

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -
Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel -

Faculté des sciences de la Nature et de la
vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة الحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلووية

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option : Biochimie et Biologie Moléculaire

Thème

Etude des paramètres hématologiques chez des enfants atteints d'une hémoglobinopathie au niveau de service de pédiatrie dans la wilaya de Jijel et au CHU de Constantine.

Membres de jury

Président : Mme ABBES Arbia

Examineur : Melle RAZZAGUI Abir

Encadreur : Mme BENSEGHIER Salima

Présenté par :

BELHADJ Imene

BOUFENGHOUR Djennate

Année universitaire : 2016-2017

N° d'ordre :

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*Nos vifs remerciement vont également à **nos familles** pour leur apport permanent tout au long de ce parcours.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **Mme BENSEGHIER Salima**, pour ses précieux conseils et son aide durant la période du travail.*

*Nos vifs remerciement vont également aux membres de jury **Mme ABBES** et **Melle RAZZAGUI** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs Propositions.*

*Nos vifs remerciements infiniment au **Professeur NADJER**, le médecin chef, responsable du laboratoire **HLA** au service physiologie dans le **CHU** de Constantine, et tous les membres de ce laboratoire surtout **Dr. BOUCHIHA** qui nous a accueillis au sein du laboratoire et qui nous a mis à notre disposition les conditions nécessaires pour la réalisation de ce travail qu'il trouve ici nos respect*

et reconnaissance.

*Nous adressons aussi nos plus vifs remerciements au **Professeur ABADI**,
médecin chef, responsable du laboratoire de biochimie du CHU de
Constantine et à tous les membres du laboratoire qui nous ont aidés à
réaliser une partie de notre travail.*

*Nos plus vifs remerciements à tous les enseignants du département de
Biologie Moléculaire et Cellulaire de la faculté des sciences de la nature et
de la vie de l'université de Jijel.*

A nos amis pour les multiples encouragements.

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont
participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*

Sommaire

Introduction.....	1
Partie I : Recherche bibliographique	
Chapitre I : Rappel sur l'hémoglobine	
I.1. La structure de l'hémoglobine.....	2
I.1.1. La structure de la globine.....	2
I.1.2. La structure de l'hème.....	3
I.2. Les forme de l'hémoglobine.....	3
I.2.1. L'hémoglobine normale.....	3
A. L'hémoglobine embryonnaire(HbE).....	3
B. L'hémoglobine fœtale (HbF).....	3
C.L'hémoglobine adulte (HbA).....	3
I.2.2. La classification des hémoglobines d'origine structurales.....	4
I.3. La synthèse de l'hémoglobine.....	4
I.4. Les groupe des gènes qui codent pour l'hémoglobine.....	5
I.4.1. Le groupe de gène de type α	5
I.4.2. Le groupe de gène de type β	5
I.5. La fonction de L'hémoglobine.....	6
I.6. Le catabolisme de l'hémoglobine.....	6
Chapitre II : Les hémoglobinopathies	
II.1. Les anomalies structurales de l'hémoglobine.....	7
II.1.1. La drépanocytose.....	7
II.1.1.1. Epidémiologie de la drépanocytose.....	7
II.1.1.2. La physiopathologie de la drépanocytose.....	8
II.1.1.3. Les caractéristiques cliniques de la drépanocytose.....	8
II.1.1.4. Les singes biologiques de la drépanocytose.....	9
II.1.2. Les autres hémoglobinopathies.....	9
II.2. Les thalassémies.....	9
II.2.1. Les β -thalassémies.....	9
II.2.1.1. L'épidémiologie des β -thalassémies.....	9
II.2.1.2. La physiopathologie des β -thalassémies.....	10
II.2.1.3. La classification des lésions moléculaire des β -thalassémies.....	10
II.2.1.4. La classification clinique des β -thalassémies.....	10
A. La β -thalassémie majeure.....	10
B. La β -thalassémie intermédiaire.....	11
C. La β -thalassémie hétérozygote ou mineure.....	12
II.2.1.5. Les facteurs modulateurs d'origine génétique de β -thalassémie.....	12
A. Les facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes.....	12
B. La modulation de la sévérité de persistance d'HbF.....	13
II.2.2. Les α -thalassémies.....	13
II.2.2.1. Epidémiologie des α -thalassémies.....	13
II.2.2.2. La physiopathologie des α -thalassémies.....	13

II.2.2.3. La classification des α -thalassémies.....	13
Chapitre III : Diagnostic et traitement biologique des hémoglobinopathies	
III. 1. Le diagnostic.....	14
III.1. 1. Le diagnostic biologique classique.....	14
III.1. 1.1. L'hémogramme ou FNS.....	14
III.1. 1.2. Les techniques électrophorétique et chromatographiques.....	14
III.1. 1.2.1. L'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin.....	14
III.1. 1.2.2. L'électrophorèse à pH acide.....	14
III.1. 1.2.3. L'isoélectrofocalisation.....	14
III.1. 1.2.4. L'électrophorèse capillaire.....	14
III.1. 1.2.5. L'électrophorèse des chaînes de globine.....	14
III.1. 1.2.6. La chromatographie liquide à haute performance(HPLC).....	14
III.1.2.7. La chromatographie d'échangeuse d'ions.....	14
III.1. 1.3. Technique hématologique et biochimique complémentaire.....	15
III.1. 1.3.1. Test de falciformation.....	15
III.1. 1.3.2. Test d'Itano.....	15
III.1. 1.3.3. Le test de stabilité à l'isopropanol ou par la chaleur.....	15
III.1. 1.3.4. Le test de KIEIHAUER.....	15
III.1. 1.3.5. La recherche de corps de Heinz.....	15
III.1. 1.3.6. Le dosage du fer sérique.....	15
III.1. 1.3.7. Le dosage de la ferritine.....	15
III.1. 1. 2. Le diagnostic par la biologie moléculaire.....	16
III.1. 2.1. La PCR (Polymérase Chain Réaction).....	16
III.1. 2.2. Reverse Dot-blot.....	16
III.1. 2.3. La Gap-PCR.....	16
III.1. 2.4. Séquençage des gènes.....	16
III. 2. Traitement.....	16
III. 2.1. Le traitement conventionnel.....	16
III. 2. 2. Les nouvelles approches thérapeutiques.....	16
III. 2. 3. Les traitements pharmacologiques.....	17
Partie II	
Partie pratique	
Chapitre I. Matériel et Méthodes	
I.1. Cadre d'étude.....	18
I.2. Population étudiée.....	18
I.3. Période d'étude.....	18
I.4. Prélèvement sanguin.....	18
I.5. L'hémogramme.....	18
I.6. Electrophorèse capillaire d'hémoglobine.....	18
I.7. Système HLA par sérologie lympho-cytotoxicité complément dépendante.....	20
I.8. Analyses statistiques des données.....	21
Chapitre II. Résultats et discussion	
II.1. Épidémiologie.....	23

II.1.1. La répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathies.....	23
II.1.2. Etude des profils électrophorétiques des malades selon les différents types des hémoglobinopathies.....	23
II.1.2.1. Les β -thalassémies.....	24
II.1.2.2. Les drépanocytoses.....	25
II.1.2.3. Les thalasso-drépanocytoses.....	26
II.1.3. La répartition des patients selon le sexe.....	26
II.1.4. La répartition des patients selon le sexe et le type d'hémoglobinopathie.....	27
II.1.5. La répartition des patients selon l'âge.....	28
II.1.6. Répartition des patients selon la région.....	29
II.1.7. Distribution géographique des hémoglobinopathies identifiées dans la population de Jijel.....	29
II.1.8. La répartition des patients selon le taux de consanguinité.....	30
II.1.9. La répartition des patients selon le diagnostic.....	30
II.1.10. La répartition des patients selon le taux de globule rouge.....	31
II.1.11. La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	33
II.1.12. La répartition des patients selon le Volume Globulaire Moyen (VGM).....	34
II.1.13. La répartition des patients selon Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH).....	35
II.1.14. La répartition des patients selon La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH).....	36
II.1.15. La répartition des patients selon L'hématocrite (HTC).....	37
II.1.16. La répartition des patients selon le Type d'anémie.....	38
II.1.17. La répartition des patients selon l'état du fer.....	40
II.2. Le traitement.....	41
II.2.1. La transfusion sanguin.....	41
II.2.2. L'hydroxurée (HU).....	41
II.2.3. Les chélateurs de fer.....	41
II.2.4. La greffe de la moelle osseuse.....	42
Conclusion.....	44
Références bibliographiques.....	46
Annexes	

Liste des figures

Figure 01	La structure tridimensionnelle de l'hémoglobine.....	2
Figure 02	La structure de l'hème.....	3
Figure 03	Evolution de la synthèse des différentes chaînes de globine au cours de la vie	4
Figure 04	Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16.....	5
Figure 05	Organisation des gènes de globine	6
Figure 06	Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	8
Figure 07	La répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathie.....	23
Figure 08 .a	Le profile électrophorétique d'un sang normal.....	24
Figure 08.b	Le profile électrophorétique d'une β -thalassémie.....	24
Figure 09.a	Le profile électrophorétique d'un sang normal.....	25
Figure 09.b	Le profile électrophorétique d'un variant de l'hémoglobine S.....	25
Figure 10.a	Le profile électrophorétique d'un sang normal.....	26
Figure 10.b	Le profile électrophorétique d'un variant de l'hémoglobine S et F	26
Figure 11	La répartition de la population totale selon le sexe.....	26
Figure 12	La répartition des patients selon l'âge.....	28
Figure 13	La répartition des patients selon la région.....	29
Figure 14	La répartition des patients selon le taux de consanguinité.....	30
Figure 15	La répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie.....	31
Figure 16	Variation du nombre des globules rouges.....	32
Figure 17	La répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine.....	34
Figure 18	Variation du volume globulaire moyen (VGM) (fl) chez les malades.....	35
Figure 19	Variation du La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (g/dl) chez les malades.....	36
Figure 20	Variation du la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.....	37
Figure 21	La variation des hématocrites chez les malades.....	38
Figure 22	La variation des patients selon le type d'anémie.....	39
Figure 23	Les variations de la ferréitinémie chez les malades.....	40

Liste des tableaux

Tableau n°01	La classification génique et phénotypique des principales α -thalassémies...	14
Tableau n°02	La répartition des patients selon le sexe et le type d'hémoglobinopathie.....	27
Tableau n°03	La distribution géographique des hémoglobinopathies identifiées dans la population de Jijel.....	29
Tableau n°04	Typage HLA chez un patient atteint d'une B thalassémie.....	42
Tableau n°05	Typage HLA chez un patient atteint d'une thalasso-drépanocytose.....	43
Tableau n°06	Typage HLA chez un patient drépanocytaire.....	44

Liste des abréviations

Hb : Hémoglobine.

3D : Tridimensionnelle.

HbE : Hémoglobine Embryonnaire.

HbF : Hémoglobine Fœtale.

HbA : Hémoglobine Adulte.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

Pg : Picogramme.

fl : femtolitre.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ADN : Acide Désoxy riboNucléique.

g/dl : gramme par décilitre.

GR: Globule Rouge.

Kb: kilobase.

AHSP: L'Alpha Hemoglobin Stabilising Protein.

FNS : Numération Formule Sanguine.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

PHHF : Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale.

PCR : Polymérase Chain Réaction.

DFX : Déferoxamine.

HU : Hydroxyurée.

HTC : Hématocrite.

EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra-Acétate.

Nm : nanomètre.

HLA: Human Leucocyte Antigen.

L'hémoglobine, le pigment rouge du sang, son abondance, et sa facilité d'isolement fait un objet de recherche depuis les temps anciens. A vrais dire, l'histoire de la chimie des protéines commence avec l'étude de l'hémoglobine (Hb). L'observation de cristaux d'Hb est rapportée pour la première fois en 1840 par Friedrich Hunefeld, et en 1909 un atlas photographique de cristaux d'Hb de plusieurs centaines d'espèces est publié par Edward Reichert et Amos Brown (Vovet et Vovet, 2005).

L'anomalie hémoglobinique est l'apparition d'une hémoglobine anormale qui se distingue des hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Les anomalies les plus fréquentes affectent les chaînes polypeptidiques β , plus rarement les chaînes α , exceptionnellement les chaînes γ ou δ . La modification la plus habituelle est la substitution d'un acide aminé de la chaîne par un autre acide aminé. C'est ainsi que dans les trois hémoglobinopathies à diffusion mondiale, la drépanocytose, l'hémoglobinose C et l'hémoglobinose E, l'anomalie structurale est la substitution d'un seul acide aminé des chaînes β de l'hémoglobine A par un autre acide aminé (Kafando *et al.*, 2008).

L'identification des anomalies de l'Hb repose dans la majorité des cas sur l'analyse du phénotype. L'origine ethnique du patient, quelque renseignement clinique, un hémogramme récent à distance de toute transfusion, la notion de carence martiale doivent accompagner la demande d'examens. L'électrophorèse est l'examen de la première intention et permet de détecter de nombreux variants de l'Hb, grâce à la visualisation de bandes anormales par rapport à des témoins normaux. Certains laboratoires lui préfèrent la focalisation isoélectrique, technique plus délicate à mettre en œuvre, mais plus résolutive. Les méthodes chromatographiques, sur microcolonnes notamment, permettent la quantification de différentes fractions de l'Hb (HbA₂, F, S...). D'autres examens, tels que les testes de falciformation, de solubilité, d'instabilité, le test de Kleihauer-Betke, sont, dans certains cas, d'utiles examens complémentaires. L'interprétation des résultats doit prendre en compte l'ensemble des données. Dans notre étude, nous avons adopté la technique de l'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine (Bruno, 2016).

L'objectif de notre travail était d'analyser les différents paramètres hématologiques, électrophorétiques de 173 patients atteints d'une hémoglobinopathie principalement la β -thalassémie, la drépanocytose ou l'association des deux anomalies qui ont été hospitalisées au service de pédiatrie au CHU de Constantine, aux EPH de JIJEL, Taher et EL-Milia.

Le terme l'hémoglobine (Hb) a été utilisé pour la première fois en 1862 par Hoe-Seyler pour désigner le pigment respiratoire, contenu dans les globules rouges et permettant le transport de l'oxygène. Les hémoglobines constituent une famille très ancienne de molécules, apparue simultanément à la vie aérobie dans l'évolution des espèces. L'hémoglobine, hétéroprotéine de masse moléculaire 64500 Da, comporte une partie non protéique, l'hème, et une fraction protéique, la globine. Il s'agit d'un tétramère composé de 4 hèmes plus 4 globines. Il existe plusieurs types d'hémoglobine, l'Hb embryonnaire, fœtale et adulte (Metha et Hoffbrand, 2003).

I.1. Structure de l'hémoglobine

L'élucidation de la structure tridimensionnelle (3D) de l'Hb par Perutz, a commencé en 1936. La molécule de l'Hb est presque sphérique, avec un diamètre de 55Å. Les quatre chaînes sont assemblées selon une disposition tétraédrique. Les groupes d'hème sont localisés dans des crevasses près de périphérique de la molécule, un dans chaque sous-unité (figure 1) (Grossley et Orkin, 1993).

I.1.1. Structure de la globine

L'hémoglobine est une protéine tétraédrique, constituée de deux chaînes alpha (α) et deux chaînes non alpha (beta β ; delta δ et gamma γ), les quatre protomères étant identiques deux à deux. La chaîne α comporte 141 résidus, la chaîne β , δ et γ sont constituées par 146 résidus (Bruno, 2016). La chaîne ainsi formée s'enroule sur elle-même en spirale pour réaliser une structure secondaire en hélice. En fait, l'hélice est discontinue, l'ensemble de la chaîne formant 8 segments hélicoïdaux (A, B, C, D, E, F, G et H) et porte une crevasse entre hélices E et F où s'insère une molécule d'hème (Rivière et Sadelain, 1997). La réunion de deux chaînes α et de deux chaînes β forme une molécule symétrique globulaire (figure 1) (Bernard *et al.*, 1998).

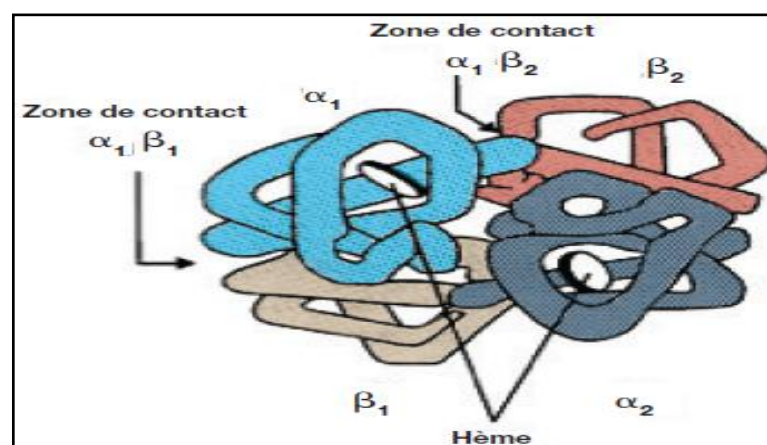


Figure 1 : la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine (Bruno, 2016).

I.1.2. Structure de l'hème

L'hème est constitué d'une partie organique et d'un atome de fer. La partie organique, la protoporphirine, est formée de quatre cycles pyrrole. Les quatre pyrroponts méthane sont unis par des ponts et fixés sur le cycle tétrapyrrole. L'atome du fer de l'hème se lie aux quatre azotes au centre du cycle protoporphirine (figure 2) (Diakité, 2005).

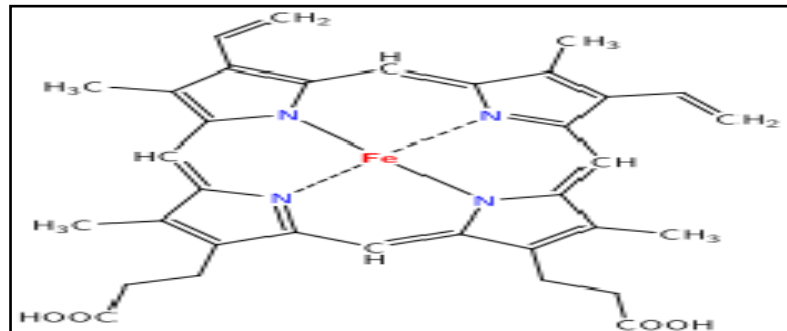


Figure 2 : La structure de l'hème (Bruno, 2016).

I.2. Formes de l'hémoglobine

I.2.1. L'hémoglobine normale

Les hémoglobines des vertébrés sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes de type α et deux chaînes de type β . Il existe plusieurs types d'Hb différents par la nature des deux chaînes de type β . Ainsi nous avons : HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$), HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), HbF ($\alpha_2\gamma_2$), HbE ($\zeta_2\varepsilon_2$) (Dunod, 2009).

A. L'hémoglobine embryonnaire (HbE)

Pendant les premières semaines de la vie, l'embryon humain possède un Hb embryonnaire ou HbE, de forme $\alpha_2\gamma_2$. Cette Hb est progressivement remplacée par son homologue fœtal (en 3 mois environ), elle-même faisant place à la forme adulte, pour disparaître 6 mois environ après la naissance (Dunod, 2009).

B. L'hémoglobine fœtale (HbF)

Les fœtus ont leur propre Hb appelée HbF ($\alpha_2\gamma_2$) qui diffère de l'Hb adulte. Une propriété importante de l'HbF est qu'elle a une affinité plus élevée pour l'oxygène dans les conditions physiologique que l'HbA (Marshall et Bangert, 2005).

C. L'hémoglobine adulte (HbA)

Chez l'adulte HbA est la principale Hb. Elle est constituée de deux chaînes α et deux chaînes β . Les adultes ont également une Hb mineure appelée HbA₂, qui contient des chaînes δ à la place des chaînes beta (β) de l'Hb A₁ (Marshall et Bangert, 2005).

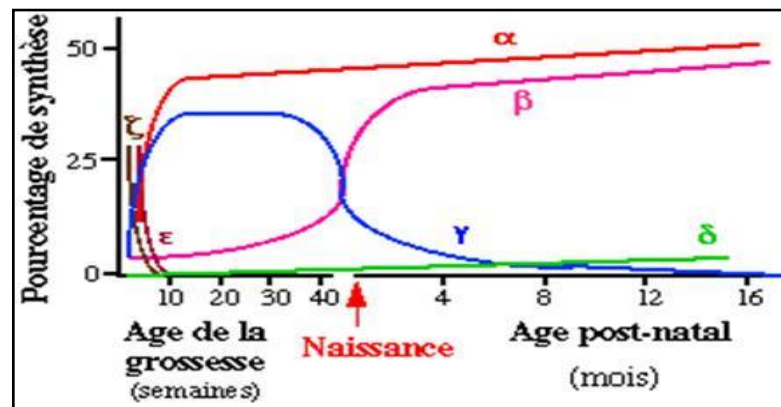


Figure 3: Evolution de la synthèse des différentes chaînes de globine au cours de la vie (Kamkoum et Lavoinnie, 2003).

I.2.2. La classification des hémoglobines d'origine structurales

Les anomalies de structure ont pour chef de file la drépanocytose ou anémie à hématies falciformes, ainsi, l'HbC, l'HbD, l'HbE, l'HbM, l'HbSC, l'Hb β thalasso-drépanocytose (Siguret et Andreux, 1997).

L'HbS : due à une mutation au niveau de la chaîne β (Glu 6 → Val) ou drépanocytose est fréquente en Afrique sub-saharienne et également retrouvée aux Antilles, au Maghreb, en Sicile, en Grèce, dans tout le Moyen-Orient et aux Indes (Bruno, 2016).

L'HbC : due à une mutation au niveau de la chaîne β (Glu6 → lys), fréquente en Afrique et en Maghreb (Bruno, 2016).

HbE : due à une mutation au niveau de la chaîne β (Glu26 → lys), fréquente dans le Sud-est asiatique (Bruno, 2016).

L'HbD dont HbD Panjab (Glu121 → gln) en Inde (Bruno, 2016).

I. 3. La synthèse de l'hémoglobine

La synthèse de l'Hb commence dès la troisième semaine de la vie intra-utérine. La synthèse de l'hème a lieu dans la moelle osseuse à partir de la glycine et de l'acide succinique ; les porphyrines sont synthétisées puis le fer s'incorpore pour donner la molécule de l'hème.

La synthèse de la globine suit le schéma de la synthèse des protéines et est sous la dépendance de gène de structure autosomique. La synthèse des chaînes α est contrôlée par des gènes situés sur le bras court du chromosome 16. Ces chaînes sont codées successivement par les gènes, ζ, ψζ, ψα2, ψα1, α2, α1, θ. En ce qui concerne les chaînes non α (β, δ, γ) elles sont codées par plusieurs gènes : ε, Gγ, Aγ, ψβ1, δ, β, situés sur le bras court du chromosome 11. La

synchronisation de la synthèse de l'hème et de celle de la globine est assurée par l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globine (figure 4) (Bernard *et al.*, 1998).

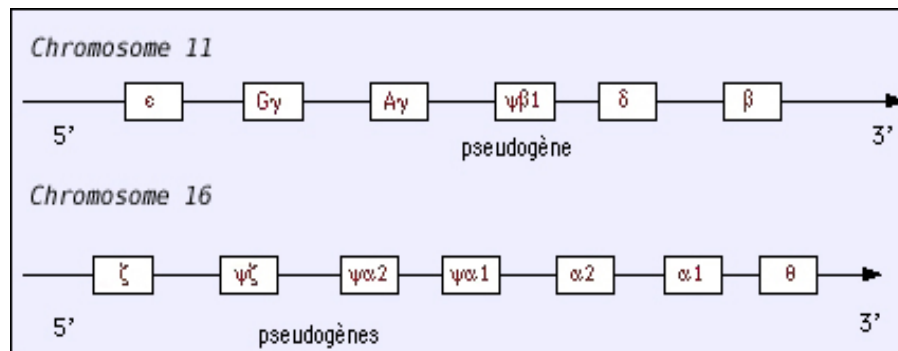


Figure 4: Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16 (Labie et Elion, 2005).

I.4. Les groupe des gènes qui codent pour l'hémoglobine

I.4.1. Le groupe des gènes de type α

Il est localisé sur le chromosome 16. Il comprend, de 3' à 5' (sur une petite séquence de DNA de 35Kb) : deux gènes de structure α_1 et α_2 , fonctionnels dès la vie embryonnaire ; un gène de structure ζ permettant la formation des chaînes ζ (qui remplacent les chaînes α au cours des premiers semaines de la vie embryonnaire). Chez un sujet normal, les gènes α_1 et α_2 sont dupliqués. Il existe donc quatre gènes de structure α pour une paire de chromosome. En revanche, les gènes α_2 sont trois fois plus exprimés que les gènes α_1 (figure 4) (Michel et Sébahoum, 2005).

I.4.2. Le groupe des gènes de types β

Il est localisé sur le bras court du chromosome 11 (dans le fragment de DNA de 6Kb) et il comprend de 3' vers 5' : un gène β , dont l'expression débute à la fin du premier trimestre de la gestation ; un gène δ , fonctionnel après la naissance ; deux gènes $A\gamma$ et $G\gamma$ qui diffèrent par la variation d'un acide aminé en position 136 de la chaîne fœtale (glycine et alanine) ; un gène ϵ embryonnaire. Le gène β n'est pas dupliqué, contrairement aux gènes α . Les lésions qui touchent les gènes β s'expriment : si un seul gène est atteint pour 50% de l'Hb totale ; si aucun des deux gènes n'est fonctionnel pour 100% de l'Hb totale (Michel et Sébahoum, 2005).

En conséquence, la plupart des lésions qui porte sur le gène β sont plus sévères que celles qui touchent les gènes α . Pour chacun des groupes de gènes (α et β), il est possible de mettre en évidence des pseudogènes qui représentent des analogies avec les gènes de groupe considéré mais qui ne sont pas fonctionnels. Des structures participent au contrôle de l'activité des gènes comme les sites de reconnaissances de l'ARN polymérase permettant la transcription ou des enzymes de clivage des introns et d'épissage des exons (figure 5) (Michel et Sébahoum, 2005).

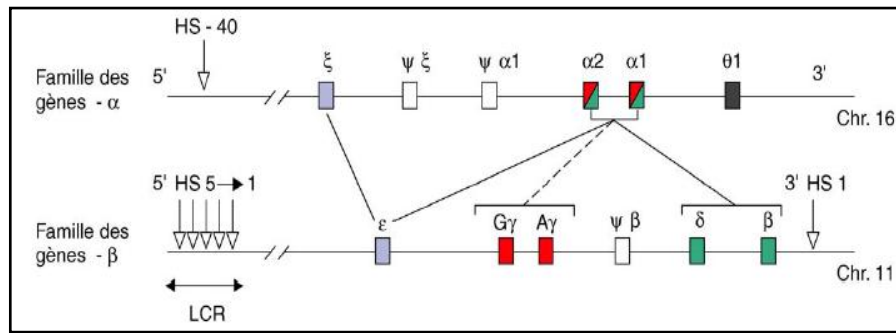


Figure 5 : Organisation des gènes de globine (Labie et Elion, 2005).

I.5. La fonction de l'hémoglobine

La principale fonction de l'hémoglobine est la fonction respiratoire. L'Hb assure donc la fixation de l'oxygène au niveau des poumons puis sa libération au niveau des tissus. Au cours de la fixation ou de la libération de l'oxygène, les sous unités α et β se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de la molécule à l'état désoxygéné et contraction à l'état oxygéné ce qui fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire. Elle assure également le transport du dioxyde de carbone des tissus aux poumons, ce gaz se combine aux groupements aminés de la globine pour former la carbaminohémoglobine (Couque et Montalembert, 2013).

I.6. Le catabolisme de l'hémoglobine

Après la mort du globule rouge, le stroma globulaire subit une dégradation dans les macrophages. La globine est décomposée en acides aminés ; le fer est réutilisé pour la synthèse d'une nouvelle molécule d'Hb. Le noyau tétrapyrolique de l'hème est transformé sous l'action d'enzymes spécifiques dans la cellule macrophagique en une série de pigment avec libération de monoxyde de carbone puis de bilirubine libre. Celle-ci subit dans l'hépatocyte une Glycéro-conjugaison pour donner la bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée passe dans la bile, y est éliminée en partie tandis qu'une partie est réabsorbée dans l'intestin et est éliminée dans les urines sous forme d'urobiline (Labie et Elion, 1995).

Les hémoglobinopathies sont des maladies congénitales de l'Hb, leur transmission génétique suit les lois de Mendel. On distingue deux types d'anomalies de l'Hb :

Les anomalies de structure, une Hb «anormale» est présente, entraînant ou non des signes fonctionnels. La plus fréquente est l'HbS, responsable de la drépanocytose et les autres anomalies structurelles.

Les anomalies de synthèse s'expriment dans le groupe très hétérogène des thalassémies (Nathalie *et al.*, 2016).

II.1. Les hémoglobinopathies d'origine structurales

Les anomalies de structure ont pour chef de file la drépanocytose ou anémie à hématies falciformes, ainsi, l'HbC, l'HbD, l'HbE, l'HbM, l'HbSC, l'Hb β thalasso-drépanocytose (Siguret et Andreux, 1997).

II.1. 1. La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive monogénique, monomutationnelle. Elle est liée à la présence d'une Hb anormale : l'HbS due à la mutation ponctuelle du gène de la β -globine situé sur le chromosome 11 (11p 11-5). Elle est caractérisée par une tendance des globules rouges à prendre une forme anormale, en faucille (Maître *et al.*, 2011).

II.1. 1. 1. Epidémiologie de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie extrêmement répandue, surtout en Afrique Noire Sub-saharienne. La fréquence du trait drépanocytaire augmente de l'Ouest à l'Est de l'Afrique, du Nord au Sud de l'Afrique (Renaudier, 2014).

II.1.1. 2. La physiopathologie de la drépanocytose

L'HbS est une Hb anormale résulte d'une mutation ponctuelle du 6^{ème} acide aminée de la chaîne β de la globine : l'acide glutamique est remplacé par la valine. La base normal A en position 6 est remplacé par la base U. Cette mutation ponctuelle entraîne une modification de la conformation spatiale de l'HbS. Il se forme un pont entre la première valine et la sixième valine sur la chaîne β de la globine aboutissant à l'état désoxygéné à une polymérisation des molécules. De longues fibres d'HbS rigides et insolubles se forment donnant une gélification. Les érythrocytes perdent leur déformabilité et leur plasticité et prennent un aspect caractéristique en faucille. Les molécules d'Hb polymérisées mènent à la falciformation des érythrocytes, lesquels peuvent se trouver coincés dans les petits vaisseaux sanguins, causant ainsi une vaste gamme de complications

graves sur le plan clinique et une hausse du taux de mortalité chez les personnes affectées. Cette hématie de forme anormale tend à se bloquer dans les petits vaisseaux formant des thromboses ; le trouble circulatoire qui en résulte aggrave la désaturation locale en oxygène et par conséquent la falciformation (figure 6) (Bouvenot *et al.*, 1995).

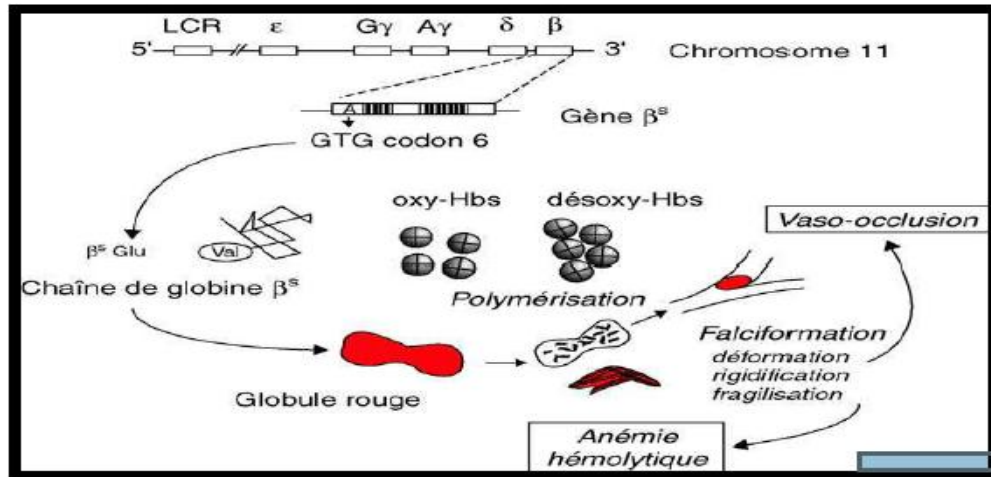


Figure 6: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (Lapie *et al.*, 2005).

II.1.1. 3. Les caractéristiques cliniques de la drépanocytose

Tous les désordres de falciformation sont associés avec des caractéristiques cliniques similaires :

Anémie hémolytique : qui se traduit par une fatigue. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut avoir des difficultés à respirer. Parfois, les seuls signes visibles sont la pâleur, l'ictère, l'augmentation de la fatigue et une mauvaise croissance ;

Crises aplasiques consécutives à une infection par le parvovirus B19, ou à un manque en vitamine B9 (acide folique) ;

Crise de séquestration viscérale provoquée par la déformation falciforme avec formation d'un pool d'érythrocytes dans le foie, la rate ou les poumons ;

Les crises douloureuses ou crises vaso-occlusives : qui sont dues à la « mauvaise » irrigation en sang de certains organes, se manifestent par des douleurs vives et brutales dans certaines parties du corps et peuvent, à la longue, entraîner la destruction de certains organes ou parties d'organes ;

Les autres caractéristiques cliniques incluent les lithiases vésiculaires pigmentaires avec cholécystite, des ulcères de jambe chroniques, une nécrose vasculaire des têtes fémorales et humérales ou d'autres os, une cardiomyopathie, une rétinopathie proliférative et une nécrose papillaire rénale (Mehta et Hoffbrand, 2003).

II.1.1. 4. Les signes biologiques de la drépanocytose

Le taux d'Hb atteint 7-9g /dl, mais les symptômes d'anémie sont habituellement légers et le frottis sanguin montre des cellules falciformes et souvent des caractéristiques d'atrophie splénique ainsi que les examens de dépistage de la falciformation montrent une augmentation de la turbidité du sang après désoxygénation. L'électrophorèse de l'Hb montre une Hb avec une migration anormale. Dans l'Hb SS, Hb A est absente. Le taux d'Hb F est habituellement légèrement augmenté (Mehta et Hoffbrand, 2003).

II.1. 2. Les autres hémoglobinopathies

Les autres hémoglobinopathies sont l'hémoglobinoase E, l'hémoglobinoase C, l'hémoglobine instable, l'hémoglobine M, l'hémoglobine à affinité modifiée pour l'oxygène et l'hémoglobinoase S/ β thalassémies. Cette dernière se traduit selon les cas par des accidents de thrombose ou une anémie isolée. Elles doivent être évoquées devant une microcytose chez un drépanocytaire ; la forme usuelle β^+/S présente, contrairement à la drépanocytose hétérozygote, plus d'HbS et d'HbF doit être distinguée de la drépanocytose homozygote par l'enquête familiale (Zittoun *et al.*, 1998).

II.2. Les hémoglobinopathies par défaut de synthèse

Les thalassémies sont des hémoglobinopathies à transmission autosomique récessive, caractérisées par un défaut de synthèse de l'une des chaînes. On aura donc:

Les α -thalassémies: c'est un défaut de synthèse de la chaîne α .

Les β -thalassémies qui sont dû à un défaut de synthèse de la chaîne β (Liaska *et al.*, 2016).

II.2.1. Les β - thalassémies

Les syndromes de β -thalassémie sont un groupe de troubles sanguins héréditaires caractérisés par une synthèse de la β -globine réduite ou absente, résultant d'une des près de 200 mutations ponctiformes ou des délétions différentes du gène de la globine β ou de ses séquences de contrôle du chromosome 11. Il existe un déséquilibre grave des chaînes α : $\beta^+\gamma$ avec dépôt de chaînes α dans les érythroblastes, érythropoïèse inefficace, anémie grave et hématopoïèse extra médullaire (Mehta et Hoffbrand, 2003).

II.2.1.1. L'épidémiologie des β - thalassémies

Les plus fortes densités des β -thalassémies sont décrites sur le porteur méditerranéen : Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce (la fréquence du trait est de l'ordre de 8% de la population), Afrique du Nord, Proche et Moyen-Orient sauf le Japon. En Afrique intertropicale, la fréquence varie de 1 à 5% selon les régions. En France, 36,5% des sujets originaires de pays à haut risque pour les β -

thalassémies résident dans la région parisienne et 63,5% en province, cette répartition géographique justifie le nom de thalassémies (Bonello-Palot *et al.*, 2016).

II.2.1.2. La physiopathologie des β -thalassémies

La β -thalassémie est provoquée par des mutations affectant les gènes β -globine sur le chromosome 11. Ces mutations peuvent se traduire en une chute (β^+) ou en une absence (β^0) de production de β -globine. En présence d'une β -thalassémie, les chaînes β de la globine sont structurellement normales, ce n'est que leur quantité qui est réduite (Langlois *et al.*, 2008).

II.2.1.3. La classification des lésions moléculaire des β -thalassémies

Les lésions moléculaires à l'origine des β -thalassémies sont nombreuses et la liste ne peut en être exhaustive. Ces lésions sont :

- Des délétions étendues qui sont rares.
- Des mutations non-sens.
- Des mutations décalantes du cadre de lecture par insertion ou délétion d'une ou de plusieurs bases.
- Des mutations affectant l'épissage normal du transcrit primaire en ARNm qui est une anomalie de la charnière exon-intron, anomalies de séquences consensus ou anomalies à l'intérieur d'un intron.
- Des mutations dans le promoteur du gène.
- Des mutations dans le site de polyadénylation (extrémité 3' de l'ARNm).
- Des mutations du site CAP (extrémité 5' de l'ARNm) (Couprie, 2000).

II.2.1.4. La classification clinique des β -thalassémies

On distingue trois syndromes cliniques de sévérité variable :

La β -thalassémie majeure ou anémie de Cooley et la β -thalassémie intermédiaire constituent les formes sévères.

La β -thalassémie mineur représente généralement la forme asymptomatique (Mehta et Hoffbrand, 2003).

A. La β -thalassémie majeure

La β -thalassémie majeure est la forme habituelle à l'état homozygote, il existe une suppression totale (forme β^0) ou une diminution considérable (forme β^+) de la synthèse des chaînes β de l'Hb. L'organisme réagit en augmentant la synthèse des chaînes γ , ce qui abouti à un très fort pourcentage d'Hb fœtale. Ce mécanisme compensateur est très imparfait et la quantité d'Hb ainsi produite reste insuffisante. Dans la forme β^0 , la quasi-totalité de l'Hb du sang est de type fœtal, et le

reste étant constitué par l'HbA₂. Dans la forme β^+ , il persiste une synthèse β résiduelle rendant compte de la présence d'un pourcentage variable d'HbA. Les transfusions sont nécessaires à la survie du patient (Baldan *et al.*, 2015).

Signes hématologiques

L'anémie est constante et sévère à un taux d'hémoglobine de 4 à 7 g/dl, commence dès la petite enfance par une altération de l'état général révélant une anémie microcytaire (VGM : 60-65 fl. Norme 90 fl), hypochrome (TCMH inférieur à 26 pg, et la CCMH inférieur à 33g/dl) (Mehta et Hoffbrand, 2003).

Signes biochimiques

L'électrophorèse de l'Hb montre que le pourcentage d'Hb F est constamment augmenté (50-98%), avec persistance de l'Hb A (5-45%) (Forme β^+) ou non (β^0), le taux d'HbA₂ est normal ou augmenté. Le taux du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion (Mehta et Hoffbrand, 2003).

Signes cliniques

La présentation clinique de la thalassémie majeure se produit entre 6 et 24 mois. Les nourrissons atteints deviennent progressivement pâles, des épisodes récurrents de fièvre, et l'élargissement progressif de l'abdomen causé par la spléno-hématomégalie peuvent survenir. La formation de calculs à l'intérieur de la vésicule biliaire peut survenir (Mehta et Hoffbrand, 2003).

B. La β -thalassémie intermédiaire

La β -thalassémie intermédiaire s'applique généralement à certaines formes homozygotes atténuées de l'anémie de Cooley. Elle représente 5 à 10% de l'ensemble des β -thalassémies homozygotes. Sur le plan génotypique, la β -thalassémie intermédiaire est habituellement β^+/β^+ ou peut être β^+/β^0 (Thuret, 2014).

Les signes hématologiques

La β -thalassémie intermédiaire est caractérisée par une anémie de gravité modérée (Hb entre 6 et 9g/dl), microcytaire (VGM entre 50 et 80 fl), hypochrome (TCMH entre 16 et 24 pg) régénérative de type hémolytique avec augmentation du taux de bilirubine. L'hyper réticulocytose, l'érythroblastose et la poikilocytose sont plus ou moins prononcés (Mehta et Hoffbrand, 2003).

Les signes biochimiques

L'électrophorèse de l'Hb montre une augmentation de l'Hb fœtale. La composition hémoglobinique en HbA₂ est également variable, elle peut être normale ou augmentée (HbA₂>4%) (Mehta et Hoffbrand, 2003).

Les signes cliniques

L'anémie est moins importante et assez bien tolérée par les malades. Les signes apparaissent plus tardivement, après l'âge de 2 ans et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines, tous les mois comme dans les formes majeures (Mehta et Hoffbrand, 2003).

C. La β -thalassémie hétérozygote ou mineure

La β -thalassémie mineure est due à la mutation d'un des deux gènes de la bêta globine et l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et produire un taux d'Hb normale ou proche de la normale. Les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygotes sont exceptionnellement anémiques, une splénomégalie de petite taille peut être palpée. Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou discrètement diminué (entre 10 et 13g /l), la réticulocytose est normale ou un peu élevée.

Le frottis sanguin peut montrer une anisocytose et une poïkilocytose. Les deux signes biologiques caractéristiques sont la microcytose (Volume moyen cellulaire < à 80 fl.), avec l'augmentation du taux d'HbA₂ ($\alpha 2\delta 2$) >3,3%. L'élévation du taux d'HbA₂ peut être masquée par une carence martiale significative (Madhar et al., 2005).

II.2.1.5. Les facteurs modulateurs d'origine génétique de la bêta thalassémie

A. Les facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes

- L'Alpha hemoglobin stabilising protein (AHSP): l'AHSP est une protéine chaperonne de la chaîne alpha-globine de description (Kihm *et al.*, 2002). Elle forme un complexe stable avec la chaîne α -globine et prévient ainsi la précipitation des chaînes libres (Luzzatto et Notaro, 2002).
- Modulation par association de variant alpha-globine (Thein, 2008).

B. La modulation de la sévérité par persistance d'HbF

Il est admis que plusieurs déterminants génétiques interviennent dans la modulation de l'expression de l'Hb fœtale, certains appartiennent au locus β -globine d'autres sont localisés sur d'autres loci (Zertal-Zidani *et al.*, 2002).

II.2.2. Les α - thalassémie

L'alpha thalassémie correspond à un déficit de la synthèse des chaînes α de la globine. Elle affecte par conséquent la synthèse des trois hémoglobines physiologiques. Dans les formes les plus

graves (atteinte au moins trois des quatre gènes α), on peut détecter des tétramères anormaux d'Hb, formés en période néonatale de quatre chaînes γ (hémoglobine Bart) et chez l'adulte de quatre chaînes β (hémoglobine H) (Saadia *et al.*, 2009).

II.2.2.1. Epidémiologie des α -thalassémies

Les α -thalassémies sont très fréquentes dans le Sud-Est asiatique (Laos, Thaïlande) ainsi qu'en Chine. Elles sont également retrouvées en Afrique (équatoriale surtout) (Weatherall, 2001).

II.2.2.2. La physiopathologie des α -thalassémies

Les physiopathologies des thalassémies résultent de l'association de plusieurs phénomènes : Un défaut de synthèse de l'Hb, c'est le seul qui a été observé chez l'hétérozygote : il explique la microcytose quasi constante dans les thalassémies. Un excès de la chaîne homologe (chaîne α dans les β et δ - β thalassémies, chaîne β ou γ dans les α thalassémie). Cet excès de chaîne libre qui précipite dans l'érythroblaste ou le globule n'est pathologique chez l'homozygote et l'HbH. Il entraîne une hémolyse à la fois intramédullaire et périphérique.

Dans les α -thalassémie en l'absence de gènes voisins permettant une compensation dans les formes majeurs, un tel phénomène ne peut pas exister (Bernard *et al.*, 1998).

II.2.2.3. La classification des α -thalassémies

Un individu sain présente 4 gènes α fonctionnels, soit un gène α_1 et un gène α_2 sur chaque chromosome 16. Il existe donc 4 situations géniques, phénotypiques et donc cliniques différentes selon le nombre de gènes α inactivés (tableau 1).

Tableau 1: La classification génique et phénotypique des principales α -thalassémies (De Montalembert, 2008)

Nombre de gènes α atteints	Dénomination génotypique	Dénomination phénotypique	Retentissement clinique
1	$-\alpha / \alpha$ α^+ -hétérozygote	α -thalassémie de type 2	Aucun : clinique « silencieuse »
2	$-- / \alpha$ α^0 - hétérozygote	α -thalassémie de type 1 hétérozygote	Mineur
	$-\alpha / -\alpha$ α^+ -hétérozygote	α -thalassémie de type 1 homozygote	Absent ou mineur
3	$-- / -\alpha$ Hémoglobinoses H délétionnelle	α -thalassémie majeure	Anémie hémolytique Microcytaire
	$-- / -\alpha$ Hémoglobinoses H non délétionnelle		Atteints clinique sévère
4	$--- / -$	Hydrops fœtal	Mort <i>in utero</i> ou à la période néo-natale

III. 1. Le diagnostic

III.1.1. Le diagnostic biologique classique

III.1. 1. 1. L'hémogramme ou FNS

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques (Lainey et Boirie, 2009).

III.1. 1. 2. Les techniques électrophorétiques et chromatographiques

III.1. 1. 2.1. L'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

C'est la technique standard la plus simple et la plus utilisée. Elle sépare les différentes hémoglobines en fonction de leurs charges et de la position de l'acide aminé muté dans la molécule (Vinatier, 2006).

III.1. 1. 2. 2. L'électrophorèse à pH acide (pH = 6)

Cette méthode permet une bonne séparation de l'HbS et D d'une part, et des hémoglobines C et A₂ d'autre part, et surtout les HbS, F et A dès la naissance (Couque et Montalembert, 2013).

III.1. 1. 2. 3. L'isoélectrofocalisation

L'isoélectrofocalisation est la technique de référence pour un programme de dépistage, qui permet la mise en évidence dès la naissance de l'Hb Bart qui est un signe indirect de la présence de l' α -thalassémie (Bruno, 2016).

III.1. 1. 2. 4. L'électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire est une technique d'électrophorèse liquide plus récemment développée pour l'étude de l'Hb (Couque et Montalembert, 2013).

III.1. 1. 2. 5. Electrophorèse des chaînes de globine

Cette électrophorèse est réalisée en gel de polyacrylamide, qui permet la séparation de la chaîne β de globine normale et de la chaîne β mutée de l'Hb instable (Couprie, 2000).

III.1. 1. 2. 6. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide à haute performance est une méthode physico-chimique, sépare les différentes fractions d'hémoglobines en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations (Couque et Montalembert, 2013).

III.1 .1 .2 .7. Chromatographie échangeuse d'ions

Des micro-colonnes échangeuses d'anions, prêtes à l'emploi, permettent de mesurer rapidement les taux d'HbA₂ et d'HbS (Siguret et Andreux, 1997).

III. 1. 1. 3. Techniques hématologiques et biochimiques complémentaires

III. 1. 1 . 3. 1. Test de falciformation

La technique consiste à mettre en contact, sur une lame, une goutte de sang avec une goutte de méta bisulfite de sodium, il permet de rechercher une drépanocytose (HbS) (Couprie, 2000).

III.1.1. 3. 2. Test d'Itano

Le test d'Itano permet de caractériser rapidement *in vitro* l'HbS. Ce traitement entraîne aussi la précipitation possible d'Hb anormales plus rares, telles que HbC, HbS (Masson, 2009).

III. 1. 1. 3. 3. Le test de stabilité à l'isopropanol ou par la chaleur

Ce test permet de mettre en évidence l'Hb instable comme l'Hb H, l'HbA. Ce variant d'Hb précipite en présence de l'isopropanol. Le test de dénaturation par la chaleur (incubation à 50 C° pendant 1 heure) est le plus utilisé (Vovan *et al.*, 1985).

III. 1. 1. 3. 4. Le test de KLEIHAUER

Le test de Kleihauer est un test cytochimique sur frottis sanguin permettant de quantifier le nombre d'hématies fœtales circulant dans le sang maternel. Cette technique permet de préciser le caractère cellulaire d'une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) (Couprie, 2000).

III. 1. 3. 5. La recherche du corps de Heinz

La formation de corps de Heinz résulte d'une lésion médicamenteuse des globules rouges, de la présence de molécules instables d'Hb, de la synthèse de chaîne déséquilibrée de globine due à une thalassémie ou d'une déficience enzymatique des globules rouges (Fenneteau et Maier-Redelsperger, 2000).

III. 1. 1. 3. 6. Le dosage du fer sérique

Ce dosage s'avère nécessaire pour faire le diagnostic différentiel avec les anémies microcytaires causées par une carence martiale. En biologie clinique, deux principales méthodes de dosage sont utilisées : la méthode colorimétrique et la photométrie d'absorption atomique (Couque et Montalembert, 2013).

III. 1. 1. 3. 7. Le dosage de la ferritine

Elle permet de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins. Son dosage permet d'apprécier les réserves en fer de l'organisme (Couque et Montalembert, 2013).

III. 1. 2. Le diagnostic par la biologie moléculaire

III. 1. 2. 1. La PCR (Polymérase Chain Réaction)

L'analyse par PCR consiste à amplifier un fragment d'ADN contenant l'exon de la chaîne β puis de soumettre ce réplique à l'action d'une enzyme de restriction et d'analyser les produits de digestion par électrophorèse (Etienn *et al.*, 1991).

III. 1. 2. 2. Reverse Dot-blot

Elle est utilisée pour l'identification des mutations β -thalassémiques les plus fréquentes dans les principales régions du monde et les diagnostics anténatals (Vinatier, 2006).

III. 1. 2. 3. La Gap-PCR

Repose sur le principe que les amorces sont construites de façon à être complémentaires des frontières de la délétion et amplifier ainsi un fragment spécifique à la délétion et qui la recouvre (Vinatier, 2006).

III. 1. 2. 4. Séquençage des gènes

Elle repose sur l'amplification sélective des gènes β , α_1 ou α_2 puis séquençage. Il est utilisé pour l'identification des variantes rares (Vinatier, 2006).

III.2. Traitement

Il existe plusieurs types de traitements des hémoglobinopathies : le traitement conventionnel et les nouvelles approches thérapeutiques, ainsi les traitements pharmacologiques (Medkour, 2008).

III. 2. 1. Le traitement conventionnel

Le traitement conventionnel des hémoglobinopathies repose essentiellement sur :

- Les transfusions concentrées de globules rouges de façon régulière
- La prévention de l'hépatite B réalisée par immunisation précoce.
- La splénectomie, si les besoins de sang sont excessifs.
- Chélation du fer à l'aide de déferoxamine (DFX) (Mehta et Victor Hoffbrand, 2003).

III. 2. 2. Les nouvelles approches thérapeutiques

Ces approches thérapeutiques potentielles peuvent être divisées en trois catégories :

- La transplantation de la moelle osseuse (Bachir *et al.*, 2015).

- Réactivation pharmacologique de l'hémoglobine fœtale (Costello, 2009).
- La thérapie génique des hémoglobinopathies : la stratégie de la thérapie génique pour les hémoglobinopathies a quatre objectifs:

1- le transfert d'un gène unique dans la lignée particulière de cellules souches hématopoïétiques.

2- l'expression endogène de la transgénèse à des niveaux élevés.

3- l'entretien permanent de l'expression du gène transféré.

4- l'utilisation d'un vecteur non pathogène sûr (May *et al.*, 2000).

III. 2. 3. Les traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques les plus fréquemment appliqués sont:

- La modulation de la densité des érythrocytes et inhibition de la déshydratation (Muller et Brugnara, 2001).
- L'hydroxyurée (HU) est le seul traitement de fond par voie orale (20-40mg/kg/jour). Ce traitement diminue le nombre de crises vaso-occlusives osseuses, de syndromes thoraciques aigus, de transfusions et d'hospitalisations (Lionnet *et al.*, 2009).

I.1. Cadre d'étude

Ce travail a été réalisé au service de pédiatrie de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) M^{ed} Essadik ben Yahia (JIJEL), EPH de Taher, EPH d'EL Milia et au CHU de Constantine.

I.2. Population étudiée

L'étude portée sur 173 malades des 2 sexes admis dans le service de pédiatrie pour une hémoglobinopathie. Les malades sont des enfants algériens venant de différents régions de la wilaya de JIJEL ainsi de différents Wilaya du Nord de l'Est Algérien.

I.3. Période d'étude

L'étude est descriptive, rétrospective des dossiers des patients hospitalisés entre Mai 2012 et Mai 2017. Le matériel de travail est constitué des dossiers médicaux de registre de consultation et des fiches de suivi gardés dans les archives du service sous-cité.

Les paramètres d'étude sont les suivants : L'âge, le sexe, volume globulaire moyen (VGM), Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine (TCMH), la mesure des taux d'hémoglobine (Hb), les globules rouges (GR), l'hématocrite (HTC), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la ferréтинémie. Électrophorèse Capillaire d'hémoglobine, le traitement.

I.4. Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patient. La collecte du sang a eu lieu dans un à intervalle du temps de transfusions de un mois. Le prélèvement sanguin a été fait sur des tubes contenant un anticoagulant EDTA.

I.5. L'hémogramme

L'hémogramme à été effectué pour certains patients. C'est le principal examen en hématologie. On regroupe sous ce nom la mesure de taux d'hémoglobine et de différents éléments figurés du sang, réalisée sur un échantillon du sang. Il comporte une étude quantitative des cellules : numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, mesure ou calcul de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, étude des constantes ou indices érythrocytaires (VGM, CCMH et TCMH) et plaquettaires. Le sang est recueilli dans des tubes EDTA et la lecture effectuée au multi paramètres ERMA INC (Full automatic blood cell counter PCE-210 (N) au niveau du laboratoire d'analyse médicale le jour même du prélèvement.

I.6. Electrophorèse capillaire d'hémoglobine

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBINE permet la séparation en milieu basique (pH 9, 4) des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A2) et à la détection des principales

hémoglobines anormales (notamment l'HbS, C, E et D) par électrophorèse capillaire dans le système automatique CAPILLARYS.

Le système automatique CAPILLARYS permet de réaliser toutes les séquences de l'électrophorèse jusqu'à l'obtention du profil des hémoglobines pour l'analyse qualitative ou quantitative.

L'analyse peut être réalisée sur l'hémolysat de globules rouges sédimentés, centrifugés puis lavés. Les hémoglobines, séparées dans des capillaires en silice fondue, sont détectées directement au niveau d'une cellule sur le capillaire par spectrophotométrie d'absorbance à 415 nm, longueur d'onde d'absorption spécifique des hémoglobines.

Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies. La détection directe donne automatiquement une quantification relative précise de chaque fraction individualisée dont les hémoglobines présentent un intérêt particulier tel que l'hémoglobine A2 pour le diagnostic des β thalassémies. De plus, la bonne séparation des différentes fractions permet de confirmer l'identification des variantes de l'hémoglobine, en particulier, de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D, et de l'hémoglobine E de l'hémoglobine C.

La quantification de l'hémoglobine A2 est également possible en présence d'hémoglobine E.

L'analyse se fait sur sang frais, prélevés sur anticoagulant (EDTA). Le sang doit être prélevé selon la procédure utilisée pour tout test de laboratoire d'analyses cliniques. Le sang peut être conservé au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 C°).

Pour la préparation des échantillons :

On agite le tube de prélèvement qui contient le volume du sang total à traiter, puis on centrifuge le sang total, pendant 5 minutes à 5000tr /min. On élimine le plasma et on lave 2 fois les globules rouges par 10 volumes d'eau physiologique. Les volumes de globules rouges inférieurs à 10 μ L doivent être manipulés avec précaution, par la suite on élimine l'excès de l'eau physiologique à la surface du culot globulaire lavé, les agiter au vortex avant de prélever les 10 μ L à hémolyser, et enfin on hémolyse 10 μ L de globules rouges par 130 μ L de solution hémolysant, suivi d'une agitation au vortex pendant 10 secondes puis incubé 5 minutes à température ambiante (Cotton *et al.*, 2006).

Le système CAPILLARYS est un instrument multiparamétrique automatique qui assure l'analyse des hémoglobines sur 7 capillaires en parallèles.

Dès la fin de l'analyse, la quantification relative des fractions est automatiquement effectuée et les profils peuvent être interprétés. Les pics d'hémoglobine A (HbA), F (Hb F) et A2 (Hb A2) sont identifiés de façon automatique et le pic d'Hb A est positionné au centre de la fenêtre de reprise.

Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies.

Les positions potentielles ont différents variants de l'hémoglobine (identifiées par les zones Z1 à Z15) sont repérées à l'écran et sur le compte rendu résultats.

Les profils sont automatiquement recentrés par rapport au pic d'Hb A afin de faciliter leur interprétation (Cotton *et al.*, 2006).

I.7. Le typage HLA par un test de lympho-cytotoxicité complément dépendante

La technique de typage HLA se fait selon le protocole suivant :

Prélèvement sanguin : Se fait au pli du coude chez patient en position couchée, avec une aiguille de calibre suffisant pour assurer un bon débit. La quantité prélevée est de 10 ml mise dans un Herlen contenant des billes en verre, il faut agiter immédiatement pendant 10 mn pour faire une défibrination. Prélèvement doit se faire en dehors de traitement anti- inflammatoire non stéroïdiens et les corticoïdes qui diminuent l'expression antigénique.

Séparation des lymphocytes

Isoler les lymphocytes : elle consiste à isoler les lymphocytes du reste des éléments figurés du sang selon le protocole suivant :

Déposer 2,5 ml de sang défibriné dans un tube en verre à fon conique et ajouter 2,5 ml de PBS (dilution au ½).

Déposer ce mélange sur 4 ml de Ficoll (dans deux tubes).

Centrifuger pendant 20 mn à 2000 tours/mn et à 18°C.

Récolter par aspiration la couche inter faciale (pipette Pasteur), ne pas aspirer la ficoll, mais uniquement la couche lymphocytaire. La suspension recueillie est mise dans un tube en verre la laver deux fois aux PBS. Chaque lavage se fait pendant 10 mn à 3000 tours/mn.

Après le dernier lavage, remettre le culot en suspension, l'ajustes dans 0,5 ml de PBS.

Expression des antigènes HLA :

Sortir la plaque Terazaki du congélateur. Laisser décongeler à température ambiante pendant une dizaine de minute.

Injecter 1 µl de la solution lymphocytaire dans le fond des puits avec une micro- seringue de type Hamilton (1ul). Laisser incuber 30 mn à 25 -37°C (étuve).

Retirer le complément lyophilisé du réfrigérateur et le préparer (1ml d'eau distillé).

Injecter 5 ul d complément dans chaque puits. Laisser incuber de nouveau une heure et demie (25-37°C). 10 minutes avant la fin de l'incubation, préparée de l'éosine et du formol filtrés, tamponnés à 7,2 de pH.

En fin d'incubation, injecter 3 ul d'éosine au fond de chaque puits de la plaque. Et après dix minutes, injecter 6 ul de formol tamponnée au fond des puits.

Mettre une lamelle sur la plaque de Terazaki et conserver à +4°C jusqu'au lendemain pour faire la lecture des résultats.

Pour une lecture rapide ou immédiate, notamment en cas d'urgence, injecter de l'éosine ensuite le formol à la surface des puits de la plaque.

La lecture : La lecture de la réaction lymphocytaire s'effectue à l'aide du microscope en phase inversée, le principe de la lecture est le suivant :

La lecture consiste à démontrer dans les champs microscopiques les lymphocytes morts colorés, ces cellules lysées s'imprègnent de colorants. L'appréciation se fait en nombre de croix sur la feuille représentée sous forme d'un plan de plaque micro test de Terazaki.

La positivité de la réaction est en fonction d'un pourcentage de cellules lysés (Kasapoglu Gunal *et al.*, 2008).

I.8. Analyses statistiques des données

Les résultats sont faits manuellement (présentation sous forme de tableaux et histogrammes). Puis elles ont été analysées statiquement sur ordinateur via le logiciel SPSS (2012) et Microsoft Word 2007.

Notre étude a été effectuée sur une population d'enfants atteints d'hémoglobinopathies recrutés au service de pédiatrie au CHU de Constantine, les EPH de Taher, d'El-Milia et de Jijel.

II.1. Épidémiologie

II.1.1. La répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathie

Les résultats trouvés confirment l'existence de différents types d'hémoglobinopathies dans la population de l'Est Algérien. Parmi 173 patients qui ont été recensés au cours de cette étude, nous avons trouvés 68 sujets β -thalassémiques homozygotes soit 39,3%, 64 sujets atteints de la forme composite de la drépanocytose soit 37% et 41 patients thalasso-drépanocytaires soit 23,7% (figure 7).

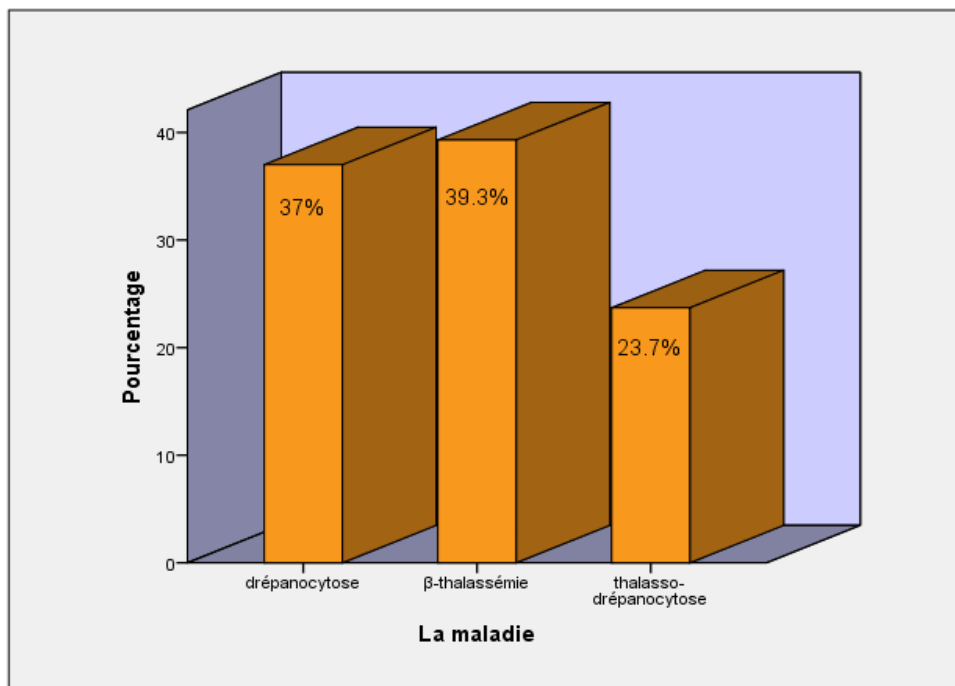


Figure 7 : La répartition selon le type d'hémoglobinopathie.

II.1.2. Etude des profils électrophorétiques des malades selon les différents types des hémoglobinopathies

La détection directe sur le capillaire à 415 nm permet de définir les concentrations relatives de chaque fraction d'Hb (figure 8, 9, 10).

Les différentes zones de migration des variantes (identifiées de Z1 à Z15) sont repérées à l'écran et sur le compte rendu des résultats. Le passage de la souris sur le nom d'une zone entraîne

l'affichage d'une info bulle indiquant les variants possibles de l'hémoglobine migrant dans cette zone.

Au cours de la détection de ces différentes hémoglobinopathies, le système CAPILLARYS HEMOGLOBINE représente des images électrophorétiques différentes selon les anomalies hémoglobiniques détectées.

II.1.2.1. Les β -thalassémies

Les valeurs des différentes hémoglobines normales sont les suivantes obtenues HbA = 96,8 à 97,8%, HbF < 0,5 %, HbA₂ = 2,2 à 3,2 % (figure 8.a) permettent de détecter les cas de β -thalassémie et dans notre patient les valeurs obtenues sont HbA = 5 à 45 %, HbF = 50 à 80 %, HbA₂ = 3 à 7 % (figure 8.b).

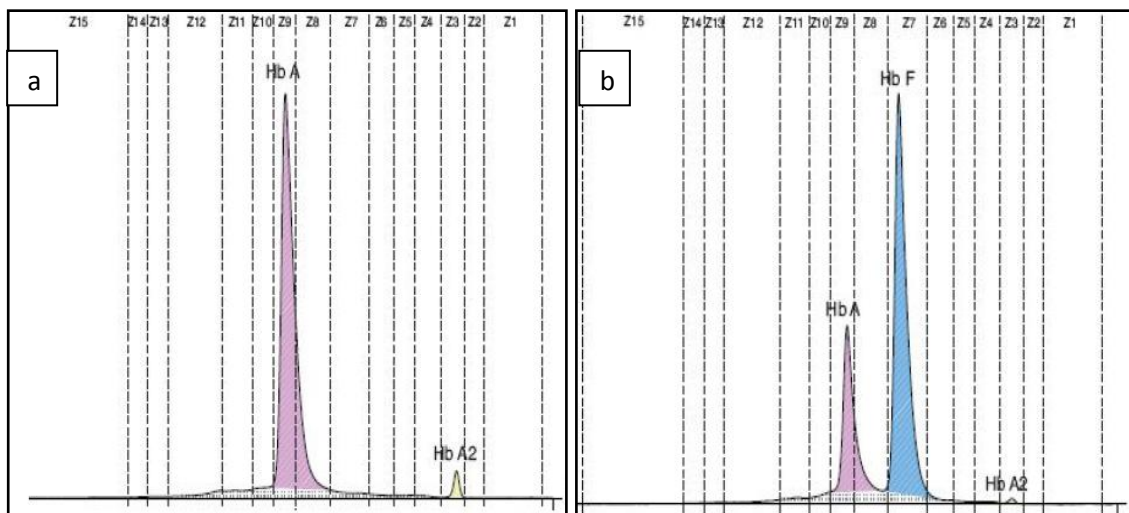


Figure 8 : Le profile électrophorétique d'un sang normal (a) et d'une β -thalassémie (b).

Dans la technique CAPILLARYS HEMOGLOBINE, les valeurs des différentes hémoglobines normales obtenues permettent de détecter les cas de β -thalassémie (figure 8.b).

Chez l'adulte normal, le taux d'HbF est inférieur à 0,5 % mais il existe des variations génétiques liées à l'âge (figure 8.b) (Maier-Redelsperger et Girot, 1996). La coexistence d'un taux d'HbF entre 50 et 80 % et d'une anémie microcytaire hypochrome évoque une β -thalassémie majeure (Bardakjian-Michau *et al.*, 2003). En effet, il existe une répartition hétérogène de l'HbF dans les hématies : une population d'hématies contient de l'HbF, l'autre non (Montalembert, 2002).

Un taux élevé d'HbF sans anémie, ni microcytose, ni signes cliniques correspond en général à une PHHF (Elion et Ducrocq, 1991).

La persistance d'HbF après la période néonatale, est une anomalie dont le mécanisme est encore mal compris, elle est expliquée partiellement par une sélection des cellules contenant de l'HbF, mais une augmentation absolue de synthèse est également possible permettant d'expliquer

alors une moindre gravité de l'évolution. Comment cette surproduction serait contrôlée est un domaine de recherche très exploré (Forget, 2001).

II.1.2.2. Les drépanocytoses

Dans notre patient atteint d'une drépanocytose les valeurs obtenues sont (HbA = 54,9%, HbF = 6,8 %, HbS = 35,6 %, HbA₂ = 2,7 %) (figure 9.b).

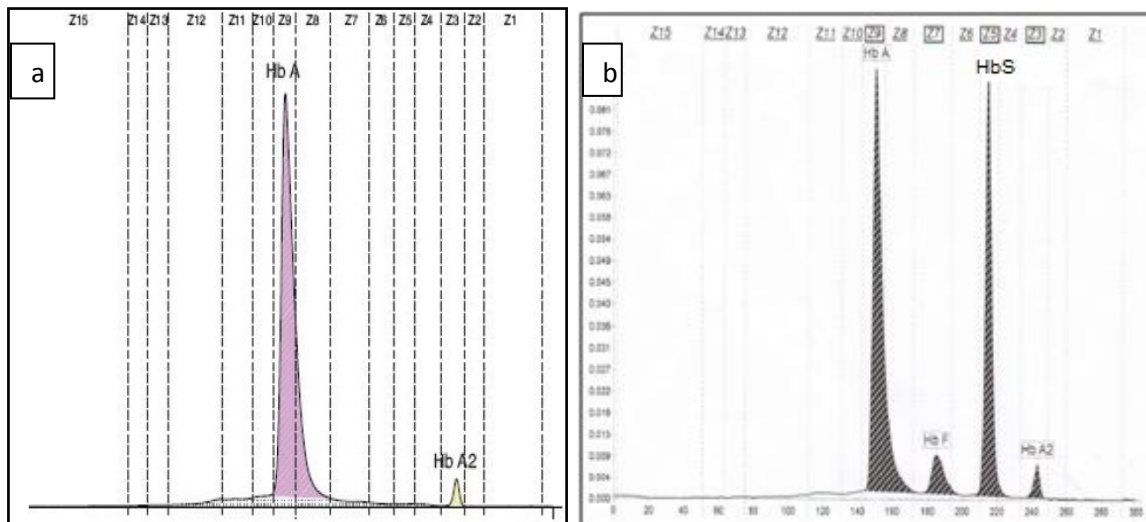


Figure 9 : Le profile électrophorétique d'un sang normal (a) et d'un variant de l'hémoglobine S (b).

La drépanocytose est due à une mutation d'un acide glutamique de la chaîne β (acide aminé n°6) par une valine (acide aminé neutre) (Basset, 1978) : elle présente ainsi un point isoélectrique augmenté par rapport à l'hémoglobine A (Bardakjian-Michau *et al.*, 2003). Sa charge négative globale est donc diminuée au pH de l'analyse : cette hémoglobine migre plus rapidement que l'hémoglobine A. Dans la technique CAPILLARYS HEMOGLOBINE, en tampon alcalin, l'hémoglobine S migre entre les fractions A et A₂, à environ 1/3 de la distance A-A₂, coté A₂ (figure 9.b).

Selon Kafando *et al.*, (2008), le mécanisme moléculaire par une valine de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne de la globine entraînant la production anormale de l'hémoglobine S (HbS) cause de la déshydratation des globules rouges et d'un défaut de leur déformabilité liées à la polymérisation des molécules d'Hbs en milieu pauvre en O₂.

II.1.2.3. Les thalasso-drépanocytoses

Dans notre patient atteint d'une thalasso-drépanocytose les valeurs obtenues sont HbA₂ = 3,9 %, HbF = 36 %, HbS = 60,1 % (figure 10.b).

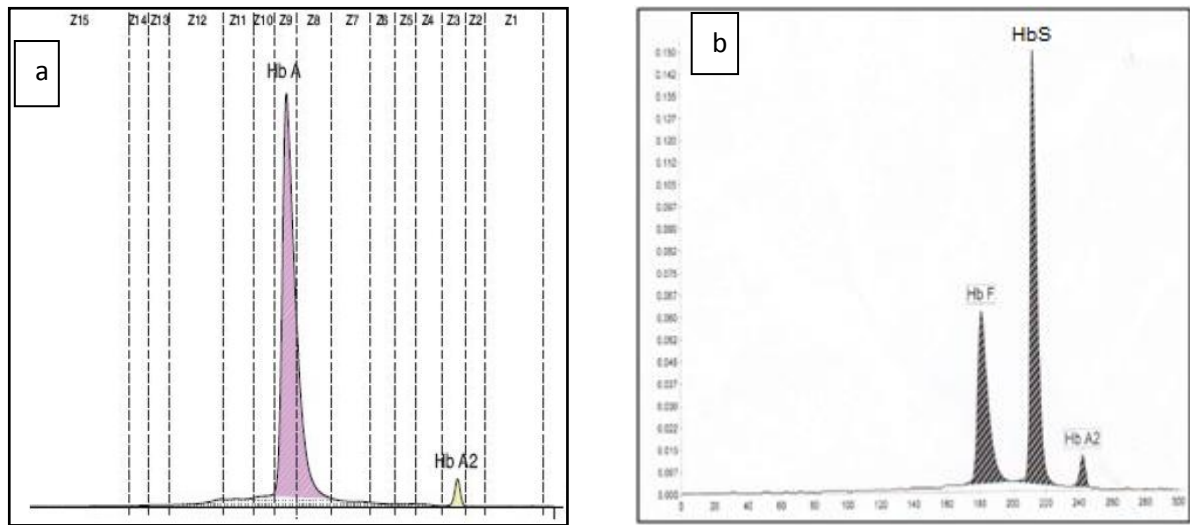


Figure 10: Le profil électrophorétique d'un sang normal (a) et d'un variant de l'HbS et F (b).

L'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine montre un fort pourcentage de fraction d'hémoglobine S (60%) associé à un certain pourcentage d'hémoglobine F et à une augmentation de l'hémoglobine A₂ et l'absence (S β⁰thal) ou la présence (Sβ⁺thal) d'hémoglobine A (figure 10.b).

II.1.3. La répartition des patients selon le sexe

La population totale est répartie en 90 sujets de sexe féminin soit 52% et 83 de sexe masculin soit 48% (figure 11).

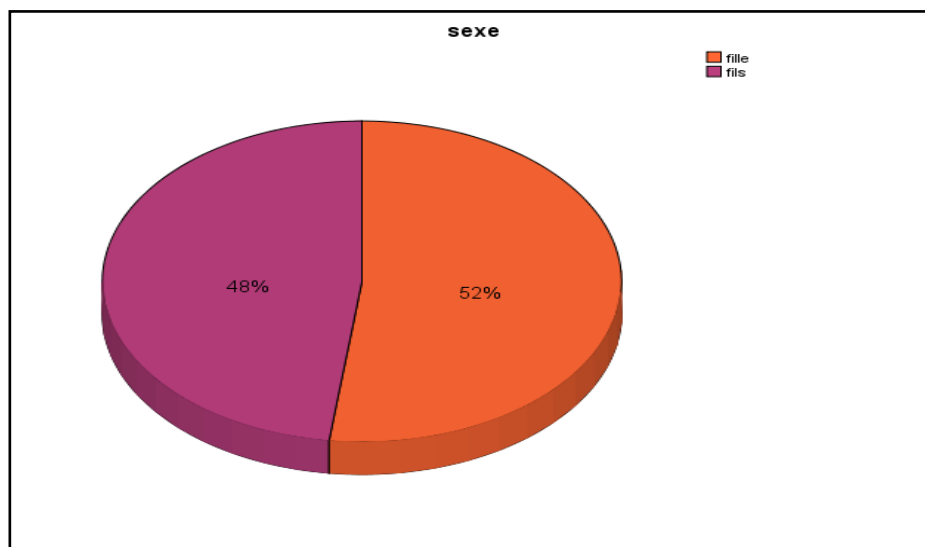


Figure 11 : La répartition de la population totale selon le sexe.

La population étudiée est constituée de 173 enfant dont 90 sont de sexe féminin soit 52% et 83 de sexe masculin soit 48%. Il n'y aurait donc pas de lien significatif entre le type d'hémoglobine et le sexe, ceci a une base génétique car la transmission de la tare se fait indépendamment du sexe. Il s'agit des mêmes observations qui ont été faites par Diallo (2008) et Fofana (2002).

La prédominance masculine ne peut pas être expliquée par un signe d'une relation entre le sexe et la maladie puisque d'une part la transmission de cette maladie est autosomique récessive c'est à dire qu'elle touche les deux sexes de façon égale (Pierre et Ferrier, 1980).

II.1.4. La répartition des patients selon le sexe et le type d'hémoglobinopathie

La répartition de nos patients selon leurs sexes et le type d'hémoglobinopathie montre 68 sujets β -thalassémiques dont 38 filles et 30 garçons, 64 malades drépanocytaires dont 27 filles et 37 garçons et 41 malades thalasso-drépanocytoses dont 28 filles et 13 garçons.

Tableau 2 : La répartition des patients selon le sexe et le type d'hémoglobinopathie.

Type de la maladie	Effectif	Pourcentage %	Sexe	
			Féminin	Masculin
β-Thalassémiques	68	39,3	38	30
Drépanocytose	64	37	27	37
Thalasso-drépanocytaire	41	27,7	28	13

Nos résultats (Tableau 2) confirment aussi que cette pathologie peut toucher approximativement les deux sexes. D'après Bernard *et al.*, (1998), la drépanocytose est une maladie très grave qui est révélée dès la petite enfance par une altération générale, et une anémie hémolytique chronique débutant dès le sixième mois de vie d'un enfant présentant une splénomégalie (Vanbourdolle *et al.*, 2007). Elle est mortelle avant 20 ans dans la majorité des cas (Bernard *et al.*, 1998).

Pour la β -thalassémie homozygote, les signes cliniques débutent entre le troisième et le sixième mois de la vie. Ces enfants ne présentent pas d'anémie à la naissance. Les cellules érythropoïtiques médullaires ne subissent pas après la naissance la répression au niveau du gène γ et synthétisent l'HbF ($\alpha 2 \gamma 2$), la synthèse d'HbA₂ ($\alpha 2 \delta 2$) étant possible (Vanbourdolle *et al.*, 2007).

II.1.5. La répartition des patients selon l'âge

La répartition de nos patients selon les tranches d'âge montre que toutes les classes d'âge compris entre 1 et 16 ans sont touchées par les trois types d'hémoglobinopathies (figure 12).

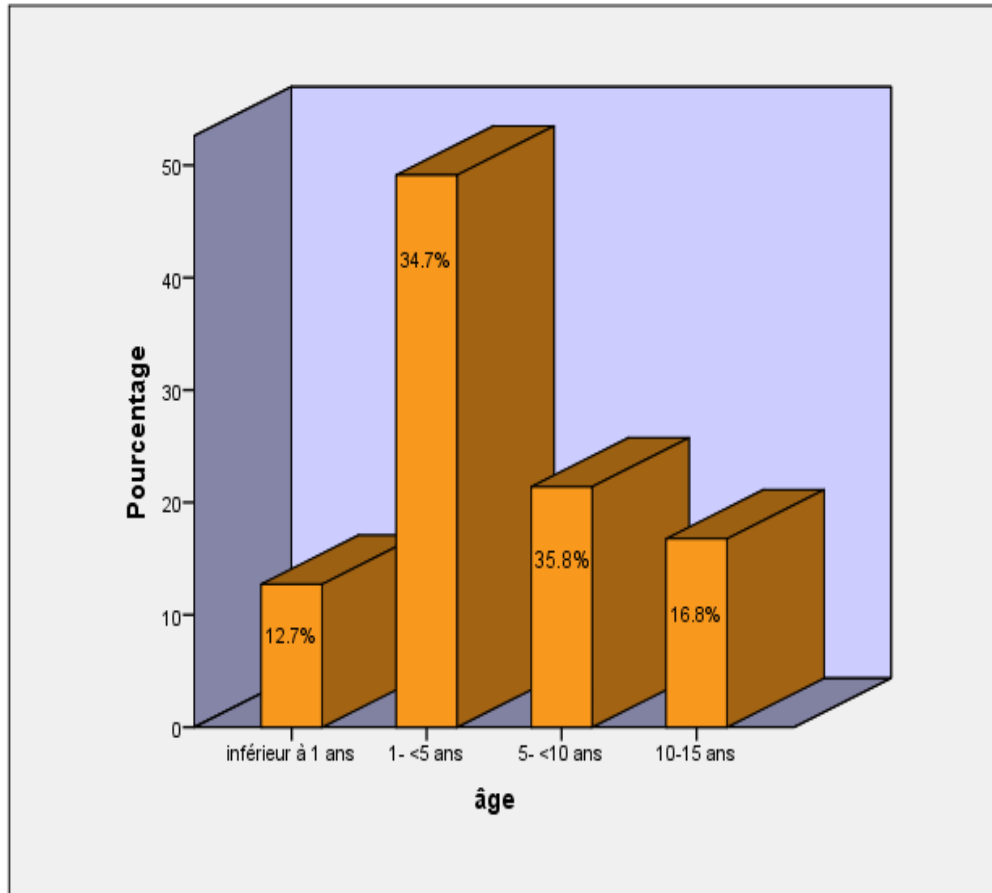


Figure 12 : La répartition des patients selon l'âge.

Les enfants inférieurs à 59 mois (<5ans) étaient les plus touchés, soit 48%. Selon Galacteros (2001), cette prédominance de la tranche d'âge 0-5 ans est due au fait que vers 12 à 48 mois l'hémoglobine S remplace presque totalement l'hémoglobine F d'où la fréquence élevée des crises et même des complications (en particulier les infections et les anémies) et qu'à partir de 8-9 ans elle commence à baisser. Cette décroissance de l'effectif des malades en fonction de l'âge a été notée par Diallo (2008), Fofana (2002) et Traoré (1992).

Le nombre le plus élevé d'enfants âgés de moins de 5 ans que les enfants âgés entre 5 à 15 ans peut s'expliquer par l'absence des traitements transfusionnels correctement pratiqués, la mort se produit pour la moitié des patients avant l'âge de 4 ans, les autres dépassent rarement l'âge de 10 ans (Perelman, 1977).

II.1.6. La répartition des patients selon la région

Les résultats montrent que la région de Jijel comporte le plus grand nombre de patients 59% suivie par la région de Constantine 35,8%, la région de Skikda 2,3%, la région de Guelma 1,7% et la région d'El-Eulma 1,2% ceci s'explique par le fait que les autres villes ont leur propre service de pédiatrie (figure 13).

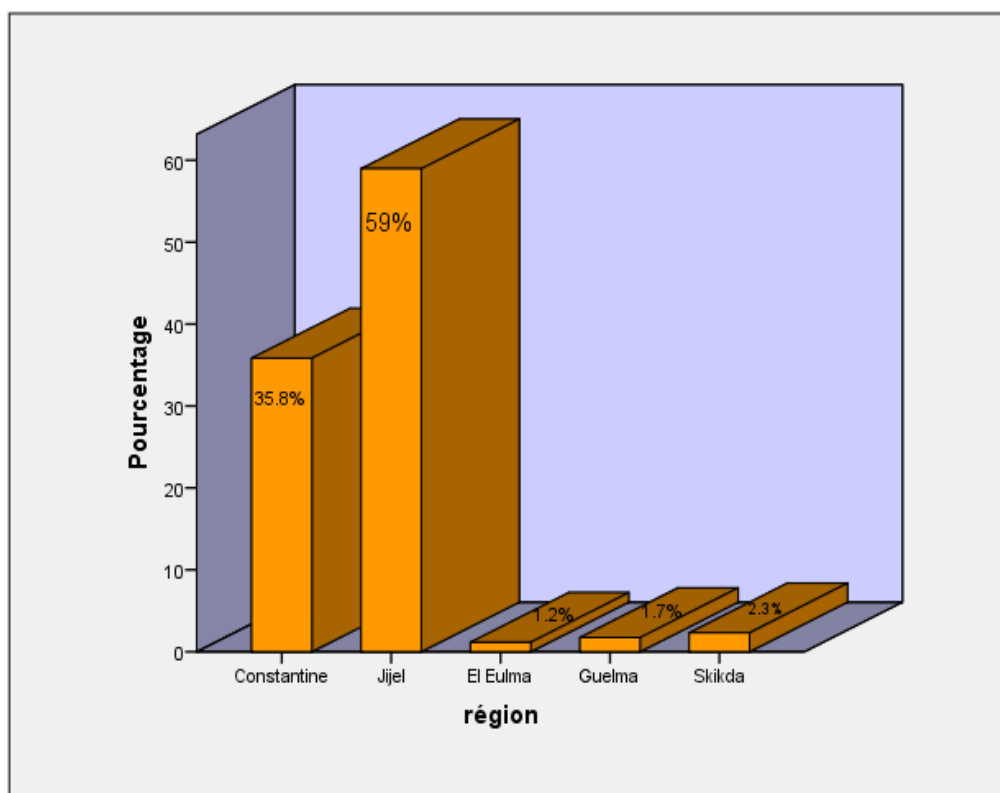


Figure 13 : La répartition des patients selon la région.

II.1.7. La distribution géographique des hémoglobinopathies identifiées dans la population de Jijel

Tableau 3 : La distribution géographique des hémoglobinopathies identifiées dans la population de Jijel.

Type d'hémoglobinopathie	Jijel	Taher	El-Milia
Drépanocytose	3	38	4
Thalassémie	21	7	3
Thalasso-drépanocytose	5	22	3

D'après les résultats du tableau n°3 nous avons confirmé l'existence de différents types des hémoglobinopathies chez la population de la région de Jijel et qui sont répartis de façon irrégulière.

Les résultats montrent que la région de Taher comporte le plus grande nombre de patients par un pourcentage de 63,2% suivie par la région de Jijel 27,35% et la région d'EL-Milia 9,43%.

Les hémoglobinopathies identifiées sont classées par fréquence décroissante comme suit : La drépanocytose puis la β -thalassémie et enfin la thalasso-drépanocytose.

II. 1.8. La répartition des patients selon le taux de consanguinité

La répartition de nos patients en fonction de la consanguinité, a donné deux groupes des malades: le premier constitué des patients issus de mariage consanguin 54,3%, le second des patients issus de mariage non consanguin 45,7% (figure 14).

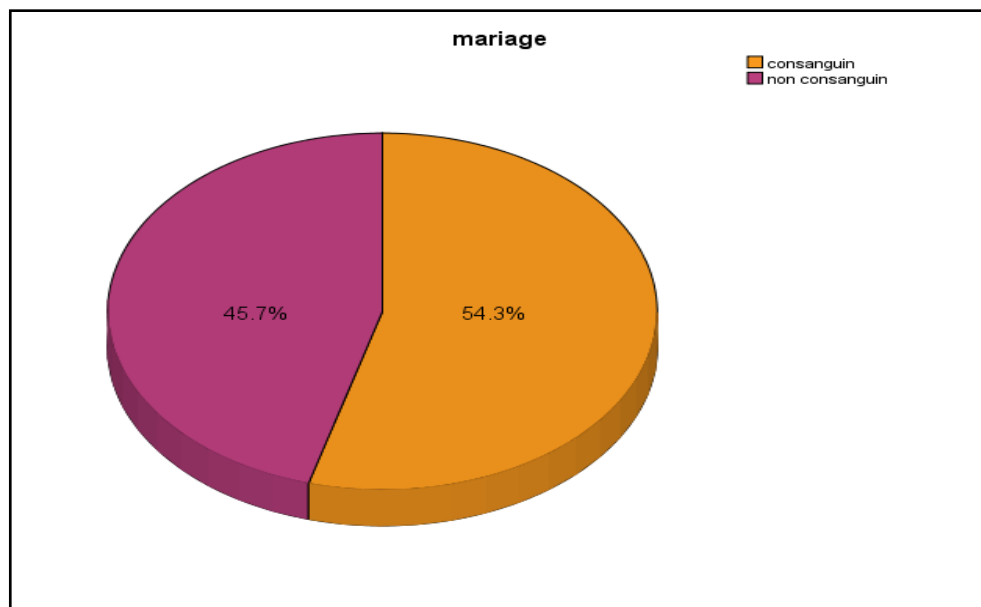


Figure 14 : La répartition des patients selon le taux de consanguinité.

Dans notre étude, nous avons trouvé que 54,3% des enfants étaient nés d'un mariage consanguin.

Plus de 38% des mariages inscrits à l'état civile en Algérie sont consanguins. C'est un résultat d'une enquête réalisée en (2007), par la Forem (Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche), dans 21 communes de 12 wilayas.

L'étude a révélé que les mariage consanguins sont de l'ordre de 88% à Tébessa, de 56% à Ghardaïa, 53% à Annaba, 52% à Ain Defla, 50% à Bejaïa, 42% à Bouira et Boumerdès, 34% à Biskra, 27% à Bordj Bou-Arredj, 25% à Alger....La plus faible proportion est enregistrée à Oran (avoisine les 18%). Au-delà de l'interprétation sociologique qu'on pourrait donner au phénomène, c'est son

impacte sur la santé publique qui inquiète. Les mariages entre cousins augmentent sensiblement les risques des maladies congénitales héréditaires.

II.1. 9. La répartition des patients selon l'âge de découverte

Plus de la moitié de nos patients étaient connus avant l'âge d'un an avec 53,8% de l'effectif total (figure 15).

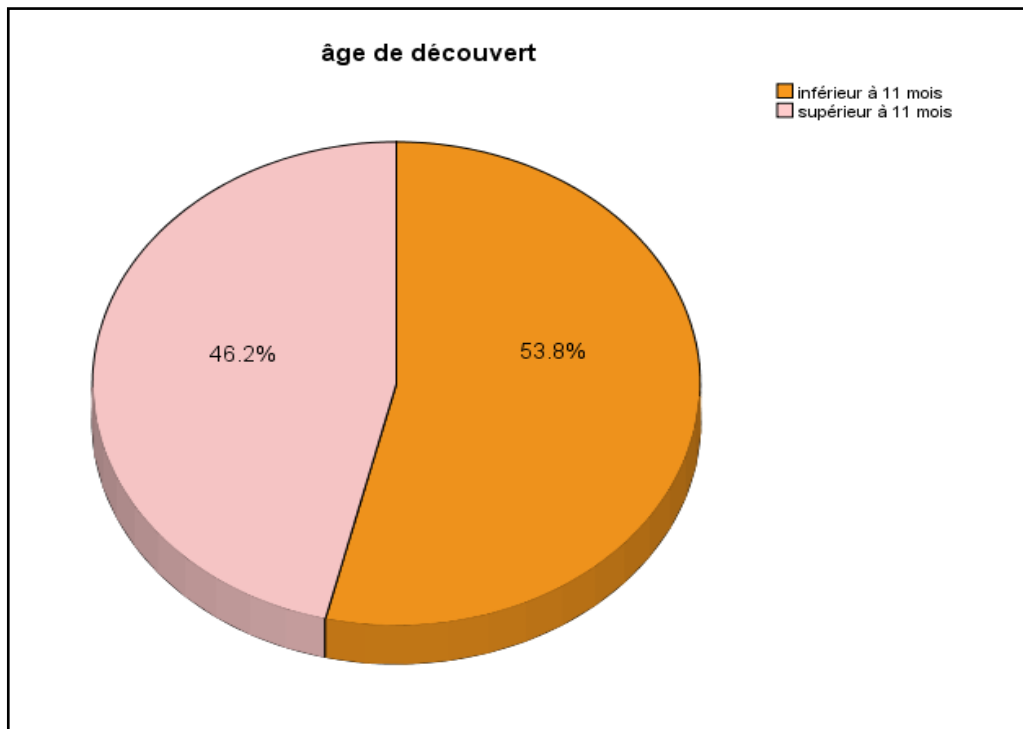


Figure 15 : La répartition des patients selon l'âge de découverte de la maladie.

Le diagnostic est évoqué soit sur des arguments cliniques, les plus retrouvés qui facilitent le diagnostic de la maladie chez nos patients qui sont la pâleur, la fièvre et l'ictère. Cela pourrait s'expliquer par le caractère hémolytique de la maladie. Diallo (2008) qui a trouvé respectivement 69,7% et 48,5% pour la pâleur et l'ictère. Fofana (2002) avait trouvé une prédominance de l'ictère et Nehoulne G (2003) une prédominance de la fièvre, soit réalisé à un stade présymptomatique, le plus souvent au cours d'un programme de dépistage de la maladie.

Absence d'anémie à la naissance : l'anémie apparaît progressivement 3 à 6 mois après la naissance et devient progressivement sévère (l'HbF n'est pas remplacée par l'HbA).

Les enfants dépistés en période néonatale, s'ils ont 0 % d'HbA, sont suivis mensuellement à partir de l'âge de 3 mois pour apprécier l'installation de l'anémie et sa sévérité.

II.1.10. La répartition des patients selon le taux de globule rouge

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution du nombre des globules rouges chez les malades par rapport aux valeurs normales (figure 16). La majorité des patients ont une valeur des globules rouges généralement inférieurs à 4000 μL soit 84,4%.

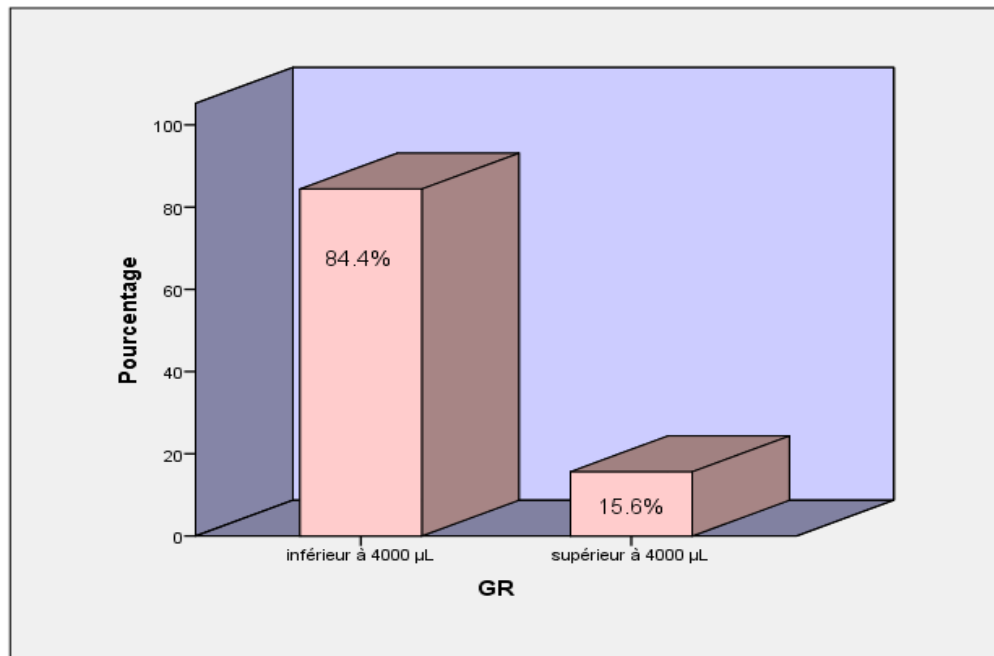


Figure 16 : Variation du nombre des globules rouges (μL).

Les globules rouges sont produits par la moelle osseuse et libérés dans le sang circulant après leur maturation. Ils constituent habituellement 37% à 49% du volume sanguin. Les GR contiennent de l'hémoglobine, une protéine liant l'oxygène. La fonction principale des GR est de transporter l'oxygène des poumons vers les organes et les tissus du corps. Ils transportent également le dioxyde de carbone (CO_2), un sous-produit du métabolisme cellulaire, des tissus et des organes vers les poumons où il est expiré. La moelle osseuse doit continuellement produire des GR pour remplacer ceux qui vieillissent et se dégradent ou sont perdus par saignement. La durée de vie habituelle d'un GR est de 120 jours. Il existe de nombreuses pathologies qui peuvent affecter soit la production de nouveaux GR soit la durée de vie des GR circulants ou encore provoquer des saignements significatifs.

Selon Vanbourdolle *et al.* (2007), la solubilité de la forme oxygénée de l'hémoglobine S est identique à celle de l'hémoglobine normale. En revanche sous forme désoxygénée cette hémoglobine S est moins soluble que l'hémoglobine A. Elle alors se polymérise selon un processus coopératif et permet la rigidification, l'agglutination et la falciformation des globules rouges.

Les globules rouges des drépanocytaires sont en forme de faucille et sont séquestrés par la rate où ils sont détruits. Cela entraîne une baisse du nombre d'hématies et donc une anémie qui est normochrome, normocytaire et régénérative.

D'après Hagege *et al.* (2001), il n'y a pas d'anémie à la naissance puisque l'HbF est le principal constituant de l'hémoglobine à ce moment de la vie. C'est au cours des premiers mois, lors de la commutation des hémoglobines, que le déficit de synthèse en chaînes β s'accompagne d'une augmentation relative des chaînes α au sein de l'érythroblaste. Dans l'érythroblaste, l'excès relatif de chaînes alpha précipite sous la forme d'inclusions (Corps de Fessas), toxiques pour les membranes cellulaires et nucléaires. La lésion de ces membranes est responsable d'une destruction de l'érythroblaste dans la moelle (Beris *et al.*, 1991). Cette dysérythropoïèse intéresse essentiellement les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles (Weatherall et Clegg, 1981). L'érythropoïèse inefficace qui en résulte est le principal mécanisme de l'anémie dans la β -thalassémie homozygote.

Certains érythroblastes, notamment ceux qui synthétisent de l'HbF, parviennent à donner naissance à un réticulocyte, puis à un globule rouge mature qui passe dans le sang périphérique. L'hématie circulante, appauvrie en hémoglobine (hypochromie), déformée (poïkilocytose), a une demi-vie raccourcie et rend compte du deuxième mécanisme de l'anémie: l'hyperhémolyse. La plupart des érythroblastes étant détruits dans la moelle, l'anémie est peu régénérative, moins que ne le voudrait le taux d'hémoglobine circulant si la moelle fonctionnait correctement. Ainsi, l'érythropoïèse inefficace et l'hyperhémolyse sont les deux composants de l'anémie (De Montalembert, 2002), la dysérythropoïèse étant le mécanisme dominant. D'autre part, comme dans toute anémie hémolytique, l'hyperhémolyse peut se compliquer de lithiase biliaire, et l'augmentation du catabolisme des noyaux et de l'ADN qu'ils contiennent explique la tendance à l'hyperuricémie (Olivieri *et al.*, 1994).

II.1. 11. La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Nos résultats montrent que 44,5% de nos patients avaient un taux d'hémoglobine < 7 g /dl, 48% a un taux d'hémoglobine entre 7- < 10 g /dl et 7,5% entre 10-12g/dl et ont donc bénéficié d'une transfusion (figure 17).

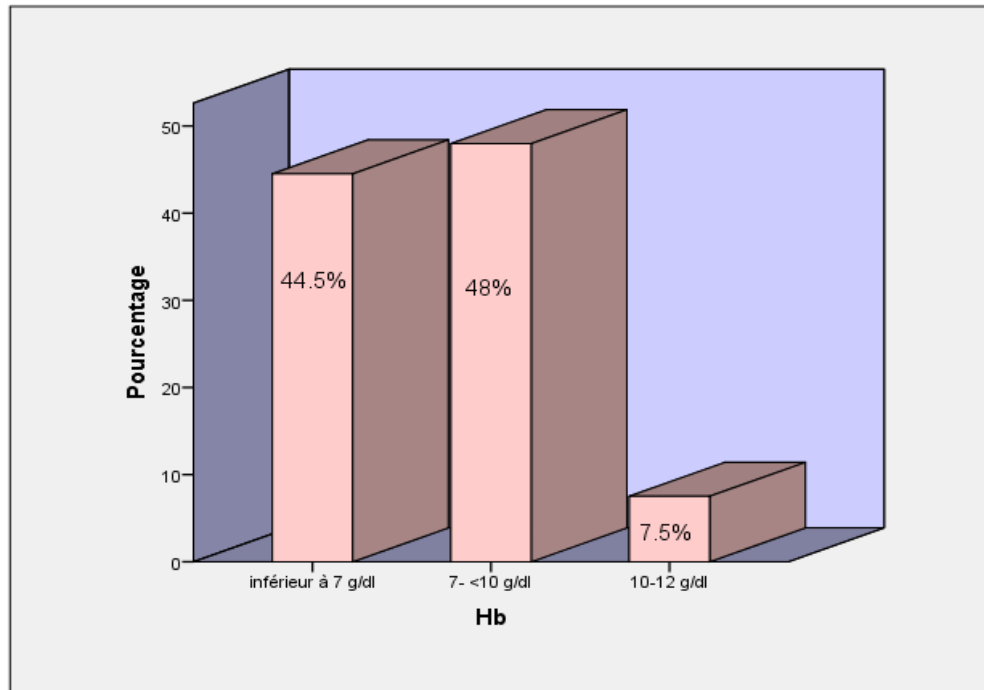


Figure 17 : La répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine.

D'après Girot (2003), l'hémoglobine A, tétramère $\alpha_2 \beta_2$ est synthétisée en quantité extrêmement réduite ou nulle au cours des β -thalassémies majeurs, proportionnelle au déficit de synthèse de la globine β .

La synthèse des chaînes α n'est pas affectée par le déficit en chaînes β ; or ces chaînes α célibataires sont instables et précipitent dans les érythroblastes. Cet excès de chaîne α libre induit des oxydations anormales, aboutit à la mort cellulaire et est responsable de l'érythropoïèse inefficace observée dans cette maladie (Drefys, 1992; Maier et Girot, 1996).

Selon Kafando *et al.*, (2008), le mécanisme moléculaire est le remplacement par une valine de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne de la globine entraînant la production anormale de l'hémoglobine S, cause de la déshydratation des globules rouges et d'un défaut de leur déformabilité (drépanocytes) liées à la polymérisation des molécules d'HbS en milieu pauvre en oxygène.

Ces résultats sont proches à ceux de Fofana, (2002) et inférieurs à ceux de Diallo, (2008) qui a trouvé que 42% des enfants ont un taux d'Hb <6g/dl.

II.1.12. Le Volume Globulaire Moyen (VGM)

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution dans les valeurs normales de volume globulaire moyen chez ces malades. Nous avons trouvée 60,7% d'une valeur inférieure à 85

fl, 38,7% de 85-95 fl et 0,6% qui sont supérieur à 95 fl (figure 21) alors que sa valeur normal est comprise entre 80 et 100 fl.

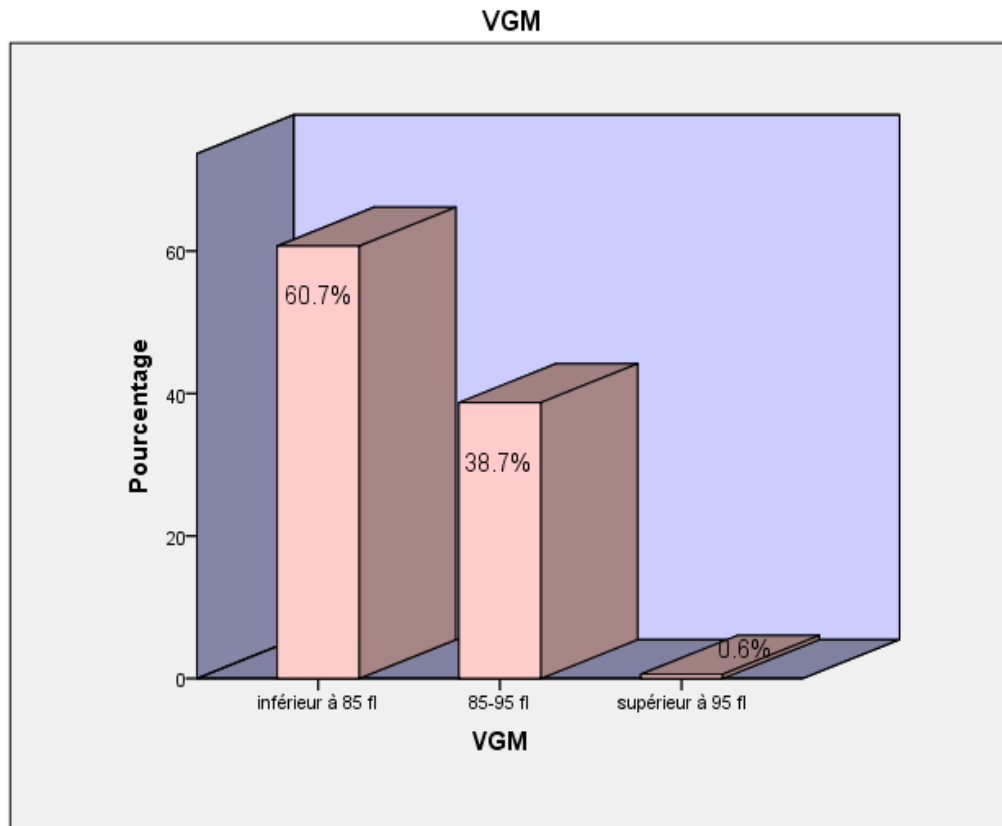


Figure 18 : Variation du volume globulaire moyen (VGM) (fl) chez les malades.

Le volume globulaire moyen représente le volume moyen des globules rouges. Il peut être directement mesuré par les automates de numération, ou calculé en divisant l'hématocrite par le nombre de globules rouges. Le VGM est augmenté quand les globules rouges sont plus gros que la normale (macrocytose), comme par exemple lors des anémies causées par un déficit en vitamine B12. Quand le VGM diminue, les globules rouges sont plus petits que la normale (microcytose), comme cela se voit dans les carences en fer ou les thalassémies (Forget, 2001).

II.1.13. La répartition des patients selon la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution dans les valeurs normales de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine chez ces malades, nous avons trouvée 49,1% d'une valeur inférieur à 32 g/dl et 50,9% de 32-36g/dl par rapport a la valeur normale (figure 19).

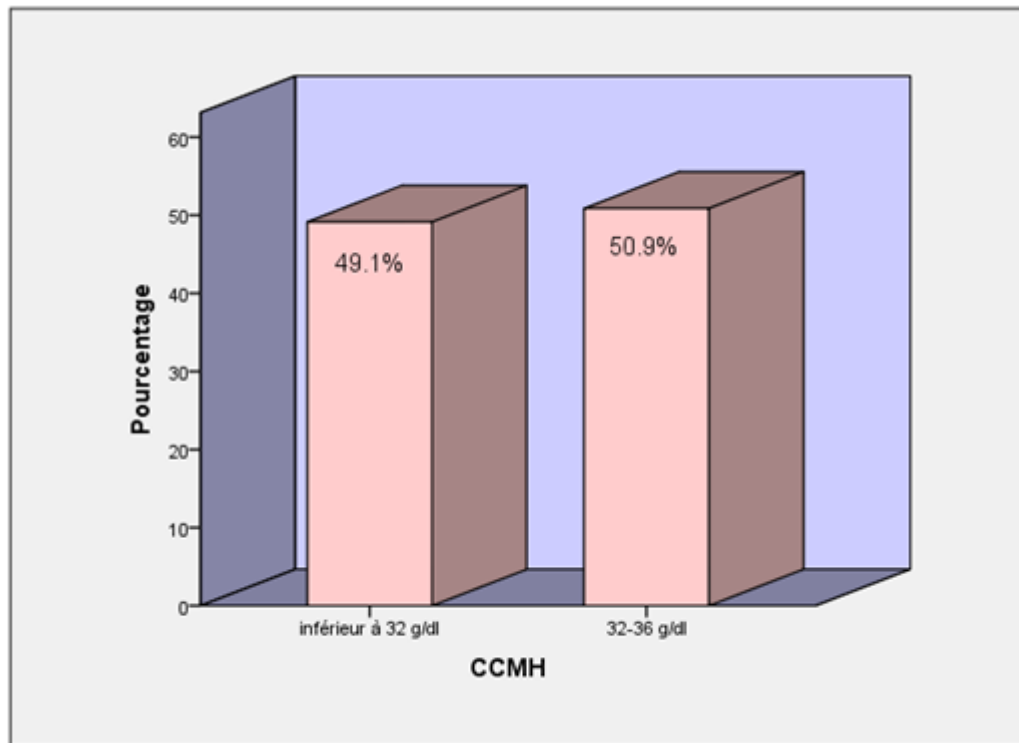


Figure 19 : Variation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (g/dl) chez les malades.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine indique la concentration moyenne d'hémoglobine dans un globule rouge. Elle peut être calculée en divisant la concentration d'hémoglobine exprimée par litre de sang par la valeur de l'hématocrite. Les valeurs normales sont comprises entre 30 et 35 g/dl. Une CCMH diminuée (hypochromie) est observée quand l'hémoglobine est anormalement diluée dans les hématies, comme lors de carences en fer ou dans les thalassémies. Il n'existe pas de cas pathologiques où la CCMH est supérieure aux valeurs normales, qui correspondent à une solution saturée en hémoglobine (si la CCMH est > 36 ou 37g/dl, il s'agit vraisemblablement d'une erreur technique ou d'un problème de prélèvement: agglutinines froides...) (Hosseini *et al.*, 2014).

II.1.14. La répartition des patients selon la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH)

Nos résultats révèlent une diminution de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine chez ces malades par rapport aux valeurs normales, nous avons trouvés 54,3% inférieur à 27 pg et 45,7% de 27-32 pg (figure 20).

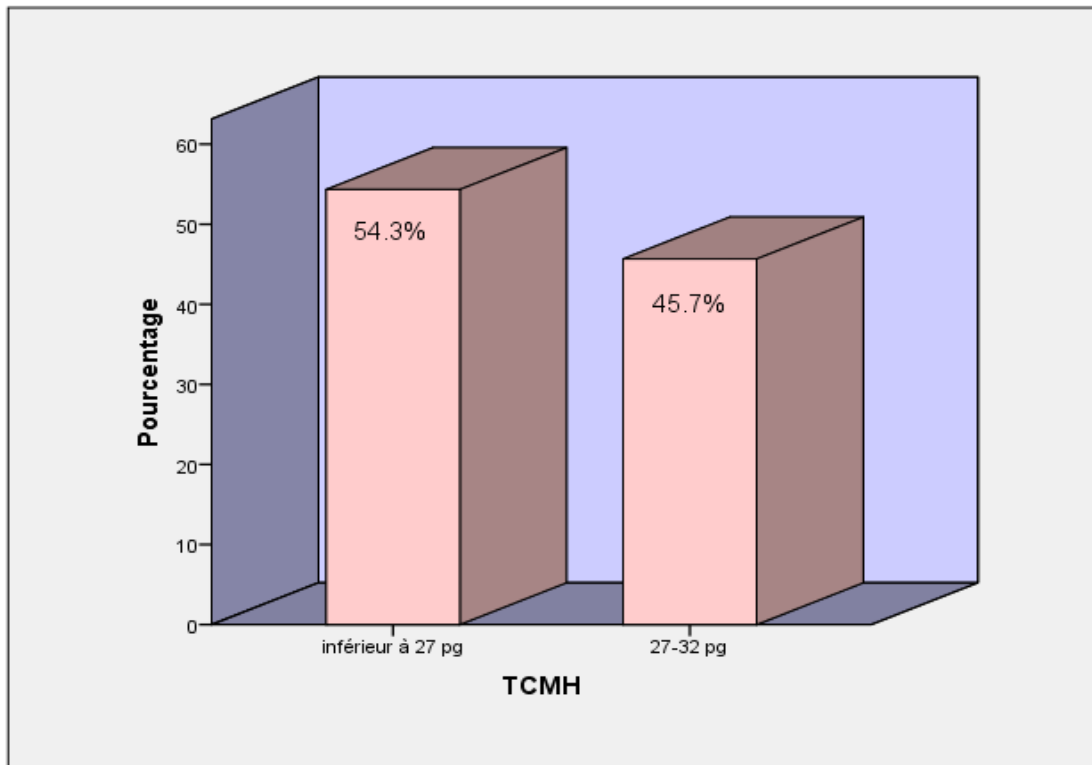


Figure 20 : Variation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans une hématie. La TCMH se calcule en divisant la concentration d'hémoglobine exprimée par litre de sang par le nombre de globules rouges par litre de sang. La valeur normale est comprise entre 28 et 32 pg par hématie. Une augmentation de la TCMH peut éventuellement se voir au cours des anémies macrocytaires, car les hématies sont plus grosses que la normale et tendent donc à avoir une TCMH plus élevée. A l'inverse, la TCMH peut être diminuée dans de nombreux types d'anémie (carence en fer,...etc) dont les anémies microcytaires (Christensen *et al.*, 2009).

II.1.15. La répartition des patients selon le taux de l'hématocrite (HTC)

Nos résultats révèlent une diminution d'hématocrites chez nos malades par rapport aux valeurs normales, nous avons trouvés 97,9% inférieur à 36 % et 2,3% de 36-52 % (figure 21).

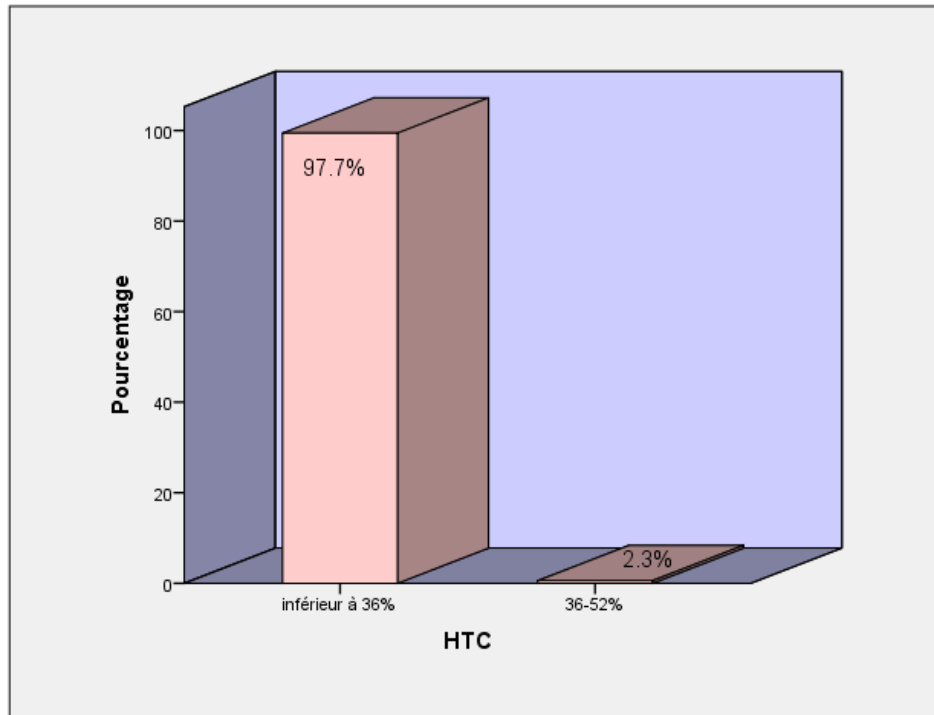


Figure 21 : La variation des hémocrites chez les malades.

L'hématocrite est la proportion du sang d'un individu représentée par les GR. C'est un rapport entre le volume total des GR et le volume sanguin total. Sa valeur est exprimée en pourcentage ou comme une fraction.

L'hématocrite reflète à la fois le nombre de GR et leur volume (volume globulaire moyen ou VGM). Si la taille des GR diminue, l'hématocrite également et vice versa. En général, l'hématocrite s'élèvera lorsque le nombre de GR augmente et il diminuera en dessous de la normale lorsqu'il y a une baisse de production de GR par la moelle osseuse, une augmentation de la destruction des GR ou une perte de sang due à un saignement. Une baisse du nombre de GR, de l'hémoglobine et de l'hématocrite peut provoquer une anémie, une situation dans laquelle l'organisme n'a pas la capacité de délivrer suffisamment d'oxygène aux tissus provoquant des défaillances et une fatigue. Si trop de Gr sont produit par la moelle osseuse (provoquant une élévation de l'hématocrite) alors le sang peut devenir plus visqueux causant un ralentissement du flux sanguin et les problèmes qui y sont liés (Boulard *et al.*, 1991).

II.1.16. La répartition des patients selon le type d'anémie

Le degré d'anémie est très variable, 78.2% des malades présentant une anémie normochrome. 67.8% ont une anémie normocytaire contre 29.9% présentant une microcytose, on avait 2.3% qui présentent une macrocytose (figure 22).

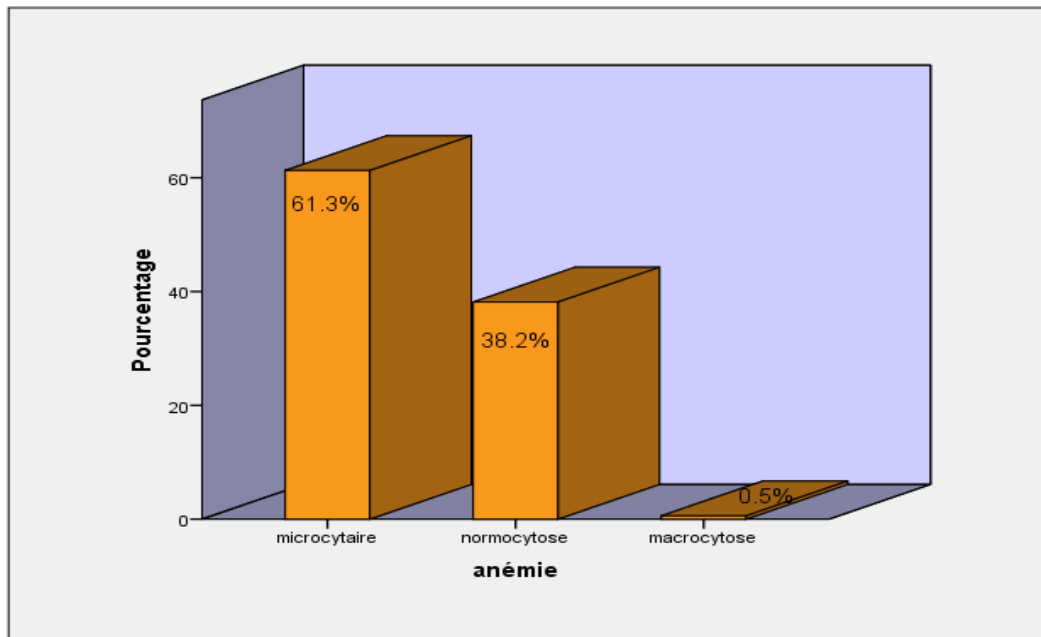


Figure 22 : La variation des patients selon le type d'anémie.

Elles sont dues à un défaut de synthèse de l'hémoglobine quelle qu'en soit la cause. En effet, le caractère microcytaire montre qu'il y a eu trop de mitoses dans la lignée érythroblastique et chacune réduit la taille des cellules par ce que la concentration d'Hb n'avait pas atteint le seuil qui l'arrête. La plupart du temps, ces anémies sont arégénératives (taux faible des réticulocytes) car la production médullaire est diminuée (Varet, 2014).

L'érythropoïèse aboutit à la formation des érythrocytes après différents stades médullaires. Physiologiquement, il existe un équilibre entre les mitoses cellulaires qui entraînent à chaque étape une diminution de la taille de l'érythroblaste et la synthèse de l'hémoglobine. Cet équilibre aboutit à un érythrocyte mature normocytaire et les mitoses s'arrêtent quand la concentration d'hémoglobine atteint 20 % dans l'érythroblaste (Désidéri-Vaillant *et al.*, 2009).

La macrocytose observée pourrait s'expliquer par la présence d'une hyper hémolyse qui a eu pour conséquence une diminution du taux d'Hb et une stimulation de l'érythropoïèse avec production de réticulocytes dont le VGM est plus élevé que celui des érythrocytes.

L'hémolyse chronique induit une forte régénération médullaire pour compenser l'anémie ce qui entraîne une carence en acide folique responsable de la macrocytose. Mais même si le traitement en acide folique a été institué pour palier aux carences et corriger l'anémie chez la plupart des patients SS (de Montalembert *et al.*, 2012).

II.1.17. La répartition des patients selon le taux du fer

La ferritinémie très élevée chez tous nos patients traduit une surcharge martiale, nous avons trouvés 57,8% d'une valeur supérieur à 1000 ng/ml c'est la valeur la plus fréquente, 29,5% de 200-1000 ng/ml et 12,7% de 10-200 ng/ml (figure 23).

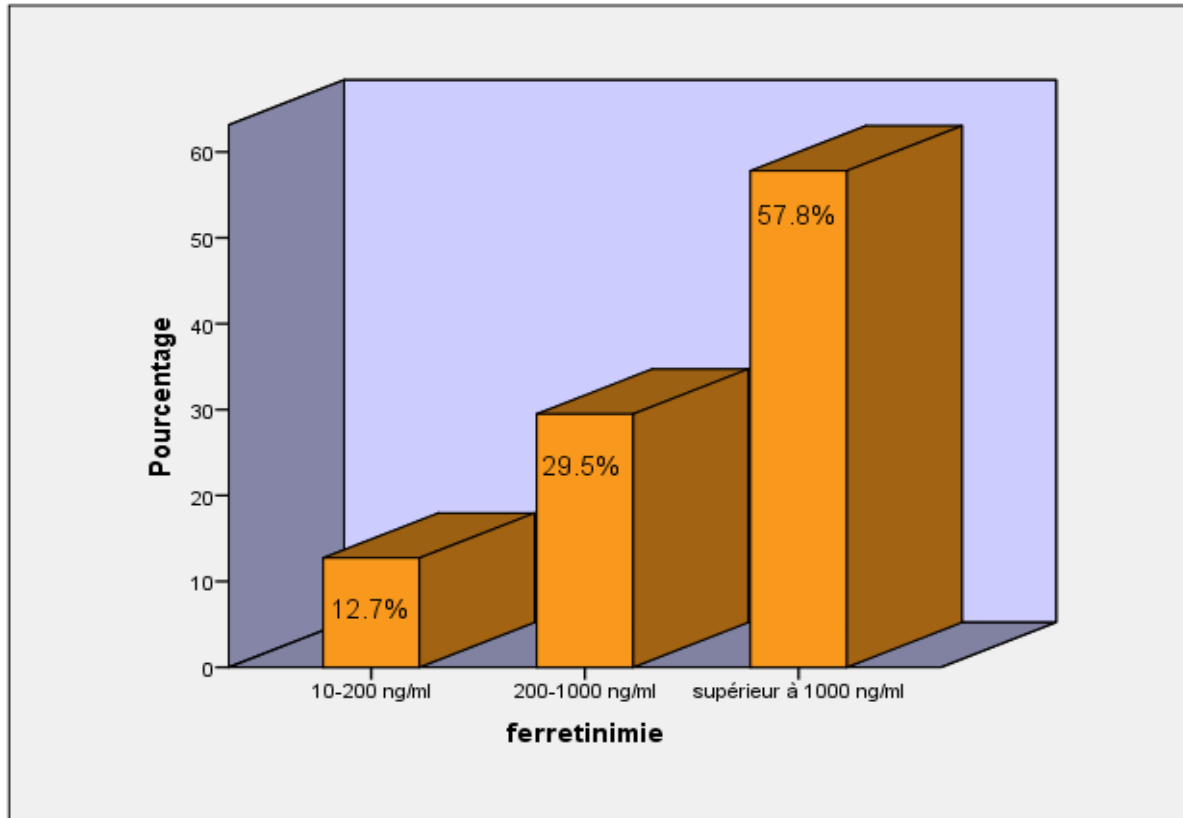


Figure 23 : Les variations de la ferréitinémie chez les malades.

La mesure de la ferritine reste le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge en fer. La corrélation avec le stock en fer est bonne, sous réserve de respecter deux conditions : éliminer les causes connues pour perturber un dosage ponctuel (inflammation, hépatopathie, cancer) et se fonder sur plusieurs valeurs successives dans le temps. Au cours des thalassémies majeures, des valeurs répétées à plus de 2500 ng/ml ont été rapportées comme facteur de risque de mortalité et de morbidité.

La ferritinémie a été très élevée chez tous nos patients (avec une moyenne de 3071,5 ng/mL) traduit une surcharge martiale. La mauvaise observance aux traitements chélateurs estimée à 62 % des patients pourrait en être la cause, d'où l'importance d'un support psychologique pour améliorer les résultats et faciliter l'adhésion des patients au traitement. Les patients ont été traités selon disponibilité par différents chélateurs (Desferal®, Ferriprox® et Exjade®). Dernier né des chélateurs

en fer, l'Exjade®, administré en une prise unique per os, bien toléré dont l'efficacité a été prouvée, pourrait être indiqué à partir de l'âge de deux ans (taher *et al.*, 2009).

II.2. Traitement

II.2.1. La transfusion sanguine

Tous les patients ont été transfusés. La transfusion correspondant à une injection de sang ou de dérivés sanguins par voie intraveineuse alors qu'un échange transfusionnel correspond au remplacement du sang du malade. Une transfusion ou un échange transfusionnel peuvent être réalisés chez les patient pour deux raisons : corriger l'anémie et / ou diminuer le taux d'hémoglobines anormales (HbS et HbF).

Les risques de ces transfusions répétées sont une allo-immunisation, une hémolyse post transfusionnelle retardée ou une surcharge en fer (Yazdanbakhsh *et al.*, 2012).

II .2.2. L'hydroxyurée : (HU)

Tous les patients ont été traités par le HU. Ce médicament est un anti néoplasique qui a été utilisé pour traiter beaucoup de trouble y compris la drépanocytose, son mécanisme principal repose sur l'augmentation de l'hémoglobine F, qui s'intercale entre les molécules d'hémoglobine S et ainsi réduit leur polymérisation dans les globules rouges drépanocytaires. En effet, l'HU augmente le nombre de globules rouges contenant de l'hémoglobine F, la concentration d'HbF dans les hématies drépanocytaires, et la quantité d'hémoglobine F circulante.

La dose initiale est de 15 mg/j, adapté en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à une posologie d'entretien qui se situe habituellement autour de 20-25 mg/j, sans dépasser 35 mg /j.

Vu sa toxicité potentielle, sa prescription doit être faite sous réserve d'une surveillance rapprochée de la NFS et du taux de réticulocytes.

II.2.3. Les chélateurs de fer

Parmi nos patients nous avons 57.8% qui ont été traités par un chélateur de fer. Le médicament déféroxamine (Desféral®) est le chélateur de référence, il s'administre en perfusion continue sous-cutanée de posologie de 40-50mg/j chez l'adulte, mais les intolérances locales cutanées en limitent l'observance.

Le déféripone (Ferriprox®) est efficace par voie orale de posologie 75-100mg/j en trois prises par jour : il est le plus efficace en cas d'atteinte cardiaque mais peut entraîner une agranulocytose (1%). Le déférasirox (Ex jade®) a une efficacité inférieure sur la surcharge cardiaque mais affiche le meilleur profil de tolérance administré en voie orale de posologie 20-30mg/j.

L'utilisation de ces chélateurs s'envisage à partir d'une ferritine supérieure à 1000 g/L avec une surcharge en fer hépatique confirmée par IRM supérieure à 80 mol/g.

II.2.4. La greffe de la moelle osseuse

La greffe de la moelle osseuse n'a été possible que pour 3 cas après vérification de la compatibilité HLA entre donneur et receveur qui doit être identique. Généralement en Algérie, les greffes sont réalisés entre donneur et receveur issu de la fratrie.

Tableau n°04 : Typage HLA chez un patient atteint d'une β -thalassémie

Patient n°01	A1	-	A10(25)
	B8	-	B18
Sœur	A1	-	A-
	B8	-	B18
Frère	A1	-	A11
	B8	-	B49
Père	A1	-	A10(25)
	B8	-	B-
Mère	A1	-	A11
	B18	-	B21(49)

Le typage HLA chez ce patient atteint d'une β -thalassémie est programmé pour une éventuelle greffe de moelle osseuse à partir d'un donneur apparenté ; à la recherche d'une compatibilité totale (identité complète en HLA classe I et HLA classe II).

- Le typage de ce patient en HLA classe I est : A1-A10(25)/B8-B18.
- Le typage de ces deux parents en HLA classe I est :
 - La mère : A1-A11/B8-B21(49).
 - Le père : A1-A10(25)/B8-B-.
 - Le typage de la sœur en HLA classe I est : A1-A-/B8-B18.
 - Le typage du frère en HLA classe I est : A1-A11/B8-B49.

Le génotype est défini par un haplotype paternel et un haplotype maternel qui sont transmis aux descendants en bloc selon la loi de Mendel (25%, 50%, 25%).

Les deux haplotypes paternels sont : * A10(25)-B-

* A1-B8

Les deux haplotypes maternels sont :* A1-B18

* A11-B 21(49)

A partir de ces résultats, la sœur est totalement compatible en HLA classe I, elle est proposée comme une donneuse potentielle ; mais après avoir confirmé la compatibilité en HLA classe II qui n'est pas réalisée par manque de réactifs.

Le frère est semi identique en HLA classe I (un seul haplotype est en commun A1-B18) donc absence de compatibilité totale et par conséquent ce n'ai pas d'un donneur pour le patient.

Tableau n°05 : Typage HLA chez un patient atteint d'une thalasso-drépanocytose.

Patient n° 02	A28 B35	- -	A30 B45	DR2 DQ6(1)	- -	DR4 DQ8(3)
La sœur	A28 B35	- -	A30 B45	DR2 DQ6(1)	- -	DR4 DQ8(3)

Le typage HLA de classe I et classe II chez ce patient atteint d'une thalasso-drépanocytose et programmé pour une éventuelle greffe de moelle osseuse à partir d'un donneur apparenté ; à la recherche d'une compatibilité totale (identité complète en HLA classe I et HLA classe II).

La sœur est totalement compatible en HLA classe I et classe II, elle est proposée comme une donneuse potentielle pour ce patient.

Tableau n°06 : Typage HLA chez un patient drépanocytaire.

Patient n°03	A9(23) B49	- -	A- B59
Frère	A9(23) B49	- -	A- B59
Sœur	A9(23) B5(53)	- -	A28 B49

Le typage HLA chez ce patient drépanocytaire et programmé pour une éventuelle greffe de moelle osseuse à partir d'un donneur apparenté ; à la recherche d'une compatibilité totale (identité complète en HLA classe I et HLA classe II).

Le frère est compatible en HLA classe I, il est proposé comme un donneur potentielle ; mais après avoir confirmé la compatibilité en HLA classe II qui n'est pas réalisée par manque de réactifs.

La sœur est semi identique en HLA classe I ce qui élimine la possibilité d'être donneuse.

Ce travail porte sur une étude effectuée sur 173 cas suspects d'hémoglobinopathie de la population de la région de Jijel et Constantine. On a détecté l'existence de différents types d'anomalies d'hémoglobine et leur répartition géographique.

Les syndromes β -thalassémiques représentent l'anomalie la plus fréquente qui représente 39,3% puis les syndromes drépanocytaires 37% et enfin les thalasso-drépanocytoses qui représentent une incidence avec un % de 23,7%.

La connaissance des mécanismes des hémoglobinopathies permet d'expliquer et de justifier les signes biologiques de ces états pathologiques. Un homozygotisme (β thalassémie homozygote) se traduit par une pathologie grave (diminution du taux d'hémoglobine, du nombre des hématies, du HTC, du TCMH et de VGM).

Notons également que des modifications d'apparences mineures (changement d'un seul acide aminé) peuvent induire des pathologies très graves (drépanocytose homozygote) et les formes hétérozygotes sont porteurs de la maladie et sont cliniquement asymptomatiques. L'association d'une HbF et l'HbS est plus modérée que celui de la thalasso-drépanocytose.

L'exploration hématologique (l'hémogramme) et biochimique (l'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine) permet d'une part d'évaluer la prévalence des hémoglobinopathies dans la région de Jijel et Constantine où nous avons fait notre étude et de préciser le type de l'anomalie hémoglobinique.

Le diagnostic d'hémoglobinopathie est largement répandu et permet d'identifier tôt dans la vie les anomalies les plus graves.

Parmi les malades que nous avons étudiés nous avons trois cas qui ont bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse après vérification de la compatibilité HLA entre donneur et receveur qui doit être identique. Généralement en Algérie, les greffes sont réalisés entre donneur et receveur issu de la fratrie.

Le seul traitement curatif est la greffe de la moelle osseuse mais malheureusement elle est très coûteuse, ce qui rend la plupart des enfants malades ne peuvent pas bénéficier de ce traitement final. Seuls des traitements palliatifs y sont donc disponibles (transfusions, antidouleurs et inducteur de l'hémoglobine fœtale, hydroxurée).

Certaines régions du pays (l'Est et le Centre) sont plus touchées par ce type de maladies que d'autres, en raison de la fréquence des mariages consanguins. A ce propos, il est recommandé

d'introduire des tests prénuptiaux pour détecter les porteurs sains et les tests néonataux pour éviter les décès des enfants malades au cours des cinq premières années, durant lesquels le risque de mortalité est le plus important.

La greffe est également un moyen thérapeutique qui est prescrit pour les malades ne répondant à aucun autre traitement, à condition de trouver un donneur compatible.

- Aliki L., Petros P., Constantinos D., Georgako P., Diamanti R., Papaconstantinou D., Menelaos G., Kanakis et Ilias G. (2016).** β -Thalassemia and ocular implications: a systematic review. *BMC Ophthalmology*, P 1-13.
- Bachir D., Zemirline F., Niakate A., Cabaret E. et Galactéros F. (2015).** Drépanocytose : le médecin du travail, relais essentiel dans l'information et la prise en charge. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 76 : P 373-385.
- Baldan A., Giusti A., Bosi C, Malaventura C., Musso M., Forni G., Volpato S., Zuliani G. et Borgna-Pignatti C. (2015).** Klotho, a new marker for osteoporosis and muscle strength in β -thalassemia major. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 55: P 396-401.
- Bandens C, Thuret I, Lena-Russo D. (2000).** Les syndromes thalassémiques. *Revue Française des Laboratoires*, (324) : 23.
- Bardakdjian-Michau J., Guilloud-Bataille M. et Maier B. (2002).** Decrease morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin*, (26) : P211-7.
- Bardakdjian-Michau J., Dhondt J.L., Ducrooq R., Galactéros F., Guyard A., Huchet F.X Lahary A., Lena-Russo D., Maboudou P., North M.L., Prehu C, Soummer AM., Verschelde M. et Wajcman H. (2003).** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Annales de Biologie Clinique*, 61, 401-409.
- Basset P., Beuzard Y., Garel M.C. et Rosa J. (1978).** Isoelectric focusing of human Hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fractions of normal hemoglobins. *Blood*, 51 (5): P971-82.
- Baudina B. (2016).** Les hemoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone Des Laboratoires*, P27-34.
- Beris P., Kitundu MN., Baysal E., et al. (1991).** Black beta-thalassemia homozygotes with specific sequence variations in the 5' hypersensitive site-2 of the locus control region have high levels of fetal hemoglobin. *American Journal of Hematology*, 41: P97-101.
- Bernard J., Lévy J.P., Bruno V., Pierre Clauvel J., Didier Rain J. et Yvette S. (1998).** *Hématologie*, P352.
- Bernard Lévy J., Varet, B., Ctanel J., Rain J. D. et Sultan Y. (1998).** *Hématologie*. 9^e édition. Masson, P116-118, 352.

- Beyeme-Owono M.1. et Chiabi A. (2004).** Epidemiologie De La Drepanocytose. *Clinics in Mother and Child Health*, P23-35.
- Bonello-Palot N., Cerino N., Joly P., Badens C. (2016).** Les thalassémies. *Revue Francophone des Laboratoires*, 481 : P 67-75.
- Boulard G., Gruyer Ph., Noel L. et Saint-Paul B. (1991).** Attitude devant la découverte d'une baisse de l'hématocrite ou de l'hémoglobine chez un donneur de sang. *Rev. Fr. Transfus. Hémodiol*, 34 : P343-349.
- Christensen RD., Henry E., Jopling J. et al. (2009).** The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol*, 33 : P3-11.
- Costello R. (2009).** Actualités sur les thalassémies. *La Revue de médecine interne*, 30: P 22-
- Cotton F., Vertongen f., Gulbis B. (2006).** Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies Capillary electrophoresis and haemoglobinopathies. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 21 (1) : P45-50.
- Coupric N. (2000).** Les hémoglobinopathies. Laboratoire marcel Mérieux, P5, 7, 9.
- Couque N. et Montalembert M.D. (2013).** Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *HEMATOLOGIE Hémoglobinopathies*, P5-18.
- Dahmani F., Benkirane S., Kouzih J., Woumki A., Mamad H., et Masrar A., (2016)** Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote. *Pan African Medical Journal*, P1-10.
- De Montalembert M. (2008).** Syndromes thalassémiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Hématologie*, (5) 13-17.
- Diakité S. (2005).** Les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les formes graves in vitro. P41.
- Diallo D. (2008).** Suivi des enfants drépanocytaires de 0-15 ans dans le service de pédiatrie du CHU GT. *Thèse médecine*. Bamako, 56-77.
- Dieusaert P. (1996).** Guide pratique des analyses médicales. Edition Maloine. Paris, P537, 539, 541.
- Drefys B., Janine BG., Reyes F., Rochant H., Rosa J. et Vernant JP. (1992).** L'hématologie de Bernard Drefys. P14-74.
- Dunod J. (2009).** Biochimie Générale. 11^e édition. Paris, P116.

- Dupont M., Dubois C., Decroisette E., Deiber M. et Bliem C. (2013).** Diagnostic de l'hémorragie fœto-maternelle : quand le test de Kleihauer sauve encore des vies. *Posters / Transfusion Clinique et Biologique*, (20) : P295–369.
- Elion J., Ducrocq R. (1991).** Le diagnostic des hémoglobinopathies en 1990. *SemHôp*, Paris, 67: P1118-26.
- Fenneteau O. et Maier-Redelsperger M. (2000).** Apport de l'examen du frottis de sang de la pathologie le diagnostic constitutionnelle du globule rouge. *Revue Française des Laboratoires*, (324). P56.
- Ferrier P. (1980).** Précis de pédiatrie. 2^e édition. Paris, P 298-301.
- Ferster A., Sariban E. et Meulman N. (2003).** Belgian Registry of sickle cell disease patients treated with hydroxyurea. Malignancies in sickle cell disease patients treated with hydroxyurea. *British Journal of Haematology*, (123): 368-9.
- Fofana. (2002).** Prie en charge de la drépanocytose chez les enfants de 0-15 ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré (BKO). *Thèse médecine* .Bamako, N°32.
- Forget B.G. (2001).** Molecular mechanisms of beta-thalassemia. Disorders of hemoglobin. *Cambridge University Press*: 252-76.
- Galacteros F. (2001).** Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 94 : P77-79.
- George P., Patrinos, Stylianos E., Antonarakis. (2010).** Human Hemoglobin. *Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches*. P1432-1203.
- Girot R. (2003).** La bêta-thalassémie. Encyclopédie Orphanet.
- Groessely M et Orkin SH. (1993).** Regulation of the beta globin locus. *Current Opinion in Genetics and Development*, P232.
- Hagege I., Becker A., Kerdaffrec T., Kanfer A. et Girot R. (2001).** Long-term administration of high-dose deferoxamine 2 days per week in thalassemic patients. *European Journal of Haematology*, 67: P230- 231.
- Halsey C. et Roberts I.A. (2003).** The role of hydroxyurea in sickle disease. *British Journal of haematology*, (120): P177- 86.
- Hosseini H., Dorgalaleh A., Tabibian S. et al. (2014).** Biochemical interfering factors and blood cells indices. *Thrita*, 3 : P155-160.

Imbert M. (2008). Difficultés de détection et d'interprétation de cellules anormales circulantes. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (406). P73.

Kafando E., Savadogo LGB., Ayéroué J. et coll. (2008). Les syndromes drépanocytaires majeurs: une enquête anonyme auprès du corps médical au Burkina-Faso. *Médecine Tropicale*, 68 : P 241-246.

Kamoun P. et Fréjaville J.P. (2002). Guide des examens de laboratoire. 4^e édition. Flammarion. Paris, P315.

KasapogluGunal E., OguzSarvan F., Kamali S., Gul A., Inanc M., Carin M., Konice M., Aral O., Ocal L. (2008). Faible fréquence d'HLA-B27 chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante en Turquie. *Revue du Rhumatisme*, 7 5(5) : P433-437.

Kihm A.J, Kong Y, Hong W, Russell J.E, Rouda S, Adachi K, Simon MC, Blobel G.A et

Labie D. et Elion J. (2005). Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC-Hématologie*, P220-239.

Lainey E., Boirie M. et Fenneteau O. (2009). Hémogramme en pédiatrie variation physiologiques. *Elsevier Masson Sas*, P1.

Lelong S., Fard J. C., Chitayat D. (2008). Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au canada. *DIRECTIVE CLINIQUE COMMUNE SOGC-CCGM*. (218). P962-964.

Luzzatto L ., Notaro R. (2002). Jun, Haemoglobin's chaperone. *Nature*, 13; 417 (6890): 703-705

Maier-Redelsperger M. et Girot R. (1996). Les aspects cellulaires de la distribution et de la production de l'hémoglobine fœtale. *Hématologie*, (2) : P437-42.

Maier-Redelsperger M. et Girot R. (1996). Les aspects cellulaires de la distribution et de la production de l'hémoglobine fœtale. *Hématologie*, 2 : P 437-442.

Maîtrea B., Mekontso-Dessapb A., Habibic A., Bachirc D., Parentd F., Godeaue B. et Galacterosc F. (2011). Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte. *Revue Des Maladies Respiratoires*, (28) P129-137.

Marioa N. et Sala N. (2016). Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. *Revue Francophone Des Laboratoires*, P35-47.

- Marshall W.J. et Bangert K. (2005).** Biochimie medicale physiologie et diagnostic. Edition Grafos. Espagne, P291-293.
- Masson D. (2009).** Atelier animé. Laboratoire de biochimie, CHU de Nantes, lors de la Corata, Marne-la-Vallée, (77) : P18.
- Medkour T. (2008).** Modélisation mathématique et stimulation numérique de la polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire. *Thèse de doctoract*, Paris XII.
- Mehta B.A., et Hoffbrand A.V. (2003).** hématologie. 1^{ère} édition. Boeck université. Paris, P83-84.
- Michel G. et Sébahoum G. (2005).** Orientation du diagnostic devant une anémie. Faculté de médecine. Marseille, P1-5.
- Montalembert M. (2002).** Syndromes thalassémiques. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Hématologie*, (13) : P06-17.
- Nehoulne G. (2003).** Les hémoglobinopathies drépanocytaires : Aspects épidémiologiques, cliniques et facteurs d'expositions dans le service de pédiatrie de l'hôpital général de référence national de N'djaména : *Thèse médecine*.
- North M.L., Piffaut M.C. et Duwig I. (1995).** Hémoglobinopathies: actualisation du diagnostic biologique. *Revue française des laboratoires*, (275). P107-112.
- Olivieri N., Nathan DG., Mac Millan J.H., et al. (1994).** Survival in medically treated patients with homozygous bêta-thalassemia. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 331: P 574-578.
- Orima Rendjombe C. (2006).** Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et chez l'adolescent. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19 : P71-84.
- Orsini A., Perrinoud H., Vovan L. et Mattel M. (1982).** Hématologie pédiatrique. Flammarion. Paris. P47, 118.
- Perelman R. (1977).** Pédiatrie pratique. Tome I.ED. *Maloine*, Paris, P420-422.
- Platt O.S. (2008).** Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 358:1362-9.
- Renaudier M. (2014).** Sickle cell pathophysiology. *Transfusion Clinique et Biologique*, xx : P1- 4.

- Rivière I. et Sadelain M. (1997).** Methods for the construction of retroviral vectors and the generation of high titer producers. In Totowa, NJ. Gene therapy protocols: methods in molecular biology. *Humana Press*, P59-78.
- Ruivard M. (2013).** Les chélateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte. *La Revue de médecine interne*, 34 : P32-38.
- Saadia H., Alexander S., Barlow P., Van Regemorter N., Gulbis B., Thomas D. (2009).** Alpha-thalassémie majeure : à propos d'un cas de dépistage anténatal et revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)*, 38 : P 258-262.
- Siguret V. et Andreux J.P. (1997).** Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse de phénotype. *Annales de Biologie Clinique*, (55) : P10-12.
- Steinberg MH., Barton F., Castro O., Pegelow C.H., Ballas S.K., Kutlar A., et al. (2003).** Effect of hydroxyurea on mortality and mobility in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*, 289: P1645-51.
- Taher A., El-Beshlaw S., Elaly M., Alzirk k., et al. (2009).** Efficacy of Derasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia: the escalator study. *European Journal of Haematology*, 82: P458-65.
- Thein SL. (2005).** Genetic modifiers of beta-thalassaemia. *Haematologica*, 90(5):649-60.
- Thuret. I. (2014).** Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. *Transfusion Clinique et Biologique*, P1-7.
- Traoré FC. (1992).** Aspects socio-économique et clinique de la drépanocytose chez l'enfant à Bamako (105cas). *Thèse médecine*. Bamako, 30.
- Vanbourdolle M. et collaborateurs. (2007).** Biochimie hématologie, P 6-16.
- Vinatier I. (2006).** Recommandation pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. 2^e édition. Laboratoire CERBA, P12.
- Voet D et Voet JG. (2005).** Biochimie. 2^e édition. De Boeck et lancier. Bruxelles. P320-321, 340-341.
- Vovan L., Lena-russo D. et Orsina A. (1985).** Diagnostic biologique des hémoglobinoses. *Annales de Pédiatrie*, (32) : P780-789.
- Weatherall D.J. (2001).** Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nature Reviews Genetics*, 2(4): P245-55.

Weatherall D.J. et Clegg J.B. (1981).The thalassemia syndromes. Oxford. *Blackwell Scientific*, P875.

Weiss M.J. (2002). An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin.

Zertal-Zidani S., Ducroq, R., Sahbatou, M., Satta, D., Krishnamoorthy R. (2002). Foetal hemoglobin in normal healthy adults: relationship with polymorphic sequence cis to the β globin gene. *European Journal of Human Genetics*, 10: 320-326.

Zittoun R., Samama M.M. et Marie J.P. (1998). Manuel d'hématologie. 5^e édition. Doin éditeurs. Paris, P88-89.

Annexe 1 :**Tableau 1:** Numération de globules rouges (résultats normaux en millions par mm³)

Homme	4.5 à 6.2
Femme et enfant jusqu'à la puberté	4 à 5.4
Enfant (1 an)	3.6 à 5
Nouveau- né	5 à 6

Tableau 2: Hématocrite normal (en %)

Homme	40 à 54
Femme et enfant jusqu'à la puberté	35 à 47
Enfant (1 an)	36 à 44
Nouveau- né	44 à 62

Tableau 3: Hémoglobine normale (pour 1dl)

Homme	13 à 18
Femme et enfant jusqu'à la puberté	12 à 16
Enfant (1 an)	12 à 16
Nouveau- né	14 à 16

Tableau 4: Les valeurs normal du VGM (volume globulaire moyenne) exprimé généralement femtolitre (fl= 10⁻¹⁵ L)

Adulte	82 à 98
Enfant	74 à 91

- TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) : La valeur de référence chez l'adulte se situe entre 27 et 38 picogrammes (pg).
- CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine): Sa valeur normale est de 32 à 36 g/ 100 ml. Hypochromie : <32, Normochromie : 32 à 36.

Annexe 2 : (Questionnaire)

Nom: Prénom:
 Date et lieu de naissance: Adresse:
 Diagnostique: Age du diagnostique:
 Symptômes de diagnostic: Régime transfusionnel:
 Chélation:
 Régime alimentaire:

L'électrophorèse de l'Hb:

Avant toute transfusion: A1%: A2 %: F%:

Bilan hématologique:

Hb: GR: Ht: VGM:
 TCMH: CCMH:

L'électrophorèse d'Hb des parents:

Père: A1: A2%: F%:

Mère : A1%: A2%: F%:

L'enquête familial:

Consanguinité: Degré :
 Nombre d'enfant par famille: Nombre d'enfant atteint par famille:
 Nombre des antécédents familiaux: Nombre des décès:

Annexe 3 : Exemple d'un questionnaire d'un cas présentant une β -thalassémie majeure

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 5 ans; originaire de Guelma atteint de la β -thalassémie majeure, diagnostiquée à l'âge de 13 mois. Ce patient est transfusé toutes les 4 semaines par du sang filtré. L'électrophorèse de l'hémoglobine a montré la présence de 2.8% de l'Hb A2 et 97.2% de l'Hb F. Le tableau XI résume les données hématologiques du patient.

Tableau : Données hématologique

Malade	GR (μ l)	Hb (g/dl)	VGM (fl)	HT (%)	CCMH (g/dl)	TCMH (Pg)	Féretinémie (ng/ml)
cas	3.17	7	73	23	30,4	22,2	2500

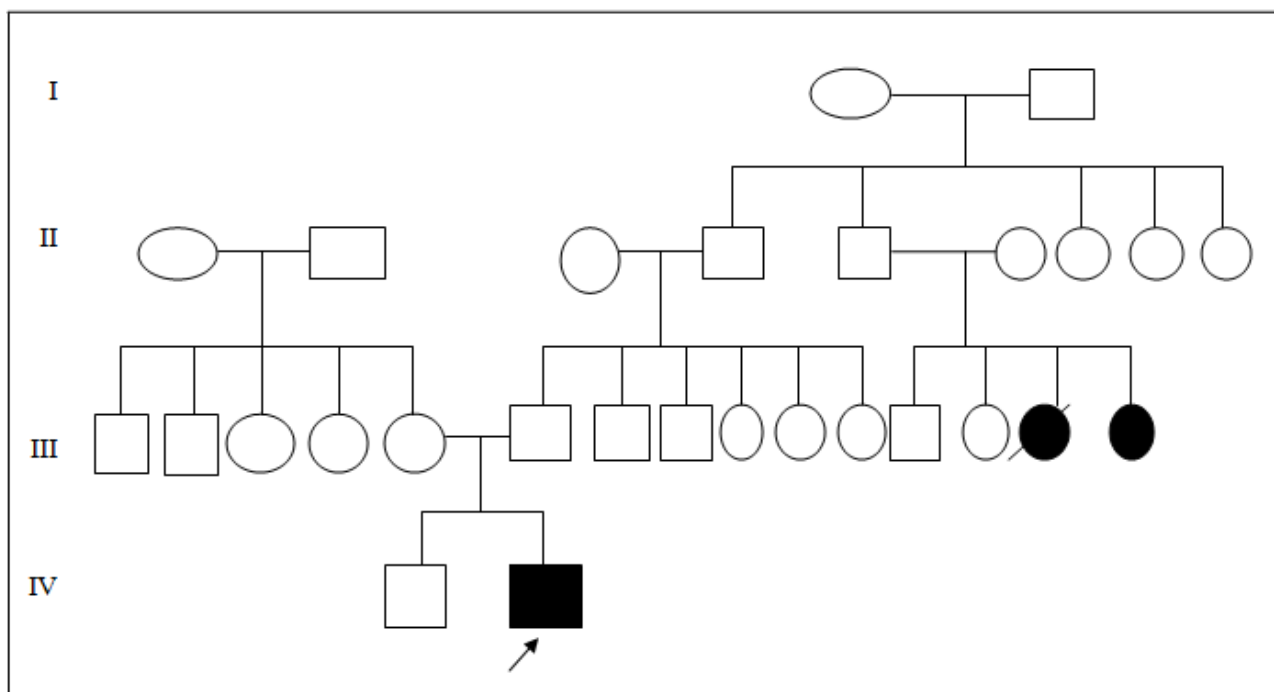


Figure: Arbre généalogie du cas présentant une β -thalassémie majeure.

- TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) : La valeur de référence chez l'adulte se situe entre 27 et 38 picogrammes (pg).
- CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine): Sa valeur normale est de 32 à 36 g/ 100 ml. Hypochromie : <32, Normochromie : 32 à 36

Thème : Etude des paramètres hématologiques chez des enfants atteints d'une hémoglobinopathie au niveau de service de pédiatrie dans la wilaya de Jijel et au CHU de Constantine.

Résumé :

L'objectif de notre travail était d'analyser les différents paramètres hématologiques, électrophorétiques des patients atteints d'une hémoglobinopathie qui ont été hospitalisés au service de pédiatrie au CHU de Constantine, aux EPH de JIJEL, Taher et EL-Milia. Une hémoglobinopathie, principalement constituée par les thalassémies et drépanocytose, sont des affections héréditaires et dont la transmission est variable des parents aux enfants. Afin d'effectuer un diagnostic biologique des hémoglobinopathies chez une partie de la population de la région de Jijel et Constantine. Notre étude a été portée sur 173 patients, ces patients ont bénéficiés des tests hématologiques tels que l'hémoگرامme et aussi d'un test biochimique en l'occurrence d'électrophorèse capillaire de l'Hb. Les résultats ont montré qu'il y a une diminution du taux des paramètres hématologiques (numération des hématies, HTC, VGM et TCMH, mesure du taux de l'Hb) chez tous les patients. Il existe des traitements palliatifs y sont donc disponibles (transfusions, antidouleurs et inducteur de l'hémoglobine fœtale, hydroxurée) mais le seul traitement curatif est la greffe de la moelle osseuse qui reste difficile à faire dans notre pays.

Mots clés : hémoglobine, hémoglobinopathie, drépanocytose, thalassémie, diagnostic.

Abstract :

The aim of our work was to analyze the different haematological and electrophoretic parameters of patients with hemoglobinopathy who were hospitalized in the pediatric ward at CUH of Constantine, EPH of JIJEL, Taher and El-Milia. Hemoglobinopathy, mainly composed of thalassemias and drepanocytosis, are the hereditary disorders, the transmission of which is variable from parents to children. In order to carry out a biological diagnosis of hemoglobinopathies in a part of the population of the Jijel and Constantine region. Our study was carried out on 173 patients. These patients benefited from hematological tests such as the hemogram and also from a test Biochemical analysis in the case of capillary electrophoresis of Hb. The results showed that there was a decrease in the haematological parameters (red blood cell count, HTC, VGM and TCMH, measurement of the Hb level) in all patients. There are palliative treatments available (transfusions, painkiller and inducer of fetal hemoglobin, hydroxide) but the only curative treatment is the bone marrow transplantation which remains difficult to do in our country.

Key words: hemoglobin, hemoglobinopathy, drepanocytosis, thalassemia, diagnosis.

الملخص

الهدف من دراستنا هو تحليل قياسات الدم المختلفة و الفصل الكهربائي لمرضى خضاب الدم الذين نقلوا الى المستشفى في قسم الأطفال في المستشفى الجامعي قسنطينة، و EPH جيجل، طاهيروالميلية. أمراض خضاب الدم التي تتكون أساسا من الطلاسيميا و فقر الدم المنجلي هي عبارة عن أمراض وراثية يكون فيها الانتقال من الآباء إلى الأبناء. من أجل تشخيص بيولوجي لأمراض خضاب الدم عند فئة من سكان ولاية جيجل و قسنطينة. قمنا بإجراء دراسة على 173 حالة يعانون من فقر الدم. حيث إستفاد هؤلاء المرضى من إختبارات دموية و إختبار بيوكيميائي المتمثل في الفصل الكهربائي لخضاب الدم. وأظهرت النتائج أن هناك انخفاضا في معدل قياسات الدم (حساب عدد كريات الدم الحمراء، CTH، MGCV، HMCT، و معايرة خضاب الدم). لجميع الأمراض. يوجد علاجات مسكنة متوفرة (نقل الدم و مسكنات الألم و محفز من الهيموغلوبين الجنيني، الهيدروكسي يوريا) و لكن العلاج الوحيد الذي يجعل الشفاء هو زرع نخاع العظم و الذي لايزال القيام به صعب في بلدنا.

الكلمات المفتاحية : الهيموغلوبين، أمراض خضاب الهيموغلوبين، الطلاسيمية، فقر الدم المنجلي، تشخيص.