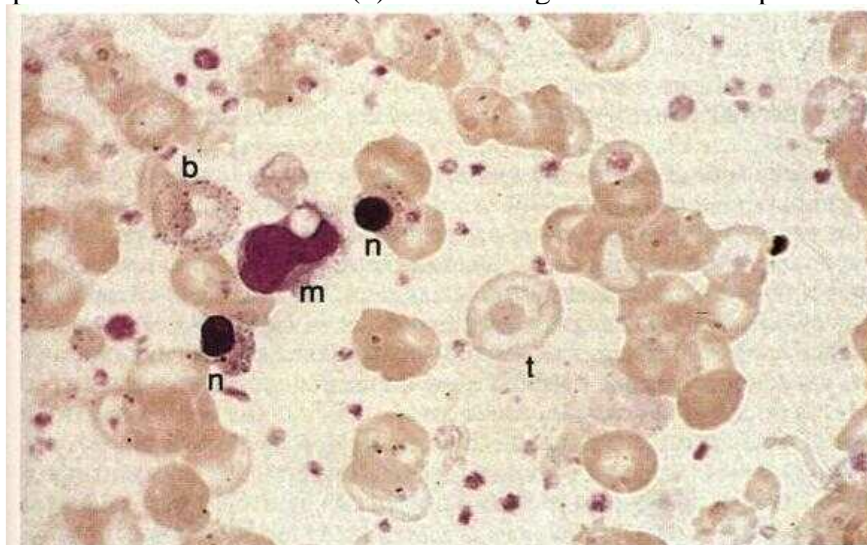
Signature.



**ANNEXE 2: Les frottis de sang périphérique au cours des syndromes thalassémiques**

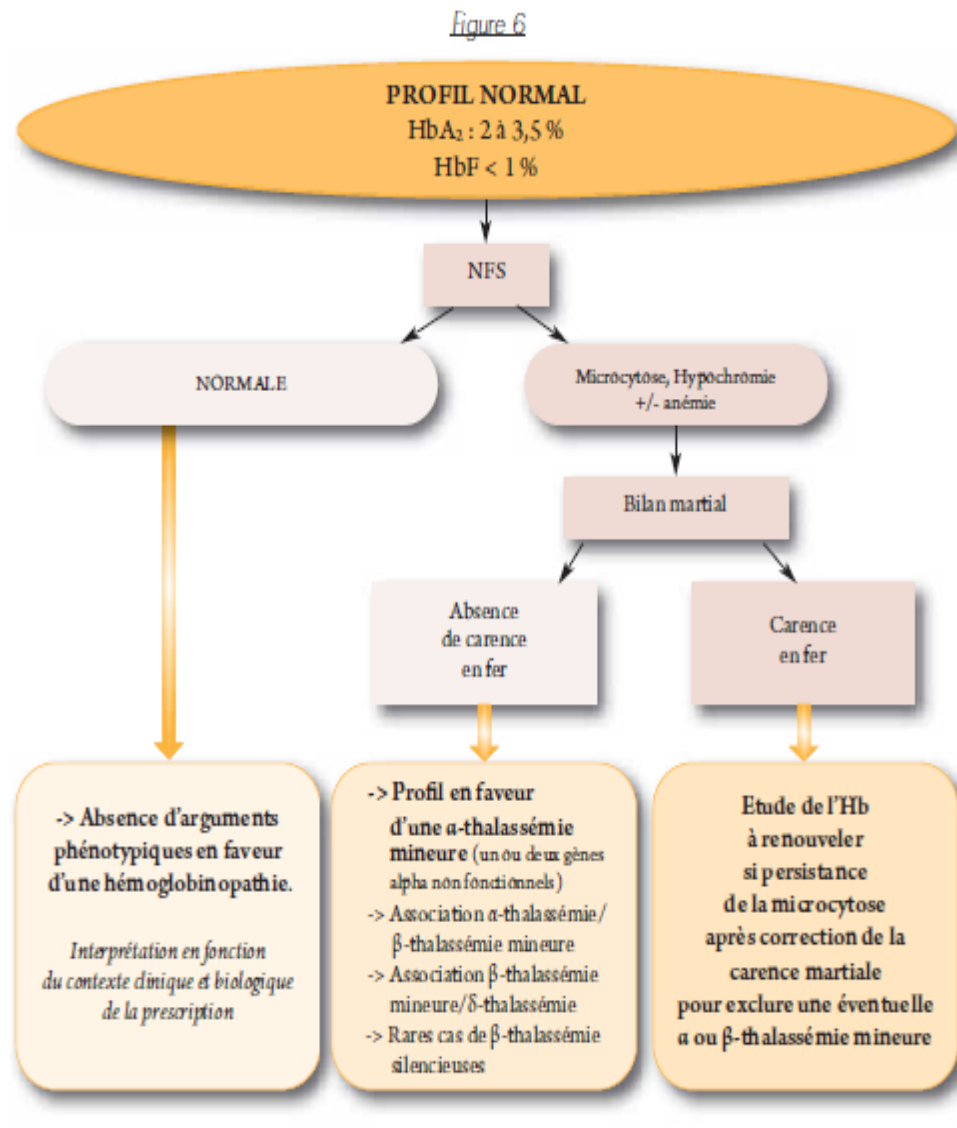


Frottis au cours d'une thalassémie mineure Importante : Aniso et poikilocytose , érythrocytes avec un îlot central d'hémoglobine (cellules cibles).La présence de normoblastes (n) dans le sang est rarement importante.



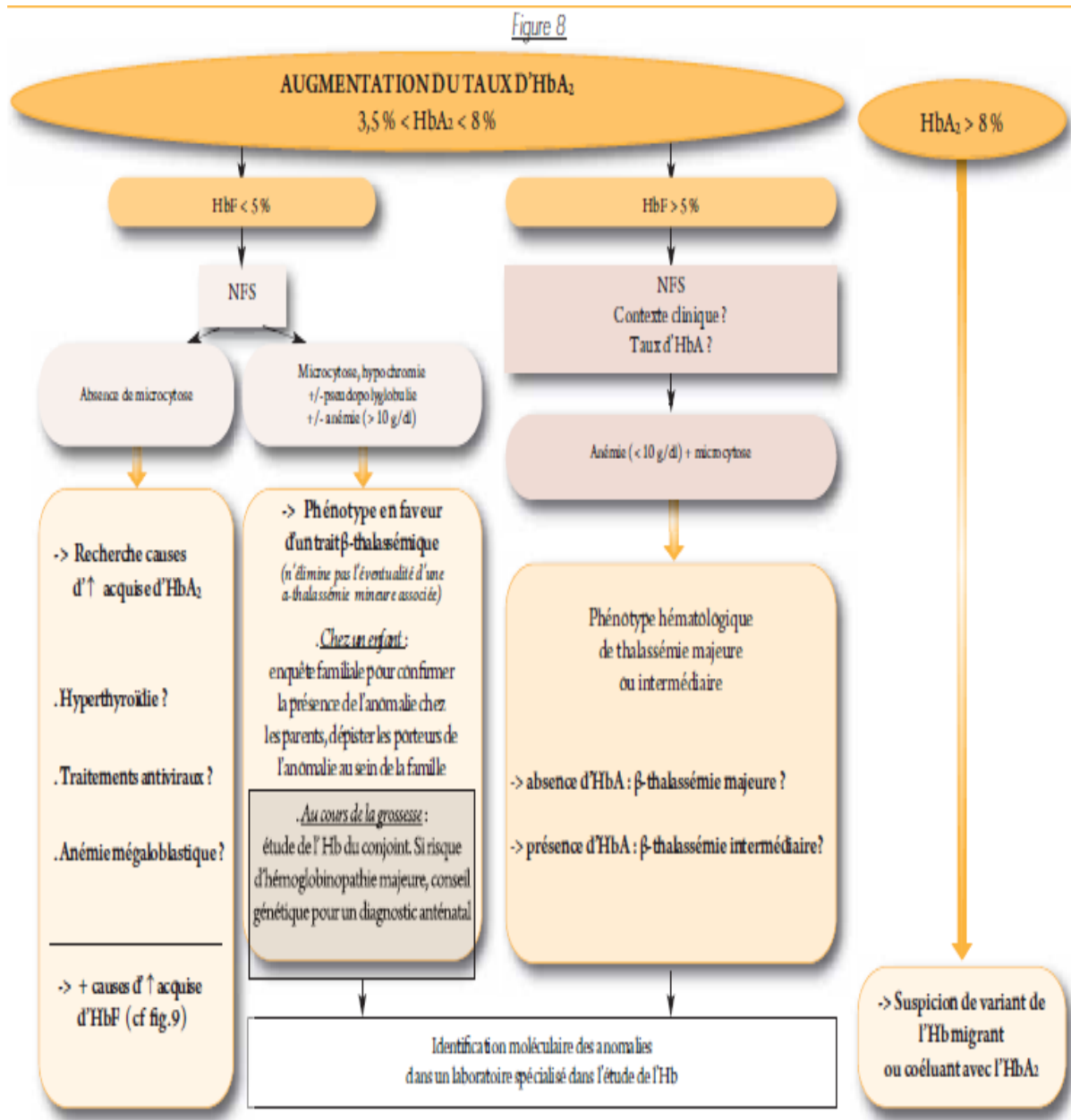
Frottis au cours d'une thalassémie majeure  
La morphologie érythrocytaire irrégulière est typique avec la présence de cellules cibles (t), de normoblastes (n) et de ponctuations basophiles (b). Un monocyte (m) semble phagocyter une hématie

## ANNEXE 3 : Algorithmes pour l'interprétation des résultats



Stratégie proposée par la SFBC pour la recherche d'une anomalie de l'Hb

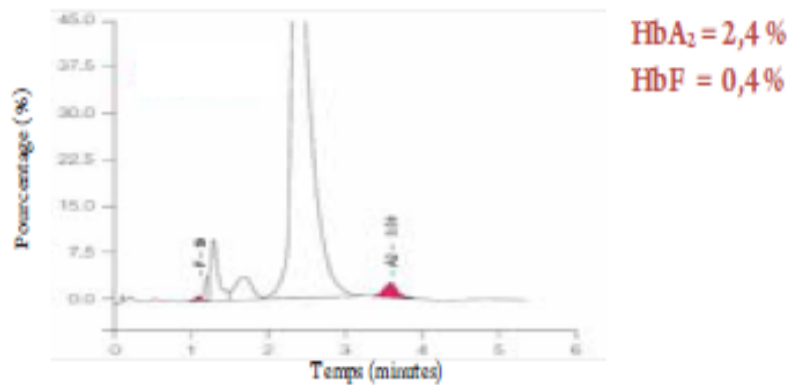
Figure 8



## ANNEXE 4 : Quelques résultats de l'électrophorèse

*Exemple 1* : Profil normal

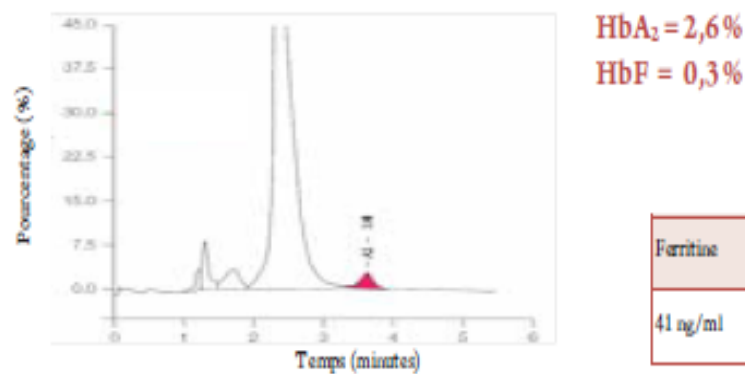
Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
Normal	15	Italie	5,33	16,5	30,9	36,9	44,7	84



1-Profil normal

*Exemple 2* :  $\alpha$ -thalassémie mineure

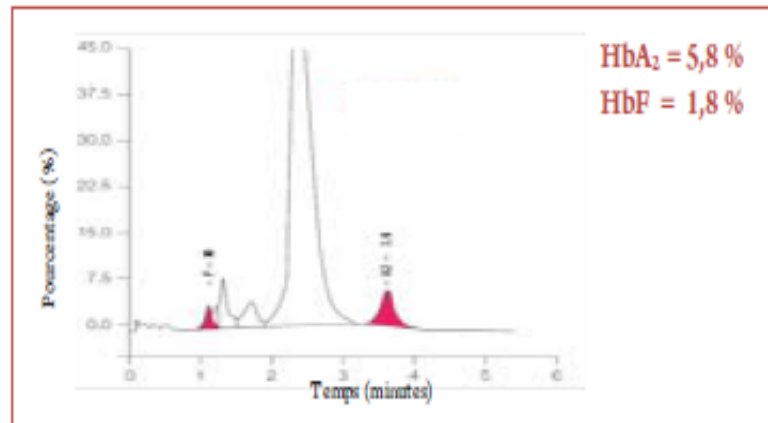
Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
Hétérozygotie $\alpha^s$ ...M <sup>s</sup> / $\alpha\alpha$	18	Italie	6,12	12,9	21,1	30,8	42	68

2-  $\alpha$  thalassémie mineure

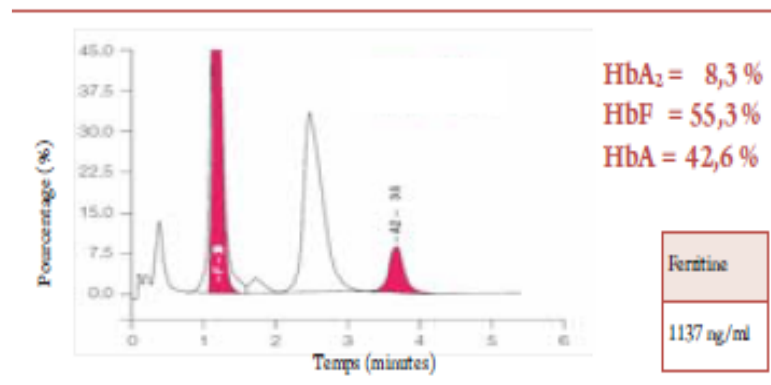


Exemple 3 :  $\beta$ -thalassémie mineure

Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	WGM (fl)
Hétérozygotie ( $\beta^+$ ) cod 39	36	Italie	5,49	11,8	21,5	31,7	3,37	68

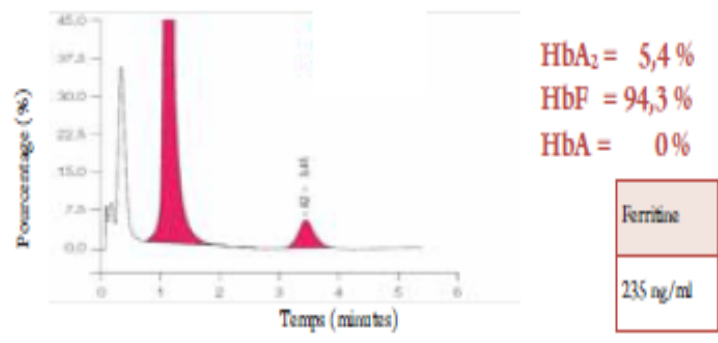
3-  $\beta$  thalassémie mineureExemple 6 :  $\beta$ -thalassémie intermédiaire

Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	WGM (fl)
Homozygotie ( $\beta^+$ )-87 Gy-158 C->T	54	Italie	4,79	10,3	21,5	32,0	32,1	67

4-  $\beta$  thalassémie intermédiaire

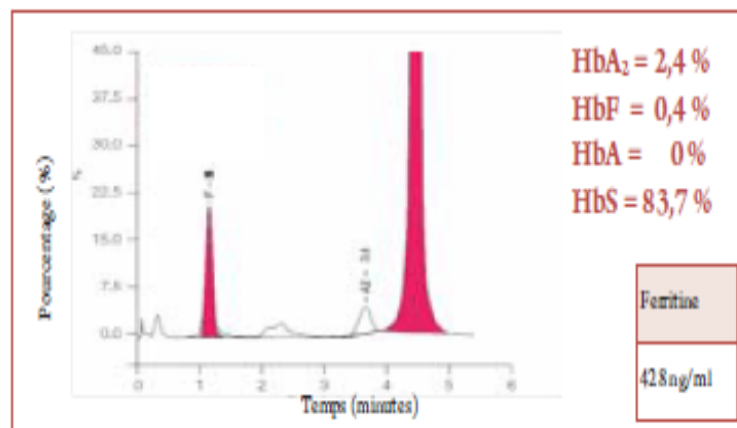
Exemple 7 :  $\beta$ -thalassémie majeure

Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
Hétérozygote ( $\beta^0$ ) cod 51 / Hb Lepore ( $\delta$ - $\beta$ hybride) Gy-158 C->T	8	Roumanie	3,18	69	21,7	30,8	22,4	70

5-  $\beta$  thalassémie majeure

## Exemple 9 : Drépanocytose homozygote

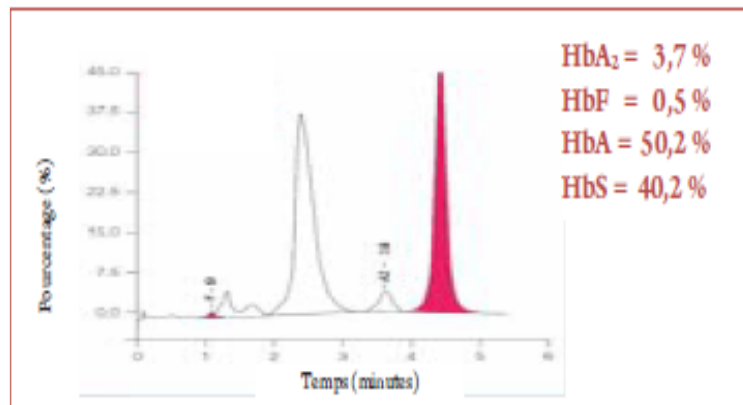
Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
Homozygote HbS [ $\beta^0$ (A3) Glu->Val]	11	Niger	3,91	7,9	23,3	30,6	26,0	66



## 6- Drépanocytose homozygote

**Exemple 8 : Drépanocytose hétérozygote**

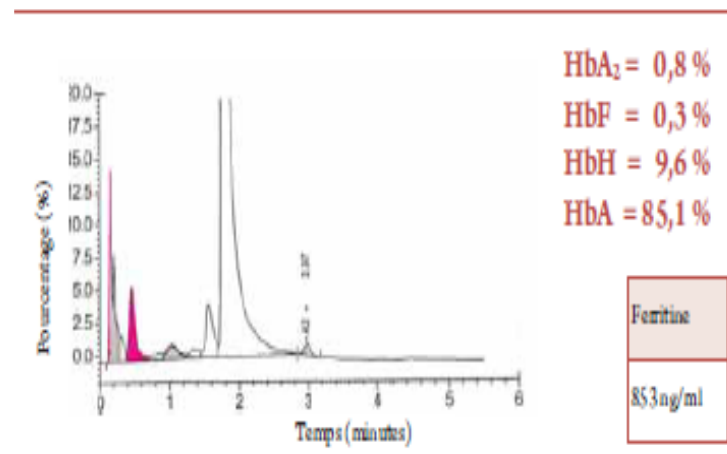
Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
Hétérozygote HbS [β 6 (A3) Glu->Val]	34	Nicaragua	4,42	13,1	29,7	33,1	39,6	89



**7- Drépanocytose hétérozygote**

**Exemple 10 : Hémoglobine H**

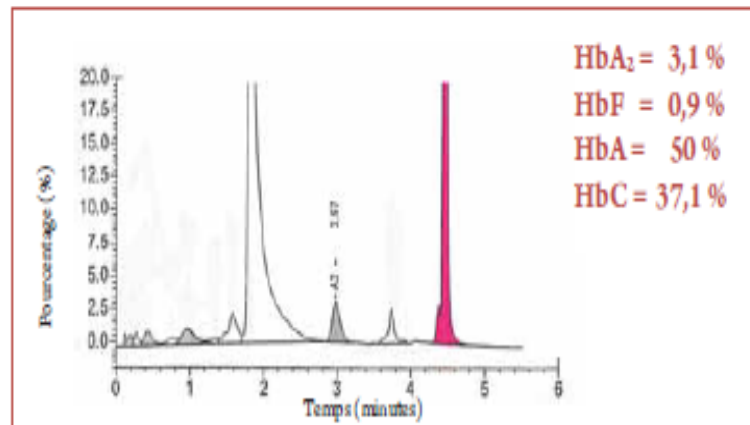
Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
[ $\alpha$ -thal <sup>1/2</sup> ]	24	Cambodge	646	11,7	18,1	31,2	37,5	58



**8- Hémoglobine H**

## Exemple 12 : Hémoglobinoses C hétérozygote

Génotype	Age	Origine	Hématies (T/l)	Hb (g/dl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	Hématocrite (%)	VGM (fl)
[β6 Glu->Lys]	35	Togo	4,87	14	28,7	36	39	80



## 9- Hémoglobinoses C hétérozygote

## Résumé

Les hémoglobinopathies, définies par la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des chaînes de globine, figurent parmi les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde. Le but de ce travail est le diagnostic des patients présentant une hémoglobinopathie et le dépistage précoce des formes infra cliniques (formes hétérozygotes). Il s'agit d'une étude prospective, réalisée dans le service d'hémobiologie et banque de sang du CHU Tlemcen. L'étude a duré 4 mois du 09/2016 au 12/2016 sur 69 sujets suspects d'hémoglobinopathie, des deux sexes, et de différents âges, provenant de différentes régions de la wilaya.

Nous comptons la présence d'hémoglobinopathies chez 30.43% des cas, 76.2 % parmi eux avaient une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote, 14.28% avaient une hémoglobinosé C hétérozygote, et 9.52% avaient une forme composite C/ $\beta$  thalassémie), avec une discrète prédominance masculine.

Le diagnostic des hémoglobinopathies nécessite impérativement la confrontation de l'étude de l'hémoglobine proprement dite, des données cytologiques et des données cliniques et de techniques très performantes pour une interprétation correcte des résultats

**Mots clés :** Hémoglobine, Hémoglobinopathies, Thalassémie, Hémoglobinosé C

## Abstract

Hemoglobinopathies, defined by the presence of qualitative and / or quantitative abnormalities of the globin chains, are among the most frequent genetic diseases in the world. The aim of this work is the diagnosis of patients with hemoglobinopathy and early detection of subclinical forms (heterozygous forms). This is a prospective study, carried out in the department of hemobiology and blood bank of CHU Tlemcen.

The study lasted 4 months from 09/2016 to 12/2016 on 69 suspected haemoglobinopathy subjects, of both sexes, and of different ages, coming from different regions of the wilaya. We found hemoglobinopathies in 30.43% of cases, 76.2% had heterozygous  $\beta$ -thalassemia, 14.28% had hemoglobin C heterozygous, and 9.52% had a C /  $\beta$  -thalassemia composite form, with a male predominance.

The diagnosis of hemoglobinopathies imperatively requires the comparison of the study of hemoglobin proper, cytological data and clinical data and of very high-performance techniques for a correct interpretation of the results.

**Key words:** Hemoglobin, Hemoglobinopathies, Thalassemia, Hemoglobinosis C

## الملخص

مرض خضاب الدم ينتج عن خلل في نوعية او كمية سلاسل الهيموغلوبين .يعتبر من الأمراض الوراثية الأكثر انتشارا في العالم الهدف من دراستنا هو تشخيص المرضى الحاملين لهذا الداء و الكشف المبكر للحالات التحت سريرية. هذه الدراسة هي دراسة استطلاعية تمت في وحدة أمراض و بنك الدم في المستشفى الجامعي بتلمسان. الدراسة امتدت لمدة اربعة اشهر من 09/2016 الى 12/2016 و تضمنت 69 شخصا من كلا الجنسين ومن مختلف الأعمار، من مناطق مختلفة من الولاية.

نتوقع وجود أمراض خضاب الدم في 30.43 من الحالات، كان 76.2% منهم متخالف  $\beta$  الثلاسيما كان 14.28% متغايرة الهيموجلوبين C و 9.52% لديهم النوع المشترك بين C و  $\beta$  الثلاسيما.

تشخيص أمراض خضاب الدم يتطلب حتما مواجهة دراسة الهيموغلوبين في حد ذاته، و البحث في البيانات الخلوية والسريية وذلك باستعمال تقنيات فعالة جدا من أجل التفسير الصحيح للنتائج.

**الكلمات المفتاحية:** الهيموغلوبين، مرض خضاب الدم، الثلاسيما، الهيموجلوبين