

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

UNIVERSITE DE BAMAKO

Un Peuple –Un But – Une Foi

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE

ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)

ANNEE : 2005 / 2006

N°.....

ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE CHEZ 616 PATIENTS VUS AU CNTS DE BAMAKO

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23 février 2006 devant la Faculté
de Médecine, de Pharmacie et d'odonto – Stomatologie

Par

Monsieur Hamane Ibrahima TOURE

Pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Professeur Dapa DIALLO

Membres : Docteur GUINDO Yacine GAKOU

Docteur Mounirou BABY

Directeur de thèse : Professeur Anatole TOUNKARA

DEDICACES

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le très Miséricordieux

Je dédie ce travail à :

- **Allah** : gloire à Toi de nous avoir assisté de Ta Lumière en toute circonstance matin et soir.
- au prophète **Mohamed** (Paix et Bénédiction d'**Allah** sur lui): nous te témoignons nos respects et notre profonde gratitude pour tout ce que tu as fait pour le bien de l'humanité.
- mon père **Ibrahima Sidi TOURE** (in memorium) :
Père bien aimé, tu as su nous éduquer, diriger nos pas et subvenir à nos besoins. Tu nous as comblé afin que nous ne manquions de rien. Toi qui nous as enseigné la dignité, le sens de l'honneur et l'amour pour le travail serais certainement présent à nos côtés pour nous soutenir ce jour. **Allah** a décidé autrement en te rappelant ce mercredi, 10 octobre 1995. Nous sommes à **Allah** et c'est à Lui que nous retournerons. Tous, nous prions **Allah** afin que nous soyons pour nos enfants ce que tu fus pour nous. Qu'**Allah** t'accueille en Sa Miséricorde, te pardonne tes péchés et t'ouvre les portes de la paix en compagnie des prophètes, des pieux et des justes. Amin.
- ma mère **Bathièye Cisse** :
Mère bien aimée, ta modestie et les sacrifices consentis pour que nous ne manquions de rien et que nous réussissions dans nos études ont fait de toi une mère idéale et exemplaire.
Ce travail est le fruit de tant d'années de patience et de sacrifices. C'est la raison pour laquelle il t'est entièrement dédié. Sois en donc honorée et que cela soit pour toi une source de consolation.
Puisse **Allah** t'accorder longue vie afin de pouvoir bénéficier du fruit de ce travail. Amin.
- mes oncles **Ibrahima Oumar Goundamkoye, Djobali Baber, Ali Baba** (in memorium) : ce n'est pas sans émotion que j'évoque ici votre mémoire qui a été celle de parents qui m'ont toujours aimé. Dormez en paix.
- mes tantes **Aïssa Cissé, Lalla Moulali Haïdara** (in memorium), **Fatouma Cissé dite Aya, Bintou Alhadi, Kaya Madiou, Fatouma Youba** : vous m'avez toutes aimé. Soyez rassurées de ma profonde reconnaissance.

- ma sœur aînée **Aïssa** : retrouve ici mes sincères remerciements pour tout le soutien que tu m'as apporté pendant mes études au lycée Cabral de Ségou.
- mes frères et sœurs **Almadane, Abdoulaye, Sidi, Fadimata (Balkissa), Ramata, Oumou, Kadidia (Kadda) et Bintou** : restons unis et solidaires pour la cause familiale comme l'ont toujours souhaité nos parents.
- ma sœur **Fateye dite Bori** (in memorium) : je me rappelle toujours des moments agréables passés à tes côtés. Dors en paix.
- ma sœur **Fatoumata dite FIT** (in memorium) : je te remercie pour tous les efforts consentis à la réussite de mes études du fondamental à la faculté. Ce travail t'est particulièrement dédié.
- mon frère **Abocar dit Assidiki** (in memorium) : toi qui fus le premier à m'initier aux mathématiques, comment pourrais-je t'oublier ? Ce travail est le fruit de tes efforts.
- **Dr Abdoul Sangaré** : à cause de l'atmosphère de joie, d'entente et de bonne compréhension liée à notre collaboration, nous avons acquis l'équilibre moral indispensable à un tel couronnement.
- **Fadimata Sidi Aba** : J'ai toujours pensé à toi à chaque ligne de la rédaction de ce travail. Puisse **Allah** nous combler de Sa Miséricorde afin que réalisent nos vœux tant souhaités. Amin.

REMERCIEMENTS

Je remercie :

- **mon cher Mali** pour tout ce que tu as dépensé pour m'éduquer.
- **Lt Colonel Alamir MAIGA et famille** : vous m'avez accueilli à bras ouverts depuis mon admission au baccalauréat. Ce travail ne suffit pas pour vous remercier.
- mes oncles **Oumar Koda et Kalil Gourou CISSE** : retrouvez dans ce modeste travail, l'expression de ma profonde reconnaissance.
- **Mahmoud DICKO** : votre souci constant de transmettre ainsi que vos qualités humaines font de vous un imam aimé et respecté par tous. Bien plus qu'un imam, vous êtes pour moi un confident. Puisse votre savoir faire, votre humilité et vos compétences me servir d'exemple. Amin;
- mes beaux frères **Amadou Alkaya, Capitaine Ibrahima HAIDARA, SALL Alassane, Ibrahima MAIGA** : pour vos multiples soutiens, je vous serais toujours reconnaissant.
- **Pr. Anatole TOUNKARA** : seuls ceux qui n'aiment pas le travail ont peur de vous. Vous avez bien voulu nous confier ce travail et vous avez fait tout votre possible pour son aboutissement heureux. Soyez rassuré de notre profond respect.
- **Dr Madiou.H.TRAORE** : je ne saurais jamais vous dire merci assez pour vos bienfaits à mon égard.
- **Amadou CISSE (Diadié), Abocar TOURE, Cheick Tidiane SYLLA**: pour votre appui constant et votre disponibilité du début à la fin pour la réalisation de ce document. Qu'**Allah** vous récompense. Amin.
- **la ligue islamique des élèves et étudiants du Mali (LIEEMA)**: toute ma reconnaissance et mon profond attachement pour avoir mis la lumière en notre cœur et tracé le chemin de notre engagement. Merci pour avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.
- **tous les membres des BEN IV et V de la LIEEMA** : ce modeste travail est le votre.
- **tous mes frères et sœurs de la LIEEMA** : puisse **Allah** consolider notre foi renforcer d'avantage nos liens de fraternité. Amin.

- **Amadou Abathina** : mon vocabulaire n'est pas assez riche pour te remercier comme il le faut. J'ai toujours bénéficié de ton respect et de tes conseils depuis mon arrivée au lycée Cabral jusqu'à la faculté. Tu m'as intégré à la LIEEMA, ce qui a changé ma vie en une vraie vie : celle qui mène vers le chemin d'**Allah**.
- **Salamata MAIGA, Bintou FOFANA** : plus qu'une sœur vous avez été pour moi une confidente. Vous avez apaisé mon cœur en partageant avec moi mes soucis. Durant des dures épreuves, vous étiez toujours à mes côtés pour me remonter le morale et essuyer mes larmes. La meilleure récompense ne viendra que d'**Allah**. Qu'**Il** vous récompense par le paradis. Amin.
- **Drs Daouda TOLO et Bintou MAIGA** : en souvenir des années d'étude et de votre soutien moral indéfectible.
- **Karimou DIARRA, Lassana DOUCOURE, Aicha CAMARA, Fatoumata TRAORE, Oury SANGARE, Awa KONE, Maimouna KANTE** : vos prières adressées au Tout Puissant ont été exaucées. Djazak'**Allahou** khairane.
- **Amadou MAIGA et famille** : en vous j'ai trouvé une seconde famille.
- **Dr Boubou COULIBALY** (*officine de la côte*) : la confection de ce document a été possible grâce à vos appareils. Puisse **Allah** vous récompenser.
- **Ali Oumar, Mahamadoun Oumar, Oumar DICKO, Mama Siddi, Abocar Cissé, Mohamed CISSE dit Gouro, Fanta KELLY, Oumou TRAORE dite Oumou Djitteye** : vous avez partagé avec moi les plus beaux moments de ma jeunesse. Je vous dis courage et bonne chance.
- tout le personnel du CNTS pour les expériences partagées.
- tous mes aînés du CNTS : **Drs Noumsi Ghislain, Madani Mariko, Hassane Guitteye** pour m'avoir aidé et guidé dans la réalisation de ce travail.
- tous mes collègues du CNTS : **Dédé.A.Lallé, Abdramane DIARRA, Abdoulaye TRAORE, Drs Amadou DIAWARA, Hamadi TRAORE, Moussa DOUMBIA, Haguiratou OUEDRAGO, Eve TANGARA, Moctar DJIGUIBA, Aboubakr TEKETE, Soumaïla GUINDO, Hamma DIALLO**. Bonne carrière professionnelle et n'oubliez pas le serment.
- tous mes cadets internes du CNTS.

- tous mes enseignants durant mon parcours scolaire et étudiantin : ce travail est le fruit de la formation de qualité que vous m'avez donné.
- toute la première promotion de l'université du Mali.
- mes camarades de promotion : **Boubacar Alassane Cisse, Salif Sissoko, Djelika Konate, Drs Binta Timbo, Djénéba Koumba Dabitaou, Seydou Simbo Diakite, Moumine Sanogo** : je souhaite à vous tous courage et bonne carrière professionnelle.
- tout le personnel de l'officine « Le Dourfane » : pour votre sympathie.
- toutes mes connaissances qui ne verront pas leur nom ce travail est le votre.

***HOMMAGES AUX
MEMBRES DU
JURY***

A notre Maître et Président du jury ***Professeur Dapa Aly DIALLO***

Professeurs des universités

Professeur d'hématologie

Médecin chef du service d'hémo-oncologie de l'hôpital national du point G

Médecin chef du laboratoire de biologie clinique de la FMPOS

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant malgré vos multiples occupations de présider le jury de ce modeste travail qu'il m'est agréable de soumettre à votre appréciation.

Vos qualités exceptionnelles de formateur, votre savoir faire, votre discrétion joints à votre modestie font de vous un professeur de référence envié par tous ses étudiants.

Nous vous témoignons cher Maître tout notre attachement et notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et membre de jury ***Docteur Mounirou BABY***

Maître assistant d'hématologie

Cher Maître,

Vous nous faites un réel plaisir en siégeant dans ce jury de thèse.

La pertinence et la précision dans vos propos ont avivé notre attention.

Veillez accepter cher Maître l'expression de ma profonde gratitude.

A notre Maître et membre de jury ***Docteur Guindo
Yacine GAKOU***

Spécialiste en immuno-hématologie au CNTS

Cher Maître,

Nous sommes fiers de vous compter parmi les membres de ce jury.

Votre simplicité et vos qualités humaines font de vous un encadreur exemplaire.

Nous vous prions d'accepter cher Maître nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse *Professeur Anatole*
TOUNKARA

Professeur en immunologie

Chef du DER des sciences fondamentales de la FMPOS

Responsable des enseignements d'immunologie à la FMPOS

Directeur du centre national de transfusion sanguine

Directeur du centre de recherche sur le VIH : SEREFO

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons été touchés par les qualités exceptionnelles que recouvre votre personnalité.

Votre façon particulière d'établir un rapport fondamentalement basée sur l'humanité entre professeur et ses étudiants, emplie d'affection, d'écoute, de rigueur et d'exigence scientifique a orienté toute notre action vers le chemin de la vérité et de la recherche scientifique.

Cher Maître, votre direction de cette thèse reste pour nous ineffable et en nous vous avez laissé une impression ineffaçable.

ABREVIATIONS

a.a : acide aminé

ADN : acide désoxyribonucléique

CarbHb : carbaminohémoglobine

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

Chr : chromosome

CNTS : centre national de transfusion sanguine

Cm : centimètre

CHUGT : centre hospitalo-universitaire Gabriel Touré

DPG : diphosphoglycérate

EDTA : éthylène diamine triacétique

fl : fentolitre

g/dl : gramme par décilitre

G.R : globule rouge

Glu : glutamate

Gln : glutamine

Hb : hémoglobine

Hb A : hémoglobine adulte

Hb F : hémoglobine foétale

HTA : hypertension artérielle

Ig : Immunoglobuline

Lys : lysine

mm³ : millimètre cube

mA : milliampère

min : minute

oxyHb : oxyhémoglobine

RDC : République démocratique du Congo

VGM : volume globulaire moyen

Val : valine

Å : amstong

β : bêta

α : alpha

ξ : zêta

γ : gamma

O₂ : oxygène

NO₂ : dioxyde d'azote

CO₂ : dioxyde de carbone

Fe⁺⁺ : fer ferreux

Fe⁺⁺⁺ : fer ferrique

H⁺ : protons

PO₂ : Pression partielle en O₂.

SOMMAIRE

| | |
|--|----------|
| I. Introduction..... | 1 |
| Objectifs | 3 |
| 1. Objectif général..... | 3 |
| 2. Objectifs spécifiques..... | 3 |
| II. Généralités..... | 4 |
| A. Rappel sur l'hémoglobine..... | 4 |
| 1. Définition..... | 4 |
| 2. Structure..... | 5 |
| 3. Fonctions de l'hémoglobine..... | 5 |
| 3.1. Transport de l'oxygène..... | 6 |
| 3.2. Transport du CO ₂ | 7 |
| 3.3. L'effet Bohr..... | 7 |
| 4. Ontogenèse des chaînes de l'hémoglobine..... | 7 |
| 5. Synthèse de l' Hb..... | 8 |
| 5.1. Synthèse de l'hème..... | 8 |
| 5.2. Synthèse de la globine..... | 8 |
| 6. Protection de l'Hb contre l' O ₂ | 8 |
| 7. Les Hb normales..... | 9 |
| 7.1. Chez l'embryon..... | 9 |
| 7.2. Chez le fœtus..... | 9 |
| 7.3. De la naissance à six mois..... | 9 |
| 7.4. A partir de six mois..... | 9 |
| B. Les hémoglobinopathies..... | 9 |
| 1. Définition..... | 9 |
| 2. Historique..... | 10 |
| 3. Formules des hémoglobines anormales.... | 10 |
| 4. Mécanisme génétique..... | 11 |
| 5. Classification..... | 11 |
| 5.1. La drépanocytose..... | 12 |
| 5.1.1. Répartition..... | 12 |
| 5.1.2. Pathogénie..... | 13 |
| 5.1.3. Physiopathologie et génétique..... | 13 |
| 5.1.4. Biologie..... | 14 |
| 5.1.4.1. Forme homozygote..... | 14 |
| 5.1.4.2. Forme hétérozygote..... | 14 |
| 5.1.5. Clinique..... | 14 |
| 5.1.5.1. Forme hétérozygote..... | 14 |
| 5.1.5.2. Forme homozygote..... | 15 |
| 5.1.6. Complications..... | 16 |
| 5.1.7. Traitement..... | 17 |
| 5.2. L'hémoglobinose C..... | 18 |
| 5.2.1. Forme homozygote..... | 18 |
| 5.2.2. Forme hétérozygote..... | 19 |
| 5.3. L'hémoglobinose D..... | 19 |

| | |
|--|----|
| 5.4. L'hémoglobinoase E..... | 19 |
| 5.5. L'hémoglobinoase M..... | 19 |
| 5.6. L'hémoglobinoase G..... | 20 |
| 5.7. L'hémoglobinoase J..... | 20 |
| 5.8. L'hémoglobinoase K Woolwich..... | 20 |
| 5.9. L'hémoglobinoase K Algérie..... | 20 |
| 5.10. Les doubles hétérozygoties..... | 20 |
| 5.10.1. L'hémoglobinoase SC..... | 20 |
| 5.10.2. Les thalasso drépanocytoses..... | 20 |
| 5.10.2.1. La forme usuelle β^+ / S..... | 20 |
| 5.10.2.2. La forme usuelle β^0 / S..... | 21 |
| 5.11. Les Hb instables..... | 21 |
| 5.12. Les Hb à affinité modifiée..... | 21 |
| 5.12.1. Les Hb à affinité augmentée..... | 22 |
| 5.12.2. Les Hb à affinité diminuée..... | 22 |
| 5.13. Les thalassémies..... | 22 |
| 5.13.1. Les syndromes α thalassémiques..... | 22 |
| 5.13.1. 1. L'hydrops foetalis de Bart's..... | 23 |
| 5.13.1. 2. L'hémoglobinoase H..... | 23 |
| 5.13.1.3. L' α thalassémie de type 1..... | 23 |
| 5.13.2. Les syndromes β thalassémiques..... | 23 |
| 5.13.2.1. Les β thalassémies homozygotes..... | 24 |
| 5.13.2.2. Les β thalassémies hétérozygotes..... | 26 |
| 5.13.2.3. Les β thalassémies intermédiaires..... | 27 |
| III. Méthodologie..... | 28 |
| 1. Lieu d'étude..... | 28 |
| 1.1. Création et missions du CNTS..... | 28 |
| 1.2. Organisation et fonctionnement du CNTS..... | 28 |
| 2. Type d'étude..... | 29 |
| 3. Population d'étude..... | 29 |
| 4. Critères d'inclusion..... | 29 |
| 5. Critères de non inclusion..... | 30 |
| 6. Echantillon..... | 30 |
| 7. Paramètres étudiés..... | 30 |
| 8. Méthode..... | 30 |
| 8.1. Utilisation du kit HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) K 20...30 | 30 |
| 8.2. Principe du test..... | 31 |
| 8.3. Réactifs fournis dans le kit | 31 |
| 8.4. Analyse des échantillons..... | 33 |
| 8.4.1. Prélèvement et conservation des échantillons..... | 33 |
| 8.4.2. Préparation des échantillons..... | 33 |
| 8.5. Technique..... | 33 |
| 8.5.1. Migration..... | 33 |
| 8.5.2. Fixation..... | 36 |
| 8.5.3. Coloration – décoloration..... | 36 |
| 8.5.4. Lecture..... | 36 |
| 8.6. Résultats..... | 36 |
| 9. Analyse et traitement des données..... | 37 |
| IV. Résultats..... | 38 |

| | |
|--|----|
| 1. Résultats descriptifs..... | 38 |
| 2. Résultats analytiques..... | 40 |
| V. Commentaires et discussions..... | 43 |
| 1. Approche méthodique..... | 43 |
| 2. Paramètres sociodémographiques..... | 43 |
| 3. Hémoglobinopathies..... | 45 |
| VI. Conclusion et recommandations..... | 48 |
| VII. Annexes..... | |
| 1. Fiche signalétique | 49 |
| 2. Références bibliographiques..... | 50 |

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Les anomalies de l'hémoglobine (Hb) sont des maladies parfois graves se manifestant généralement par une anémie hémolytique [13].

Elles constituent un sérieux problème de santé publique dans de vastes pays du monde car elles sont de par leur fréquence, les premières des maladies génétiquement déterminées [13].

Elles touchent plusieurs centaines de millions d'individus en Asie, en Afrique, autour de la méditerranée [5,1]. On estime à 50 000 000 d'individus le nombre de porteurs du trait drépanocytaire dans le monde. Aux Etats-Unis, la fréquence du trait drépanocytaire chez les afro-américains se situe entre 7 et 9% avec une prévalence de 0,2% ($\geq 80\ 000$ malades). En France métropolitaine, les patients drépanocytaires vivent essentiellement dans les zones les plus urbanisées [1].

Il faut distinguer deux grands groupes d'anomalies de l'Hb :

- les anomalies de la structure de la protéine, principalement la drépanocytose (anémie falciforme) où l'Hb mutée est désignée par la lettre S.
- les déficits de synthèse des chaînes α ou β de la globine : ce sont les syndromes thalassémiques dont la forme la plus redoutable correspond au déficit de synthèse de la chaîne β à l'état homozygote (anémie de Cooley) [13].

Les mécanismes génétiques responsables de ces anomalies sont multiples. Cette diversité des lésions du matériel génétique est marquée par la relative uniformité du syndrome qui est anémique.

Chez les parents drépanocytaires hétérozygotes AS, un enfant sur quatre souffrira d'une anémie grave. Actuellement, avec les progrès de la médecine, si cette anémie est vite diagnostiquée, cet enfant aura une espérance de vie améliorée comme celle d'un sujet normal. Lorsqu'un seul des parents est atteint, l'anomalie chez les enfants est le plus souvent latente, bien supportée [5].

Les enquêtes épidémiologiques menées au Mali [8, 2, 21, 20,17] attribuent aux hémoglobinopathies des fréquences variables selon les régions et les ethnies.

L'étude densitométrique réalisée chez 266 sujets dans l'arrondissement de Sangha (région de Mopti) a montré que les taux d'Hb S et C chez les

hétérozygotes AS et AC sont respectivement $40,00\% \pm 4,94$ et $41,30\% \pm 6,8$. La tare de ces hétérozygotes est bien tolérée [2].

Si les différentes formes d'Hb sont assez bien documentées dans notre pays, leur association chez des sujets drépanocytaires et leur symptomatologie clinique restent par contre peu explorées. C'est pourquoi il nous a paru utile d'entreprendre ce travail chez les patients venus au CNTS pour électrophorèse de l'Hb afin d'établir une corrélation entre la nature de leur hémoglobinopathie et les signes évocateurs de celles-ci.

OBJECTIFS :

Objectif général :

- ✚ Contribuer à une meilleure connaissance des hémoglobinopathies à Bamako.

Objectifs spécifiques :

- ✚ Déterminer la fréquence des Hb retrouvées chez les patients reçus au CNTS pour électrophorèse de l'Hb.
- ✚ Déterminer les associations les plus fréquentes chez les sujets drépanocytaires.
- ✚ Déterminer les motifs cliniques évocateurs en cause.

GENERALITES

II. GENERALITES :

Les altérations de l'Hb sont remarquablement bien connues. On sait que le changement de position d'un des 120 acides aminés (a.a) entrant dans la constitution de l'Hb suffit à les provoquer [5].

La découverte de ces désordres moléculaires est un des grands succès de la médecine. Les progrès de ces dernières années ont pu déterminer avec précision la structure de la molécule de l'Hb, les mécanismes moléculaires de sa fonction ainsi que l'organisation des gènes gouvernant sa biosynthèse. Ces progrès font de l'Hb la protéine humaine la mieux connue et des hémoglobinopathies, un modèle à l'étude de toutes les maladies héréditaires [5, 2].

A. RAPPEL SUR L'HEMOGLOBINE :

L'Hb qui est l'élément essentiel du globule rouge permettant sa fonction de transporteur d'oxygène a une structure complexe aujourd'hui bien définie dont les anomalies sont responsables de nombreuses pathologies [4]. Pour comprendre ces pathologies et justifier notre étude, il nous paraît intéressant de faire un rappel sur la structure de l'Hb et ses modifications.

1. Définition :

C'est le principal constituant du globule rouge (G.R). Sa concentration moyenne est de 34g/dl et son poids moléculaire est de 64500 daltons [29].

L'Hb est formée dans le cytosol, de l'union de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes polypeptidiques de globine identiques deux à deux [29].

- L'hème : c'est la partie non protéique colorée, commune à toutes les Hb. Sa molécule est plane, formée de l'union d'un cycle tétra pyrrolique et d'un atome de fer divalent (Fe^{++}). Le fer est fixé au centre sur quatre azotes des noyaux pyrrol et garde deux valences libres [4].
- La globine : c'est la partie protéique incolore. Elle est formée de quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux pour une même Hb normale.

On distingue cinq types de chaînes polypeptidiques normales désignées par les lettres grecques : alpha (α), bêta (β), delta (δ), gamma (γ), zêta (ξ).

Les différentes Hb normales répondent aux formules suivantes :

Hb adultes: Hb A₁ ($\alpha_2\beta_2$), Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$).

Hb foetale: Hb F ($\alpha_2\gamma_2$).

Hb embryonnaires: Hb Gower ($\xi_2\varepsilon_2$) et $\alpha_2\varepsilon_2$

2. Structure:

2.1. Structure primaire : c'est l'agencement des différents a.a qui entrent dans la constitution de la chaîne polypeptidique [20]. Ces chaînes ont une séquence différente d'a.a mais leur structure dans l'espace est très similaire, analogue à celle de la myoglobine [29,13]. La chaîne alpha est formée de 141 résidus d'a.a tandis que les chaînes bêta, delta, et gamma sont formées de 146a.a [4,29].

La numérotation des a.a est faite à partir de l'extrémité N terminale (qui porte la fonction amine du 1^{er} a.a de la chaîne). L'autre extrémité est appelée C terminale (porte la fonction acide du dernier a.a de la chaîne).

2.2. Structure secondaire : c'est la configuration externe de la chaîne [20]. Cette structure est en hélice discontinue à huit segments, avec des liaisons électrostatiques faibles entre a.a de deux spires voisines [4, 29, 13].

2.3. Structure tertiaire : elle est globulaire, ménageant au centre une poche où s'insère l'hème. Le fer divalent est lié au sommet des noyaux pyrroliques et à deux histidines de la poche [4,29].

2.4. Structure quaternaire : c'est la configuration de la molécule d'Hb [17]. Elle est tétramérique avec des contacts réduits (2 ou 3 ponts salins) entre les deux chaînes homologues α ou β , étroit entre les chaînes hétérologues. Ces contacts très rigides par liaison électrostatique entre $\alpha_1\beta_1$ et $\alpha_2\beta_2$ (35a.a) sont moins nombreux et plus lâches entre $\alpha_1\beta_2$ et $\alpha_2\beta_1$ (19a) [4,29].

2.5. Structure supra quaternaire : c'est le mode de répartition de l'Hb à l'intérieur du G.R. Les molécules d'Hb sont distantes de 8Å, cette répartition semble surtout maximale à la périphérie, d'où l'explication de la forme spéciale des G.R.

NB : La mutation d'un seul a.a peut suffire, selon sa position à modifier la charge électrique et la structure secondaire ou quaternaire de toute la molécule.

3. Fonctions de l'Hb : pigment respiratoire des G.R, l'Hb assure trois fonctions :

- transporter l'oxygène moléculaire (O_2) des poumons aux tissus ;
- transporter le dioxyde de carbone (CO_2) des tissus aux poumons ;
- tamponner les protons (H^+) libérés par les tissus.

3.1. Transport de l' O_2 : c'est la fonction principale. Chaque molécule d'Hb fixe quatre molécules d' O_2 sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine (oxyHb). La saturation en O_2 en fonction de sa pression partielle (PO_2) se fait selon une courbe sigmoïde très particulière qui assure un maximum d'efficacité tant pour la fixation dans les poumons que pour la libération dans les tissus [4].

L'affinité de l'Hb pour l' O_2 est médiocre aux faibles PO_2 , considérablement élevée aux fortes PO_2 [29].

La propriété de fixation et de libération de l' O_2 selon ce type de courbe est liée à l'existence de deux types de chaînes (alpha et bêta) dans la même molécule.

Elle n'existe ni pour la myoglobine (qui ne possède qu'un seul type de chaîne), ni pour des Hb pathogènes comme l'Hb H (=tétramère β).

La rotation des chaînes β autour des chaînes α avec glissement des unes sur les autres est indispensable pour assurer cette efficacité de fixation et libération de l' O_2 .

Au cours de la fixation ou de la libération de l' O_2 , les sous unités se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de l'ensemble (à l'état désoxygéné) et contraction (à l'état oxygéné), ce qui a fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire.

Les principaux mouvements se font au niveau des liaisons faibles $\alpha_1-\beta_2$ et $\alpha_2-\beta_1$. Une anomalie à ce niveau fait que les mouvements seront gênés et l'affinité pour l' O_2 augmente (avec mauvaise libération vers les tissus) ou plus rarement diminue (avec meilleure libération vers les tissus).

La poche centrale située entre les quatre sous unités joue également un rôle important, car c'est à ce niveau que vient se fixer à l'état désoxygéné le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG). Il règle l'affinité pour l' O_2 avec libération du

2,3-DPG et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'O₂ sur les quatre molécules d'hème.

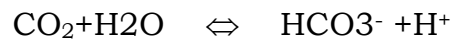
Tout se passe comme s'il existait une compétition au niveau de l'Hb entre l'O₂ et le 2,3-DPG. L'Hb doit donc être considérée comme une enzyme allostérique dont les deux substrats sont l'O₂ et le 2,3-DPG.

Un déficit en DPG ou une mutation (entraînant une anomalie de l'Hb au niveau du site de fixation du DPG dans la poche centrale) conduit aussi à une affinité anormale de l'Hb pour l'O₂ qui est mal libéré dans les tissus [4].

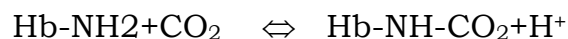
Le pH est aussi un facteur influant sur l'affinité de l'O₂ car, sa baisse modifie les liaisons ioniques à l'intérieur de la molécule d'Hb et diminue l'affinité de l'Hb pour l'O₂. Théoriquement ceci conduit à une meilleure oxygénation tissulaire et l'inverse est vrai de l'élévation du pH [4].

3.2. Transport du CO₂ : l'Hb fixe le CO₂ (non sur le fer comme l'O₂) mais plutôt sur des groupes aminés latéraux de la globine pour constituer la carbaminohémoglobine (carbHb) [4]. Une partie du CO₂ (environ 40%) est transportée sous cette forme.

Le CO₂ libéré par les tissus est peu soluble. Cette solubilité augmente lorsqu'il se combine à l'eau pour former l'ion bicarbonate en libérant un proton [13].



En outre, l'Hb désoxygénée fixe environ 10% du CO₂ grâce à la carbamination de l'extrémité N des chaînes de l'Hb [13].



3.3. Effet Bohr: la concentration accrue des protons au niveau des tissus (correspondant à une diminution du pH) diminue l'affinité de l'Hb pour l'O₂ et favorise la libération de ce dernier.

Les lois de l'action et de la réaction impliquent que l'O₂ diminue l'affinité de l'Hb pour les protons. Les protons sont ainsi libérés au niveau des poumons. Cette réciprocité est connue sous le nom d'effet Bohr qui joue un rôle clé dans le pouvoir tampon et dans le transfert du CO₂ vers l'alvéole pulmonaire. Dans les poumons, les protons libérés déplacent l'équilibre bicarbonate vers la formation du CO₂ volatil et favorise ainsi sa libération dans les alvéoles pulmonaires [13].

Une nouvelle fonction a été récemment mise en évidence : il s'agit du transport du monoxyde d'azote (NO) [4].

4. Ontogenèse des chaînes de l'Hb : tous les gènes de l'Hb humaine ont été isolés par clonage des fragments d'ADN humains grâce au génie génétique [22]. L'hybridation des cellules somatiques homme souris a permis de déterminer la localisation chromosomique des gènes de l'Hb sur les chromosomes (chr) 16 pour les gènes α et ξ et sur le chromosome 11 pour les gènes non α [11,12].

La localisation plus précise a été possible grâce à l'étude des translocations [12,28]. Les deux paires de gènes α résultant d'une duplication sont situés à proximité l'un de l'autre [4,29] sur le chr 16.

Les gènes δ et β sont proches l'un de l'autre.

Les deux gènes γ donnent naissance à deux chaînes différentes par un seul a.a (alanine ou glycolle en 136^{ème} position) qui ont la même migration électrophorétique.

Il existe une certaine coordination dans la synthèse des gènes non α et en cas de diminution de l'activité de l'un d'eux, on observe une augmentation de l'activité de l'un ou des deux gènes [4].

5. Synthèse de l'Hb:

5.1. Synthèse de l'hème: elle se situe dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies et s'achève dans les réticulocytes [29,4]. A partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires sont synthétisés : les porphyrines.

L'importation du fer dans la protoporphyrine III réalise l'hème.

5.2. Synthèse de la globine : elle se fait selon le schéma général de la synthèse des protéines. Il existe une synchronisation normale dans la synthèse des chaînes α et non α . Une chaîne alpha et une chaîne non alpha s'associent pour former un dimère, deux dimères associés à quatre molécules d'hème constituant une molécule d'Hb [4].

La synthèse de la globine est parfaitement régulée : Il y'a autant de chaînes α que non α . Elle est activée par l'hème, lui même déprimant sa propre synthèse par retro-inhibition de l'alanine synthétase [29].

6. Protection de l'Hb contre l'O₂ : les Hb normales sont constamment exposées à l'oxydation, notamment au niveau de l'hème. La transformation du fer ferreux (Fe⁺⁺) de l'hème en fer ferrique (Fe⁺⁺⁺) réalise une forme de dénaturation de l'Hb, inapte au transport d'O₂: c'est la méthémoglobine.

A l'état normal, 1% environ de l'Hb est sous cette forme dénaturée mais plusieurs enzymes assurent sa retransformation permanente en Hb fonctionnelle.

Ce sont les méthémoglobines réductases (=diaphorases) dont la forme principale a pour coenzyme le NADH réduit, alors que la diaphorase à NADPH semble accessoire à l'état normal [4].

7. Les Hb normales : l'Hb n'est pas la même à tous les âges. La nature et les proportions des Hb varient au cours de la vie embryonnaire et foétale.

7.1. Chez l'embryon : jusqu'au 3^{ème} mois de la vie intra-utérine, l'érythropoïèse siège essentiellement dans le sac vitellin. Les Hb Gower I ($\xi_2\varepsilon_2$), Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$), Portland ($\xi_2\gamma_2$), et foétale ($\alpha_2\gamma_2$) coexistent dans des cellules nucléées [13].

7.2. Chez le foetus : à la 32^{ème} semaine, l'Hb foétale est largement majoritaire et l'Hb adulte représente environ 10% [13].

7.3. De la naissance à 6 mois : à la naissance, il y'a 80% d'Hb F et 20% d'Hb A, l'Hb A₂ étant encore absente [29]. Dans les premières semaines qui précèdent la naissance et celles qui la suivent, la synthèse de l' Hb F est progressivement réprimée au profit de l'Hb A (qui apparaît en fin de gestation) et de l'Hb A₂ [4]. Il faut attendre six mois après la naissance pour que le profil électrophorétique adulte soit réalisé [13]

7.4. À partir de 6 mois : vers le 6^{ème} mois après la naissance, on arrive à une formule voisine de celle de l'adulte [4].

Hb A ($\alpha_2\beta_2$) → 97 - 99%

Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) → 1 - 3, 5%

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) → traces moins de 1%.

Les trois Hb normales ont en commun deux chaînes α .

B. LES HEMOGLOBINOPATHIES :

Précisons tout de suite que toutes les anomalies hémoglobiniques actuellement connues sont liées à une altération de la globine. A présent, on n'a pas décrit d'hémoglobinopathie relevant d'une anomalie de l'hème [20].

1. Définition : Ce sont des anomalies congénitales qualitatives ou quantitatives de l'Hb. Les premières appelées hémoglobinoses sont la conséquence d'une mutation ponctuelle entraînant le remplacement d'un a.a par un autre (au niveau des gènes de structure codant pour la synthèse des chaînes de la globine). La plus fréquente et la plus grave est la drépanocytose (hémoglobinoS où l'Hb mutée est désignée par la lettre S) [29,13]. Les secondes appelées syndromes thalassémiques sont la conséquence d'un déficit de synthèse des chaînes β ou α de la globine. La maladie de Cooley (=déficit de synthèse de la chaîne bêta à l'état homozygote) est la forme la plus redoutable de par sa fréquence et sa gravité. Les conséquences de ces anomalies sont multiples.

Du point de vue clinique, l'hyper hémolyse est fréquente, isolée ou associée à différents troubles.

2. Historique : après la découverte par Herrick [18] en 1910 de l'anomalie morphologique érythrocytaire de la drépanocytose chez un étudiant noir anémique, il a fallu attendre en 1949 les travaux de Pauling, Itano et Singer [25] pour mettre en évidence par électrophorèse la présence d'une Hb anormale chez ces patients. L'identification de l'altération de la synthèse de l'Hb S fut définitivement établie en 1959 par Ingram [19].

Entre 1961 et 1966, Lehmann et Carrel [6] mettent en évidence et identifient les premières Hb instables comme causes d'anémie corpusculaire constitutionnelle à corps de Heinz.

Les descriptions cliniques initiales des β -thalassémies sont dues à Cooley et Lee [7] en 1925 pour les formes majeures ; à Rietti [27] la même année pour les formes mineures. Valentine et Neel [24] en établissent la transmission héréditaire en 1944.

La démonstration du déséquilibre entre les globines α et β a lieu entre 1965 et 1966 simultanément dans plusieurs centres de recherche.

Les α -thalassémies reconnues d'abord chez les asiatiques sont de loin les plus fréquentes des anomalies de l'Hb. Elles restent le plus souvent asymptomatiques.

3. Formules des Hb anormales : les différentes Hb sont désignées par des lettres grecques. On utilise les mêmes formules mais en faisant suivre à la chaîne qui porte l'anomalie, l'a.a normalement présent, le numéro de sa place et le nouvel a.a qui l'a remplacé [20].

Exemple : Hb C : $\alpha_2\beta_2$ (6Glu \rightarrow Lys)

Ici l'anomalie porte sur la chaîne β où le 6^{ème} a.a est remplacé par la lysine.

4. Mécanisme génétique : les mécanismes génétiques des hémoglobinopathies sont multiples.

La simple mutation d'une base de l'ADN codant pour la chaîne de la globine par une autre est le phénomène le plus fréquent.

Dans la plupart des cas, cette mutation aboutit à la substitution d'un a.a par un autre dans la chaîne protéique synthétisée. Les conséquences dépendent de sa localisation et de sa nature. Excepté les hémoglobinoses S, C, E, fréquentes dans certaines populations, les autres substitutions sont rarement observées.

Certaines Hb anormales sont la conséquence de deux mutations affectant le même gène : cas de l'Hb C Harlem et C Ziguinchor.

Dans de rares cas, l'hémoglobinopathie est secondaire à une fusion de gènes par crossing-over (cas de l'Hb Lepore), par insertion ou délétion d'un ou plusieurs nucléotides [13].

La transmission des hémoglobinopathies est autosomale, dominante, cependant leur expression clinique a un caractère récessif [29,13].

5. Classification : les Hb anormales sont des mutants structuraux caractérisés par le remplacement d'un a.a par un autre dans une des chaînes de la globine, secondaire à une mutation ponctuelle d'une base sur l'ADN. On en connaît plus de 500 variants [29].

Un grand nombre d'entre eux sont cliniquement silencieux, on les décèle par électrophorèse de l'Hb en raison d'une différence de leur charge électrophorétique. Ils intéressent surtout les anthropologues, les ethnologues, et les généticiens.

Certains au contraire, sont responsables de maladies dont les plus fréquentes sont : Hb S, Hb C, Hb E.

Nous, nous limiterons seulement à donner les grandes lignes de classification et citerons les principales.

Selon le type de chaînes qui porte l'anomalie on distingue :

- Les hémoglobinoses à chaîne β anormale, qui sont les principales : Hb S, C, E.
- Les hémoglobinoses à chaîne α anormale, qui sont rares. Le sujet porteur de ce genre d'anomalie verra toutes ses Hb atteintes car comme nous l'avons dit plus haut, la chaîne α entre dans la constitution de toutes les Hb (A, F).

Il existe aussi des Hb rares à γ ou δ anormale.

Selon la fréquence on distingue :

- Les hémoglobinoses majeures qui sont les plus fréquentes : S, C, E, et D.
- Les hémoglobinoses mineures qui sont rares : J, G, K Woolwich, K Algérie, M,... [20]

L'expression biologique et clinique des hémoglobinopathies peut varier selon le type de substitution. La mobilité anormale à l'électrophorèse est habituelle mais non obligatoire et deux Hb anormales peuvent avoir la même mobilité.

L'hyperhémolyse est la traduction classique la plus fréquente. Mais on peut observer également des accidents de micro thrombose par diminution de la solubilité de l'Hb, une instabilité de la molécule avec des accidents médicamenteux, une méthémoglobinémie lorsque la substitution est au voisinage de l'insertion de l'hème, enfin une modification de l'affinité pour l'oxygène avec pseudo anémie ou polyglobulie [29].

5.1. La drépanocytose : elle est la maladie génétique humaine la plus fréquente et la plus grave des hémoglobinoses [1,16]. Sa découverte et son analyse biochimique ont été le point de départ et le modèle des travaux ultérieurs sur la pathologie moléculaire de l'Hb [5,16].

5.1.1. Répartition : elle atteint essentiellement les sujets noirs [29], En raison des mouvements récents de population qui caractérisent notre époque, la maladie existe aujourd'hui sur tous les continents [1].

Dans le monde, les porteurs du trait drépanocytaire sont estimés à 50 millions d'individus. Aux USA, la fréquence du trait drépanocytaire chez les afro-américains se situe entre 7 et 9% avec une prévalence estimée de 0,2 % (≥ 80.000 malades). En France métropolitaine, les patients drépanocytaires (2.000 à 4.000 patients) vivent essentiellement dans les zones les plus urbanisées (Paris, Lyon, Marseille, Nancy, Lille, Strasbourg). Sur l'ensemble du territoire français, on a enregistré 200 naissances d'enfants drépanocytaires par an au cours des cinq dernières années [26]. Elle existe à un taux moindre en Arabie Saoudite, en Inde, au Yémen, au nord de la Grèce, sur la côte sud-est de la Turquie, en Italie du Sud, en Afrique du Nord [20,1].

Sa répartition est variable en Afrique, s'observant dans les zones à haute endémie palustre atteignant jusqu'à 40% de la population selon les régions [29,9]. La **ceinture sicklemique de Lehmann** (située entre le 15^{ème} parallèle de latitude nord et le 20^{ème} parallèle de latitude sud) est la zone où son taux est le plus élevé [29,14]. Il prédomine en Afrique équatoriale : RDC, sud du Cameroun, Ouganda où sa fréquence peut varier de 10 à 30% %. Au Mali, la prévalence est d'environ 12% les fréquences sont variables entre les régions (0% au nord contre 30% au sud).

Il est donc intéressant de constater qu'il existe une certaine concordance entre la répartition géographique de l'Hb S et celle du paludisme, ce qui a conduit certains auteurs comme Ford et Allison à avancer la théorie de polymorphisme équilibré selon laquelle les drépanocytaires hétérozygotes résisteraient mieux au paludisme que les sujets sains. Ce qui permettrait le maintien de la tare en zone d'endémie palustre malgré le caractère léthal des formes homozygotes [20,1].

5.1.2. Pathogénie : Elle résulte de la mutation sur le chromosome 11 du 6^{ème} codon de la chaîne β (GAG→GTG) entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine sur la protéine [29,1]. Sa formule est donc $\alpha_2\beta_2$ (6Glu→Val).

5.1.3. Physiopathologie et génétique : elle est due à la production d'une Hb anormale, l'Hb S qui polymérise quand les GR sont désoxygénés dans la microcirculation [1]. Cette Hb aux propriétés modifiées a tendance à se

prendre en gel tactoïde lorsqu'il y'a baisse de la pression artérielle en O₂. Les GR sont alors déformés en faux ou bananes (drépanocytes), se prennent en masse et forment un thrombus, ce qui explique la symptomatologie plus thrombosante qu'hémolytique [29].

Les conséquences immédiates de cette falciformation sont :

- l'occlusion vasculaire responsable des douleurs,
- l'altération de la membrane du GR responsable de l'hémolyse.

A long terme, la répétition de cette falciformation entraîne des lésions tissulaires au niveau de plusieurs organes : poumons, rate, rein, verge [1].

Les facteurs déclenchants la falciformation sont : l'hypoxie, l'acidose, la fièvre, la déshydratation.

La surface des GR est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline G (IgG), proportionnelle à la densité globulaire. Cela favoriserait leur séquestration et leur destruction par les macrophages. Les GR SS adhèrent anormalement aux cellules endothéliales, facilitant l'occlusion vasculaire et l'hémolyse intra vasculaire [1].

La transmission se fait selon le mode autosomique récessif [1].

5.1.4. Biologie :

5.1.4.1. Forme homozygote : Le sujet a un taux d'Hb de 7 à 9g/dl, une réticulocytose de 200 à 600.000/mm³, un VGM normal, la présence constante sur le frottis sanguin de drépanocytes. L'électrophorèse de l'Hb met en évidence la présence d'Hb S, F, et A₂, il n'y a pas d'Hb A. Le test d'Emmel (ou test de solubilité) est indispensable pour confirmer la nature drépanocytaire de l'Hb lorsque les autres moyens ne sont pas disponibles [1].

5.1.4.2. Forme hétérozygote : on dit des sujets drépanocytaires hétérozygotes qu'ils sont porteurs du trait drépanocytaire. Les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique sont identiques à celles du sang normal, tant en ce qui concerne la lignée érythrocytaire que les lignées leucocytaire et plaquettaire. La morphologie des hématies est normale, pas de drépanocytes en circulation. La concentration érythrocytaire de l'Hb S est trop faible pour que la falciformation se produise in vivo [2]. Cependant, lorsque les GR sont incubés dans un milieu privé d' O₂ (test

d'Emmel), le phénomène de falciformation se développe et fait apparaître des drépanocytes [1].

L'électrophorèse de l'Hb met en évidence l'Hb A (55-60%), l'Hb S (40-45%) et l'Hb A₂ (2-3%) [1].

5.1.5. Clinique :

La symptomatologie et le pronostic sont fondamentalement différents chez l'homozygote et l'hétérozygote [29].

5.1.5.1. Forme hétérozygote : la grande majorité des porteurs du trait drépanocytaire se porte bien [29,1]. Dans certains cas, on peut observer chez certains patients des infarctus spléniques au cours de situation d'hypoxémie sévère [1]. Des perturbations apparaissent aux pressions partielles d'O₂ <35 mmHg [15]. Dans les conditions physiologiques, le sujet est exempt de toute complication affectant l'état général (ou hématologique). Une des conséquences pathologiques reconnue est la diminution du pouvoir de concentration des urines qui est d'installation progressive, plus tardive et moins sévère que chez les homozygotes [15].

Cependant le plus grand risque pour les porteurs du trait drépanocytaire est d'ordre génétique. En cas de mariage entre hétérozygotes le conseil génétique s'impose et le dépistage anténatal des hétérozygotes sera envisagé [15].

5.1.5.2. Forme homozygote : les manifestations cliniques des syndromes drépanocytaires sont les conséquences directes des effets de l'Hb S sur les hématies à savoir : la fragilité cellulaire permanente, la perte de la déformabilité, et la falciformation [15]. L'expression clinique est large, avec des manifestations nombreuses et variées [1].

- Anémie: elle est généralement bien supportée [15]. L'anémie chronique peut être aggravée par une carence en folates. La diminution du VGM ou de la CCMH doit faire évoquer une carence martiale particulièrement chez la jeune fille ou la femme en période d'activité génitale [1].
- Douleurs: c'est la principale cause de morbidité et d'hospitalisation des patients drépanocytaires [1]. Les crises vaso-occlusives sont les conséquences directes des occlusions vasculaires par perte de la déformabilité des hématies [15]. Ces crises s'expriment par des

douleurs osseuses, abdominales, ou thoraciques [1,15]. La douleur osseuse est souvent la première manifestation fonctionnelle. Elle est brutale et généralement localisée aux métaphyses des membres [15].

- Manifestations ostéo-articulaires: ce sont les infarctus osseux et médullaires, les dactylites chez l'enfant, les ostéo-nécroses aseptiques (nécrose aseptique de la hanche).
 - L'infarctus osseux est pratiquement toujours associé à un infarctus médullaire (qui est la conséquence du défaut de vascularisation de la moelle osseuse) [1]. Il est courant de découvrir chez ces patients des séquelles radiologiques d'infarctus sur les os longs, les vertèbres, les côtes et le sternum [1,29].
 - Les dactylites atteignent l'enfant, réalisant le syndrome mains pieds par infarctus de la moelle hématopoïétique des métacarpes, métatarses et phalanges. L'adulte ne souffre pas de ce syndrome car ces sites ne contiennent plus de moelle rouge, mais des séquelles atrophiques sont possibles [1].
- La splénomégalie est observée souvent dans l'enfance, elle fait place ensuite à une atrophie splénique par infarctus viscéraux [29].

5.1.6. Complications : elles sont diverses :

- Complications aiguës :
 - pulmonaires : le syndrome thoracique aigu est la principale cause de décès et la deuxième cause d'hospitalisation des patients drépanocytaires.
 - dermatologiques : les ulcères de jambe sont la complication dermatologique la plus fréquente [29, 1, 15]. Ils sont sources de douleurs chroniques.
 - grossesse : crises vaso occlusives, éclampsie,
 - cardiaques : insuffisance cardiaque avec cardiomégalie et arythmie [1].
 - rénales : insuffisances rénales tubulaires [29, 1, 15].

- digestives et hépatobiliaires: des crises abdominales compliquent fréquemment l'évolution de la drépanocytose. Leurs origines sont diverses :
 - la lithiase biliaire est la principale complication abdominale ;
 - atteinte hépatique : hépatomégalie ;
 - atteinte du tube digestif ;
 - les pancréatites aiguës sont une complication rare [1].
- Complications chroniques :
 - atteinte rétinienne : elle prédomine plus souvent chez les patients SC (40% des adultes) que chez les homozygotes (20% des adultes),
 - atteinte neurologique centrale : l'atteinte du système nerveux central est une cause majeure de morbidité de la drépanocytose
 - priapisme: c'est l'impossibilité douloureuse de détumescence de la verge. Il affecte les enfants mais plus souvent les adultes. Les homozygotes SS sont plus souvent atteints que les sujets SC [1]. L'évolution spontanée, très pénible, dure une à deux semaines et aboutit le plus souvent à l'impuissance par sclérose des corps caverneux. La rétention urinaire et les répercussions psychologiques sont possibles à long terme.
- Complications infectieuses: ostéomyélites à salmonelles, pneumococcies favorisées par l'asplénie [29, 1].

5.1.7. Traitement :

5.1.7.1. Anémie : on ne doit transfuser qu'en cas d'anémie très sévère et mal tolérée. En règle générale, le produit sanguin utilisé est le concentré érythrocytaire déleucocyté. Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles dans le système ABO, Rhésus et Kell [1].

-Transfusion sanguine simple : son objectif est de ramener un taux d'Hb abaissé à sa valeur habituelle.

-Echange transfusionnel : son objectif est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'Hb adulte.

-Transfusion au long cours : son objectif est de maintenir en permanence le taux d'Hb S au dessous de 20, 30, ou 40% selon l'indication clinique.

- La première modalité consiste à faire des transfusions simples régulières toutes les trois à quatre semaines.
- La deuxième consiste à faire des érythrophèses sur machine qui permettent d'espacer les séances de transfusion toutes les six à huit semaines.

5.1.7.2. Douleurs : le traitement repose sur la prévention des crises occlusives en évitant les facteurs favorisants (déshydratation, acidose, hypoxie, infections) [29].

Le traitement symptomatique des douleurs repose sur l'administration d'antalgiques. Il fait très largement appel aux morphiniques en utilisant le principe de titration jusqu'à l'obtention de l'objectif de sédation, et associe d'autres antalgiques notamment le paracétamol et les AINS [1].

La splénectomie est rarement indiquée dans l'enfance.

En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésie doit être précédée de transfusion [1, 15]. Des exsanguino-transfusions partielles (soustraction de sang pathologique et transfusion de culots globulaires) sont envisagées lors des grossesses de façon à maintenir le taux d'Hb S au dessous de 40 % durant le troisième trimestre [1, 15].

Le Priapisme : il est traité par réhydratation, exsanguino-transfusion partielle et éventuellement correction de l'acidose et de l'infection déclenchante [15].

5.2. L'hémoglobinose C : on l'appelle hémoglobinose africaine.

Historiquement, c'est la deuxième découverte après la drépanocytose, en 1951 par Itano chez un noir américain. Elle est due à une Hb anormale mutée sur la chaîne β $\alpha_2\beta_2$ (6Glu \rightarrow Lys). L'Hb C migre comme l'Hb A₂ à l'électrophorèse à pH alcalin.

Elle est surtout répandue en Afrique occidentale, caractéristique des peuples voltaïques où son taux de prévalence dépasse 15% (38% chez certaines ethnies du nord du Ghana) [29, 1].

De son foyer d'origine, elle a gagné au gré des migrations humaines par les caravanes le golf de Guinée, l'Algérie, la Tunisie, l'Afrique de l'Est par le pèlerinage à la Mecque et enfin les Antilles et l'Amérique [16].

Plusieurs travaux expérimentaux ont permis de montrer in vivo l'effet délétère de l'Hb C sur le développement du *Plasmodium falciparum* dans les GR des sujets homozygotes. Cet effet délétère est rattaché à une inhibition du développement du parasite à l'intérieur du GR malade aboutissant à un blocage de son cycle de développement [16].

L'Hb C ne forme pas de tactoïdes en milieu désoxygéné et les GR ne falciforment pas.

Par contre lorsque la concentration de l'Hb augmente il y'a formation de cristaux rhomboédriques. Cette cristallisation survient quand la concentration de l'Hb dépasse 40g / 100ml dans les GR et elle est obtenue sur les hémolysats laissés plusieurs jours à 4°C.

L'exagération des phénomènes de cristallisation intra érythrocytaire aboutit à une hyperviscosité du GR. La résistance mécanique est ainsi diminuée tandis que la résistance osmotique reste bonne.

L'Hb C présente une tendance thrombotique plus qu'une tendance hémolytique [16]. La transmission se fait selon le mode autosomique codominant.

5.2.1. Forme homozygote : l'expression clinique est discrète caractérisée par une anémie hémolytique modérée avec splénomégalie, hématies en cible mais sans microcytose, des vagues de douleurs abdominales, des atteintes oculaires et rénales. La croissance est normale de même que l'espérance de vie [29,16].

Elle peut se compliquer d'hypersplénisme aiguë [29].

L'homozygotie n'est pas une étiologie négligeable dans le diagnostic des splénomégalies africaines.

L'électrophorèse montre 100% d'Hb C.

5.2.2. Forme hétérozygote : elle est généralement asymptomatique, d'expression nulle [29,16]. Les hétérozygotes ont une proportion importante d'hématies cibles, une discrète microcytose (75 à 82 fl) et environ 45% d'Hb C en l'absence de pathologie associée. La durée de vie des G.R est normale [1].

5.3. Hémoglobinoses D : elle représente un phénotype électrophorétique commun à plusieurs Hb anormales. La plus fréquente est l'Hb Punjab $\alpha_2\beta_2$

(121 Glu → Gln). Elle se localise dans le Nord Ouest de l'Inde et se traduit par une petite anémie hémolytique microcytaire [29].

Les Hb D migrent à l'électrophorèse à pH alcalin comme S, mais ont une solubilité anormale et ne donnent pas de falciformation.

5.4. Hémoglobinoses E : de formule $\alpha_2\beta_2$ (26 Glu → Lys), c'est l'Hb anormale la plus fréquemment rencontrée dans le Sud Est asiatique. Sa prévalence est maximale aux frontières de la Thaïlande, du Laos, et du Cambodge où près de 50% de la population sont porteurs du gène [29, 20,10]. Elle se traduit chez l'homozygote par une discrète anémie microcytaire hypochrome avec de nombreuses cellules cibles et une résistance osmotique augmentée, réalisant une forme β^+ thalassémie [29].

Traitement : il est fonction de la production d'Hb. Une majoration des besoins transfusionnels peut indiquer un hypersplénisme qui sera corrigé par une splénectomie. Les patients ayant une surcharge en fer doivent être traités par le Desferal. Une supplémentation en acide folique est utile (5mg/j) [15].

5.5. Hémoglobinoses M : elle résulte d'une mutation au niveau de la poche de l'hème entraînant une méthémoglobinémie. Elle n'est observée qu'à l'état hétérozygote. Elle se traduit par une cyanose bien tolérée apparaissant dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie.

Le diagnostic repose sur l'identification de la méthémoglobinémie par spectrophotométrie et l'électrophorèse de l'Hb.

Le traitement consiste à éviter les médicaments oxydants [29,15].

5.6. Hémoglobinoses G : comme D, elle n'est pas univoque et la plus fréquente est l'Hb G Accra (Afrique occidentale) [20].

5.7. Hémoglobinoses J : elle est retrouvée dans plusieurs points du globe, notamment au Mali [20].

5.8. Hémoglobinoses K Woolwich : de formule $\alpha_2\beta_2$ (132 Lys → Gln), elle est retrouvée en Afrique de l'Ouest chez l'ethnie akan du Ghana et de la Côte d'Ivoire. Elle a été retrouvée chez une ethnie malienne en 1978 [20].

5.9. Hémoglobinoses K Algérie : Sa fréquence est maximale en Algérie, moindre au Ghana, Liberia, et Inde [20].

5.10. Les doubles hétérozygoties :

5.10.1. Hémoglobinose SC : elle est fréquente aux Antilles et entraîne un tableau de drépanocytose atténuée avec risque cependant de nécroses osseuses aseptiques, des lésions oculaires ou de complications gravidiques [29].

L'hémogramme montre une anémie modérée normochrome, normocytaire régénérative parfois hypochrome microcytaire [2]. Le taux d'Hb est de 10 à 12g/dl.

L'étude du frottis montre la coexistence d'hématies en cible et quelques drépanocytes. Le test de falciformation est positif.

Quand à l'électrophorèse, elle montre la coexistence des Hb S et Hb C [1].

5.10.2. Thalasso drépanocytoses : elles se traduisent selon les cas par des accidents de thrombose ou une anémie isolée. Les patients ont un syndrome anémique moins important que celui des drépanocytaires homozygotes. Elles doivent être évoquées devant une microcytose chez un drépanocytaire [29].

5.10.2.1. Forme usuelle β^+ /S : elle présente (contrairement au trait drépanocytaire) plus d'Hb S que d'Hb A et en outre, un excès d'Hb F et d'Hb A₂ [29]. Il y'a deux modes d'expression : l'une sévère où l'Hb A n'excède pas 15%, plus souvent rencontrée dans les régions méditerranéennes. L'autre est assez bénigne où l'Hb A avoisine 25 %, plus fréquente dans la race noire.

5.10.2.2. Forme β^0 /S : elle n'a que de l'Hb S et F et doit être distinguée de la drépanocytose par l'enquête familiale [29]. Elle a une expression clinique de sévérité assez variable, mais comparable à celle de l'homozygotie S.

A côté de ces hémoglobinoses on a décrit d'autres mutations beaucoup moins fréquentes mais responsables de modifications hématologiques et qui ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de la molécule de l'Hb. Ce sont : les Hb instables et les Hb à affinité modifiée pour l'oxygène.

5.11. Hb instables : elles sont caractérisées par une diminution de l'Hb dans le GR à cause d'instabilité structurale de la molécule anormale [16]. L'instabilité de l'Hb est un phénomène capable de donner lieu à une anémie hémolytique due à la précipitation intra érythrocytaire de l'Hb anormale, d'où l'apparition de corps de Heinz [15]. Les manifestations cliniques sont en rapport avec le degré d'instabilité de l'Hb. L'anémie hémolytique est souvent modérée (Hb Koln) parfois grave (Hb Hammersmith) et dans de rares cas, elle

s'accompagne d'une érythropoïèse inefficace (Hb Indianopolis). L'hépatomégalie et la splénomégalie sont constantes ainsi que l'ictère. Les lithiases biliaires sont possibles. Les urines peuvent être colorées en noir par une mésobilifuscinurie [29,15].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de corps de Heinz après incubation et coloration par le violet de méthyle et la précipitation de l'Hb par la chaleur ou l'isopropanolol. Elles sont transmises de façon codominante et ne s'observent qu'à l'état hétérozygote [29].

L'électrophorèse de l'Hb peut être normale ou perturbée selon la lésion génétique en cause [29,15].

Elles peuvent s'accompagner de méthémoglobinémie ou de variation de l'affinité pour l'oxygène [29].

Sur le plan thérapeutique, la splénectomie améliore l'anémie dans certains cas, mais elle n'est pas sans inconvénients (infections...). Tous les produits réputés oxydants et contre-indiqués chez les sujets déficitaires en G6PD doivent être proscrits.

5.12. Hb à affinité modifiée: elles résultent d'une mutation au niveau des contacts α_1 - β_2 de la cavité centrale ou de la poche de l'hème [29]. La mutation retentit essentiellement sur les mouvements physiologiques de la molécule d'Hb [16].

5.12.1. Hb à affinité augmentée : elles se traduisent par une polyglobulie, pas d'anémie [15]. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale [29].

5.12.2. Hb à affinité diminuée : elles se traduisent par une baisse isolée et parfaitement tolérée de l'Hb [29]. Elles entraînent une diminution de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène [15]. La symptomatologie est caractérisée par une anémie très tolérée au repos et une cyanose car le sang veineux est très désaturé. L'effort et l'altitude sont souvent mal tolérés.

Leur diagnostic permet d'éviter des transfusions abusives [29].

5.13. Les Thalassémies :

Les syndromes thalassémiques sont des affections génétiques. Ils sont la conséquence d'une insuffisance de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Les α - et β -thalassémies sont parmi les maladies mono géniques les

plus représentées dans le monde, leur fréquence étant maximale dans les pays infestés par le paludisme.

Les syndromes thalassémiques sont caractérisés par des anémies héréditaires hémolytiques cliniquement très variables. Ils se transmettent sur le mode autosomique récessif [10].

5.13.1. Les syndromes α - thalassémiques : par définition, un rapport α / non α inférieur à 1 correspond à une α - thalassémie [15]. Ils sont caractérisés par la diminution de synthèse des chaînes α affectant par conséquent la synthèse des trois Hb physiologiques. L'excès de synthèse des chaînes β et γ par rapport aux chaînes α provoque la formation des tétramères sans chaînes α :

- l'Hb Bart's (= γ_4)
- l'Hb H (= β_4) [15,10].

Les α - thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud-est et en Chine. Leur fréquence est de 3 à 5% à Hong Kong, 30 à 40% en Thaïlande et au Laos. On les retrouve en Afrique surtout équatoriale, en Afrique du Nord (6%) et australe (4%) [15]. Une enquête épidémiologique sur 302 sangs de cordon au Mali en 1979 [21] a permis de retrouver :

Hb Bart's : 29,5%

Hb H : 1,7%

5.13.1.1. L'hydrops foetalis de Bart's : elle est retrouvée en Asie et en Méditerranée. La numération sanguine montre environ 6g/dl, un VGM de 100 à 120 fl et une grande anisopoïkilocytose avec hypochromie.

La grossesse est généralement menée jusqu'à 30 ou 40 semaines. La moitié des enfants meurent *in utero* ou très rapidement après l'accouchement d'anarsaque et de détresse respiratoire aiguë. Les complications maternelles sont fréquentes notamment à type d'hypertension artérielle (HTA) maligne [15].

L'importance des risques foeto-maternels justifie le recours au diagnostic anténatal pour les couples à risque.

5.13.1.2. L'hémoglobinoïse H : l'origine des malades ayant trois gènes α absents ou non fonctionnels sur quatre, est surtout asiatique ou méditerranéenne, exceptionnellement de race noire [15].

Les manifestations cliniques s'apparentent à celles dues aux Hb instables. L'anémie est franche avec 7 à 9g/dl d'Hb, microcytose, hypochromie importante et réticulocytose supérieure à 5%. La présence de corps de Heinz est évidente, sans incubation, après splénectomie. Le test d'instabilité de l'Hb à l'isopropanol est positif. L'électrophorèse montre 1 à 30% d'Hb H et 10 à 30% d'Hb Bart's à la naissance.

La splénectomie s'impose en cas d'accidents anémiques hyper hémolytiques répétés ou d'hypersplénisme important. La prévention des infections est une préoccupation permanente en particulier après splénectomie. Les produits oxydants doivent être proscrits [15].

5.13.1.3. L'alpha - thalassémie de type 1 : elle est due à l'atteinte de deux gènes α . L'anémie est discrète. Il existe une microcytose modérée 70 ± 5 fl, un taux d'Hb A₂ normal ou un peu bas, celui de l'Hb F est normal.

L'étude des gènes α permet de distinguer les formes hétérozygotes α^0 des formes homozygotes α^+ qui induisent le même phénotype [15].

5.13.2. Les syndromes β -thalassémiques : par définition, un rapport α /non α supérieur à 1 correspond à une β -thalassémie chez un adulte et à une γ thalassémie chez un fœtus ou un nouveau-né [15]. Ils sont caractérisés par la diminution de synthèse des chaînes β . Seule la synthèse de l'Hb A est affectée donc les taux des Hb F et A₂ sont augmentés [15,10].

Initialement décrite dans les populations du bassin méditerranéen, la β -thalassémie est aussi très répandue dans tout le Moyen Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'ouest et les Antilles. Elle est rare dans les populations du nord de l'Europe [10].

Au Mali, les β -thalassémies existent certainement, mais leur incidence exacte est difficile à préciser. En effet l'étude de 2891 électrophorèses de l'Hb effectuée chez des patients hospitalisés à l'hôpital du Point G d'octobre 1977 à septembre 1979 [21] a montré :

- une β -thalassémie homozygote;
- β -thalassémies hétérozygotes ;
- 44 observations de sujets présentant soit un syndrome β -thalassémique, soit un syndrome de persistance de l'Hb F.

5.13.2.1. Les β -thalassémies homozygotes (Anémie de Cooley) : les signes cliniques apparaissent chez le nourrisson: pâleur constante, rarement associée à un ictère conjonctival [10]. L'anémie et la splénomégalie apparaissent entre 3 et 18 mois. Les anomalies morphologiques de même que l'asthénie dépendent du degré de l'anémie. La sévérité de l'anémie permet un diagnostic très précoce (3-18 mois) lorsque la synthèse de l'Hb F n'est plus capable de masquer le déficit de celle de l'Hb A. Pour éviter une évolution fatale, un protocole transfusionnel doit être institué après les premiers mois de vie. De la qualité de cette thérapeutique dépend l'état clinique et l'espérance de vie du malade [15].

L'hyperplasie des os de la face confère aux enfants un aspect asiatique : malaires élargis, base du nez aplatie, hypertélorisme, protusion du maxillaire supérieur.

On peut observer au niveau du crâne des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire.

Le retentissement psychologique de ces déformations morphologiques peut être important.

Des arthralgies sont fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, genoux et hanches. Chez l'adulte, l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis [10].

L'anémie est constante, le taux d'Hb varie de 2 à 7g/dl. L'examen des hématies montre une anicytose, une poikilocytose, des ponctuations basophiles fréquentes, une érythroblastose majeure. Le bilan du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

Complications : en l'absence de traitement, l'anémie sévère se complique d'insuffisance cardiaque, l'hépto-splénomégalie se majore, un retard de croissance s'installe ; le décès survient avant 5 ans [10].

Traitement : il est palliatif. Il doit apporter au patient et à son entourage une qualité de vie acceptable, et un confort mental indispensable [15].

Lorsqu'une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon est possible, on peut la proposer au malade.

Le traitement conventionnel associe transfusion, chélation du fer et splénectomie [10].

-La transfusion sanguine : la grande majorité des patients thalassémiques majeurs nécessitent des transfusions mensuelles dès la première année de vie, mais certains patients atteints de formes modérées, peuvent attendre quelques années. L'observation de la réponse clinique et hématologique aux premières transfusions permet de déterminer la fréquence et l'importance des apports transfusionnels [10]. Il faut pratiquer un régime dit : « d'hyper transfusion » où le taux d'Hb ne doit pas être inférieur à 9,5g/dl avant la transfusion [15]. Le meilleur produit est le concentré érythrocytaire phénotypé, lavé, déleucocyté et deplaquetté [15,10].

L'idéal est la transfusion tri ou quadri hebdomadaire. Le volume est de 10 à 20ml/kg à chaque séance pour ramener l'Hb à 14g/dl. En cas d'infection, il faut adapter l'apport transfusionnel à la diminution du taux d'Hb.

Chaque enfant doit posséder un carnet où sont notés avec précision le groupe sanguin et le phénotype complet, le taux d'Hb pré et post-transfusionnels, la date et le volume exact de chaque transfusion, les références des sachets d'hématies et le résultat des épreuves de compatibilité [15].

Il faut rechercher systématiquement des agglutinines irrégulières, des immunisations antileucoplaquettaires, le virus de l'hépatite B et une séroconversion.

-Traitement de l'hémosidrose : Desferal* (la déféroxamine)

Ce produit reste en 2001 le chélateur de référence du fer. Cette molécule est très mal absorbée par voie orale [10]. En pratique, il est préférable d'utiliser la voie sous cutanée qui a une efficacité suffisante (90%), tout en évitant la plupart des incidents secondaires et surtout en préservant le patrimoine veineux. La perfusion sous cutanée d'1g de produit sur une durée de 10 heures donne une excrétion d'environ 50mg de fer (les urines se colorent en brun rouge). La posologie varie entre 1 à 2g/24h pendant cinq à six jours par

semaine et entre 1 à 4g au moment des transfusions. L'efficacité semble augmentée par la prise de 250mg de vitamine C avant la perfusion.

Les résultats actuels de ce traitement sont encourageants [15].

-La splénectomie : Le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant, apparaissant en général entre 6 et 8 ans, parfois plus tardivement chez les patients soumis d'emblée à des apports transfusionnels élevés [10]. En cas d'hypersplénisme important, il faut faire pratiquer la splénectomie. Après l'opération, la sensibilité du patient augmente pour certains germes: pneumocoques, *Haemophilus influenzae B*, méningocoque. L'évolution fatale dans 50% des cas est inévitable.

La pénicillinothérapie permanente se justifie ainsi que les vaccinations : vaccin antipneumocoque et ses rappels tous les trois ans. Tout incident qui évoque une septicémie débutante doit faire instituer en urgence une antibiothérapie intensive.

5.13.2.2. Les β -thalassémies hétérozygotes : les sujets sont bien portants, pas de signes cliniques d'anémie, exceptionnellement une splénomégalie discrète est constatée [15,10].

Les signes biologiques sont :

- l'augmentation du nombre des GR traduisant la pseudo polyglobulie, la microcytose et l'hypochromie;
- le taux des réticulocytes est normal ou peu élevé;
- le taux de l'Hb A₂ est supérieur à la normale (supérieur à 3,3%) ;

l'Hb F est normale ou discrètement augmentée.

Aucun traitement particulier n'est à envisager chez les porteurs d'un trait thalassémique. La seule préoccupation est de proposer aux couples à risque un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote.

5.13.2.3. Les β -thalassémies intermédiaires : l'expression clinique va de l'absence de manifestation clinique jusqu'à une dépendance transfusionnelle. Le plus souvent, le tableau est celui d'une anémie hémolytique modérée (pâleur, hépato-splénomégalie). Elle peut s'aggraver lors d'une infection, une érythroblastopénie, une grossesse, un hypersplénisme, une carence en folates. Comme les patients ne sont pas

transfusés, certains d'entre eux peuvent manifester les complications osseuses de l'hyperplasie médullaire [15,10].

Le traitement est discuté cas par cas. Une transfusion ponctuelle est nécessaire en cas d'aggravation de l'anémie chronique. Certains patients peuvent nécessiter des transfusions régulières tous les trois mois quand l'anémie chronique retentit sur le niveau d'activité, la scolarité, le développement staturo-pondéral, le modelage osseux.

L'apparition de besoins transfusionnels peut traduire la constitution d'un hypersplénisme, qui sera traité par une splénectomie. Une supplémentation en acide folique est utile (5mg/j) [10].

METHODOLOGIE

III. METHODOLOGIE :

1. Lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Bamako, structure de référence pour les produits sanguins et apparentés.

1.1. Création et missions du CNTS :

Le CNTS a été créé par l'ordonnance n° 0041/PRM du 20 septembre 2000.

Il existait déjà en août 1960 la banque de sang de l'hôpital du point G.

Le 16 décembre 1964, nous assistons à l'inauguration de la banque nationale de sang.

Le CNTS a pour missions de collecter, conditionner, analyser et conserver le sang et ses dérivés en vue de les distribuer aux établissements sanitaires publics et privés qui en expriment le besoin.

Il veille à la coordination et au contrôle de l'activité des banques de sang des hôpitaux nationaux et régionaux.

Il a pour rôle d'élaborer et de conduire une politique transfusionnelle du pays en veillant à l'application correcte des textes réglementaires en la matière.

Il est chargé de :

- ✚ sensibiliser, recruter et fidéliser les donneurs,
- ✚ effectuer des analyses biomédicales et des expertises médico-légales,
- ✚ réaliser des études et de recherches dans les domaines de sa compétence,
- ✚ participer à la formation universitaire des étudiants et stagiaires ainsi qu'à la formation continue des cadres.

Situation géographique : le CNTS est situé en commune II du district de Bamako dans le quartier de Quinzambougou près du commissariat de police du 3^{ème} arrondissement.

1.2. Organisation et fonctionnement du CNTS :

L'organisation et les modalités de fonctionnement du CNTS sont fixées par le décret n°0587/PRM du 23 septembre 2000 qui abroge les dispositions du décret n°0-38/PRM du 5 juin 1990.

Le bâtiment est divisé en trois parties, une partie pour l'administration, une partie pour le laboratoire et ses différentes sections, et une partie pour la collecte et la préparation.

Les activités menées par le CNTS sont :

- collecte (mobile ou en cabine fixe),
- sélection des donneurs,
- validation biologique des produits sanguins,
- fractionnement, conservation et distribution de ces produits sanguins,
- analyses biologiques des patients externes,
- encadrement des thèses d'étudiants en médecine et pharmacie,
- la formation pratique des étudiants et élèves des écoles de santé,
- ouvert 24H/24H.

Le CNTS est animé par un personnel constitué essentiellement de:

- un directeur spécialiste en immuno-hématologie et en transfusion sanguine, chargé de la coordination de toutes les activités du centre,
- trois médecins dont un adjoint au directeur du centre, et deux chargés de la collecte,
- un pharmacien responsable de l'assurance qualité,
- neuf techniciens supérieurs de santé affectés aux analyses biologiques,
- trois infirmiers,
- trois contractuels,
- un agent comptable,
- deux contrôleurs du trésor,
- une caissière,
- une standardiste,
- une cuisinière,
- un manœuvre et un gardien.

2. Type d'étude et période d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive qui s'est déroulée pendant la période de janvier à décembre 2004.

3. Population d'étude :

L'étude a concerné une population fréquentant le Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako pour des analyses de l'électrophorèse de l'Hb.

4. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude :

- ✚ les patients venus au CNTS pour une analyse de l'électrophorèse de l'Hb,
- ✚ les patients ayant donné leur consentement éclairé pour participer à notre étude.

5. Critères de non inclusion :

Ont été exclus de notre étude :

- ✚ les patients venus au CNTS pour une analyse différente de l'électrophorèse de l'Hb,
- ✚ les donneurs de sang,
- ✚ les patients venus après notre période d'étude,
- ✚ les patients qui n'ont pas donné leur consentement éclairé.

6. Echantillonnage :

L'échantillonnage a été de type exhaustif, par conséquent la taille de l'échantillon n'a pas été fixée à l'avance. Nous nous sommes intéressés à tous les patients arrivés pendant notre période d'étude.

Aspect éthique : les patients ont donné leur consentement éclairé (verbal). Pour les enfants, nous avons eu l'assentiment parental (verbal). Nous avons gardé l'anonymat et les résultats ont été confidentiels. De même, les droits du patient ainsi que la dignité humaine ont été respectés. A tout moment ils pouvaient demander à sortir de l'étude. Il n'y avait aucune pression sur eux.

Après adhésion volontaire de chaque patient, une fiche d'enquête a été remplie pour notre échantillonnage.

7. Paramètres étudiés :

Pour chaque patient, nous avons retenu l'âge, le sexe, l'ethnie, le motif clinique ayant aboutit à la demande de l'électrophorèse de l'Hb et enfin le phénotype hémoglobinique.

8. Méthode :

Nous avons pratiqué l'électrophorèse de l'Hb chez tous les patients en tampon alcalin. Pour cela nous avons utilisé le kit hydragel des laboratoires SEBIA.

8.1. Utilisation du kit HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) K20 :

Il permet la séparation des Hb normales (A et A₂) et la détection des principales Hb anormales : S ou D et C ou E, par électrophorèse sur gel d'agarose. L'analyse est réalisée sur l'hémolysat des GR lavés.

Les Hb sont séparées en tampon alcalin (pH=8,5), fixées par la chaleur ou en milieu alcool/acide et colorées par une solution d'amidoschwarz.

Le gel est alors prêt pour l'identification des différentes Hb. L'analyse qualitative des Hb normales et anormales peut être réalisée.

La densitométrie donne une qualification relative précise de chaque zone individualisée dont les Hb présentant un intérêt particulier, tel que A₂ pour le diagnostic des bêtas thalassémies.

Chaque gel d'agarose contenu dans le kit HYDRAGEL HB(E) K20 est prévu pour l'analyse de sept échantillons.

8.2. Principe du test :

La structure spatiale de l'Hb dépend de la nature et de la séquence des a.a constituant les chaînes. Les liaisons qui se forment entre les différents a.a sont responsables de la forme de la molécule, de sa stabilité et de ses propriétés. Placées dans un champ électrique, les Hb se déplacent en fonction de leur charge, de la taille de la molécule, de la force ionique, du pH du tampon et de la nature du support. Les variants de l'Hb sont dus à des mutations de certains a.a entraînant des charges de surface différentes et donc des mobilités différentes en électrophorèse.

8.3. Réactifs fournis dans le kit HYDRAGEL HB(E) K20 :

| Composants | Quantité |
|--|--------------------|
| Gel d'agarose (prêt) | 10 |
| Tampon tris barbital (solution concentrée) | 3 flacons de 100ml |
| Diluant colorant (solution concentrée) | 1 flacon de 60ml |
| Colorant d'amidoschwarz | 1 flacon de 8ml |
| Décolorant (solution concentrée) | 1 flacon de 100ml |
| Solution hémolysante (prête à l'emploi) | 1 flacon de 20ml |
| Applicateurs 7 dents (prêts à l'emploi) | 1 boîte de 10 |
| Papiers filtres fins | 1 sachet de 10 |

8.3.1. Gels d'agarose:

Ils sont prêts à l'emploi. Chaque gel contient :

- agarose (8g/dl),
- tampon alcalin (pH=8,5),
- composant sans danger aux concentrations utilisées,
- accessoires pour des performances optimales.

Ces gels sont utilisés comme supports pour l'électrophorèse de l'Hb.

La conservation se fait à température ambiante (15° à 30°C) ou au réfrigérateur (2° à 8°C).

8.3.2. Tampon :

Chaque flacon de tampon concentré doit être complété à un litre avec de l'eau distillée ou déminéralisée. Après dilution, la solution contient : tampon tris barbital pH= 9,2 ± 0,3 et azoture de sodium.

La solution est utilisée comme tampon pour l'électrophorèse. La conservation se fait à température ambiante ou au réfrigérateur.

8.3.3. Diluant colorant et colorant d'amidoschwarz :

Le flacon d'amidoschwarz concentré doit être complété à 300ml avec 60ml de diluant colorant concentré et de l'eau distillée ou déminéralisée.

Après dilution la solution colorante contient : solution acide pH=2, amidoschwarz = 4g/dl, éthylène glycol= 6,7%, composante sans danger aux concentrations utilisées nécessaires pour des performances

optimales. La conservation se fait à température ambiante ou au réfrigérateur pour éviter l'évaporation.

NB : Le colorant est destiné uniquement à la coloration de 10 gels. Après quoi, il doit être renouvelé.

8.3.4. Décolorants : le flacon de décolorant concentré doit être dilué à 1/1000 avec de l'eau distillée ou déminéralisée. On prélève 1ml qui est complété à un litre avec de l'eau. Il est utilisé pour éliminer l'excès de colorant après coloration du gel. La conservation se fait à température ambiante ou au réfrigérateur.

8.3.5. Solution hémolysante : elle est prête à l'emploi, utilisée pour l'hémolyse des GR. La conservation se fait à température ambiante ou au réfrigérateur.

8.3.6. Appicateurs : d'usage unique, les applicateurs prédécoupés sont utilisés pour le dépôt des échantillons.

8.3.7. Papiers filtres : d'usage unique, ils sont utilisés pour l'absorption de l'excès de liquide à la surface du gel avant l'application des échantillons.

8.4. Analyse des échantillons :

8.4.1. Prélèvement et conservation des échantillons : l'analyse se fait sur sang prélevé sur anticoagulant (EDTA). Après asepsie à l'alcool, on prélève dans un tube 4 à 5 cc de sang. Les tubes sont numérotés et conservés au réfrigérateur.

8.4.2. Préparation des échantillons : après élimination du plasma, les GR sont lavés deux fois par dix volumes d'eau physiologique. On hémolyse 10 micro-litres de GR par 130 micro- litres de solution hémolysante.

8.5. Technique :

8.5.1. Migration : on pose le porte - applicateur HYDRAGEL K20 à plat sur la paillasse (figA.1) tout en relevant le chariot porte applicateurs.

On dépose 120 micro-litres d'eau distillée sur le plateau du porte applicateur dans le tiers inférieur du cadre sérigraphié.

On fait sortir le gel de son emballage et on élimine rapidement l'excès de liquide en surface, en effleurant le gel avec un papier filtre. Le gel est ensuite placé (face orientée vers le haut) sur le plateau du porte

applicateur contre la barrette. Il est préférable de donner une forme biconcave au gel (figA.2) en déroulant sur le plateau jusqu'au contact de la goutte d'eau qui doit se répartir sur toute la largeur du gel. La goutte d'eau doit s'étaler sur toute la surface du film.

Le chariot porte- applicateur est abaissé jusqu'en position intermédiaire, la manette située sur le coté du porte applicateur en position haute.

On pose un applicateur à plat sur la paillasse, numérotation (puits) vers le haut (figA.3).

On dépose 10 micro-litres d'échantillon hémolysé dans chaque puits. Le chargement de l'applicateur ne doit pas excéder 2 min. L'applicateur doit être utilisé immédiatement après le chargement.

On élimine la protection des dents de l'applicateur.

L'applicateur est placé en position n°4 sur le porte- applicateur. Les numérotations de l'applicateur sont toujours dirigées vers l'opérateur (figA.4).

Le chariot porte applicateur est alors abaissé jusqu'en butée, à l'aide de la manette du porte applicateur pour amener l'applicateur au contact du gel.

On ne doit surtout pas forcer la descente du chariot.

Après une minute d'application on tourne la manette du porte applicateur pour relever l'applicateur et il sera par la suite jeté.

Le gel est finalement placé dans la cuve d'électrophorèse selon la polarité indiquée sur le gel, bas du gel coté cathodique.

L'HYDRAGEL est positionné sur le portoir de la cuve K20. La face gel est orientée vers le bas et le gel plonge dans le tampon sur une distance de 1cm de chaque coté.

La cuve est ensuite branchée au générateur.

Après migration, on débranche la cuve et on fait sortir le gel.

SCHÉMAS / FIGURES

Figure 1

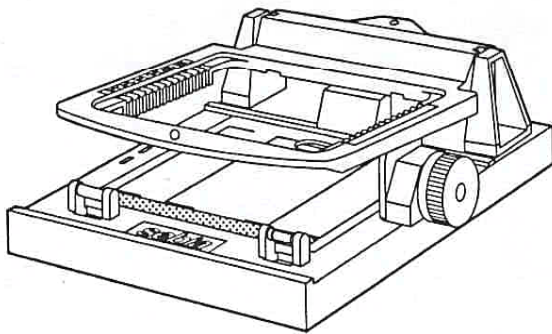


Figure 2

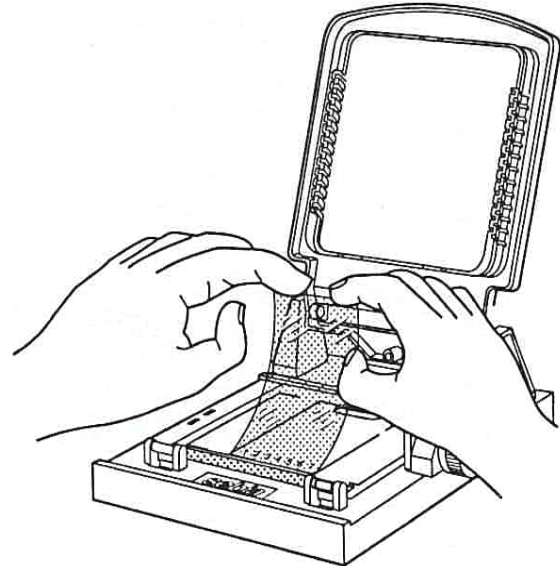


Figure 3

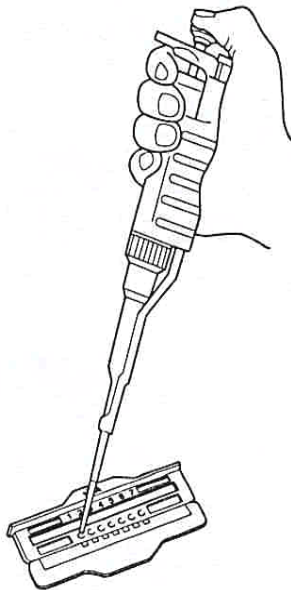


Figure 4

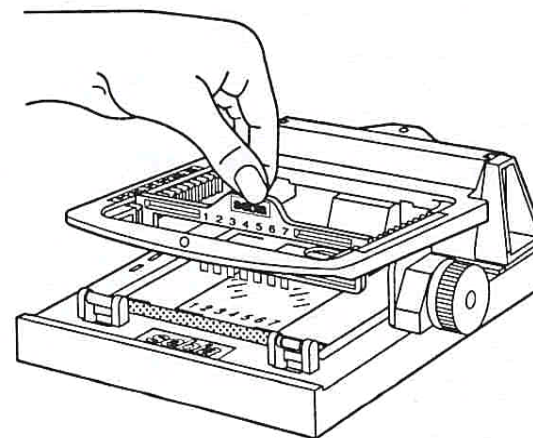


Figure A : technique de migration. Source notice d'utilisation SEBIA

2003.

8.5.2. Fixation : elle se fait à l'aide de la solution de fixation. Le gel est placé dans un portoir. Dans un bac rempli avec 150 ml de solution de fixation on immerge le gel pendant 15mn. Le gel est sorti et séché sous air chaud à 80° dans l'incubateur sécheur.

8.5.3. Coloration – décoloration :

Le gel sec refroidi est immergé dans la solution colorante pendant 5mn. Le gel est décoloré par trois bains successifs de décolorant jusqu'à obtention d'un fond parfaitement clair.

8.5.4. Lecture : elle se fait au densitomètre intégrateur à 570 nm, cela permet de définir les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction.

8.6. Résultats : interprétation des hémoglobinopathies :

L'évaluation qualitative est visuelle. Après observation, on détermine la présence ou non d'Hb anormales.

L'évaluation quantitative est faite par le densitomètre intégrateur qui donne le pourcentage des différentes fractions d'Hb.

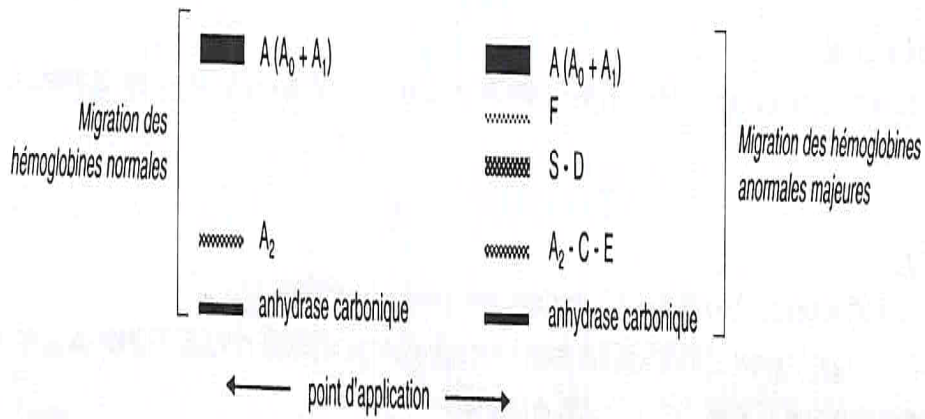
Hémoglobine S : sa mobilité est diminuée. Dans la technique HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) K20, en tampon alcalin, l'Hb S migre en position médiane entre les fractions A et A₂.

Hémoglobine C : sa mobilité est très réduite. Les Hb C et E se trouvent parfaitement superposées à la fraction A₂. Quand cette fraction est supérieure à 15%, la présence d'Hb C et E peut alors être suspectée.

Hémoglobine E : elle migre exactement comme l'Hb C. En tampon acide, elle ne se sépare pas des Hb A et A₂, ce qui permet de la différencier de l'Hb C.

Hémoglobine D : elle migre exactement comme l'Hb S. En tampon acide, elle ne se sépare pas des Hb A et A₂, ce qui permet de la différencier de l'Hb S.

3. Profils électrophorétiques



A_0 : fraction non glyquée de l'hémoglobine adulte normale A.
 A_1 : fraction glyquée de l'hémoglobine adulte normale A.

Figure B : profils électrophorétiques.

Source notice d'utilisation SEBIA 2003.

9. Analyse et traitement des données :

Les textes ont été saisis à l'aide du logiciel de traitement de texte Word sous système d'exploitation Windows Xp version Edition familiale.

Les données ont été saisis à l'aide du logiciel Excel version 97, et analysées sur Epi info version 6.04 FR.

RESULTATS

IV. RESULTATS :

1. Résultats descriptifs :

1.1. Taille de l'échantillon : Notre étude s'est déroulée de janvier à décembre 2004. Elle a concerné 616 patients.

1.2. Paramètres sociodémographiques :

Tableau I : classe d'âge des patients

| Age (ans) | Nombre | Pourcentage |
|-----------|--------|-------------|
| 0 - 7 | 79 | 12,8 |
| 8 - 15 | 143 | 23,2 |
| 16 -23 | 150 | 24,4 |
| 24-31 | 137 | 22,2 |
| +31 | 107 | 17,4 |
| Total | 616 | 100 |

L'âge moyen était de $20,651 \pm 11,625$, ce qui correspond à la classe modale 16-23 ans.

Tableau II : sexe des patients

| Sexe | Nombre | Pourcentage |
|----------|--------|-------------|
| Féminin | 342 | 55,5 |
| Masculin | 274 | 44,5 |
| Total | 616 | 100 |

Le sexe féminin était prédominant avec un ratio de 1,2.

Tableau III: ethnie des patients

| Ethnie | Nombre | Pourcentage |
|----------|--------|-------------|
| Bambara | 224 | 36,4 |
| Peulh | 117 | 19 |
| Soninké | 85 | 13,8 |
| Malinké | 60 | 9,6 |
| Sonrhaï | 41 | 6,7 |
| Sénoufo | 32 | 5,2 |
| Dogon | 24 | 3,9 |
| Autres | 14 | 2,3 |
| Bobo | 8 | 1,3 |
| Minianka | 6 | 1 |
| Bozo | 4 | 0,6 |
| Touareg | 1 | 0,2 |
| Total | 616 | 100 |

L'ethnie dominante était celle des bambaras avec une prévalence de 36,4%.

NB : L'ethnie « autres » correspond au groupe des non maliens.

Tableau IV : motifs cliniques de demande de l'électrophorèse de l'Hb.

| Motifs cliniques | Nombres examinés | Pourcentages |
|---|------------------|--------------|
| Bilan prénatal | 91 | 14,8 |
| Bilan santé | 86 | 14 |
| Douleurs ostéo-articulaires | 76 | 12,1 |
| Douleurs articulaires | 62 | 10,1 |
| Bilan pré-nuptial | 55 | 9 |
| Douleurs abdominales | 55 | 8,9 |
| Anémie | 55 | 8,9 |
| Crises pseudo rhumatismales | 47 | 7,6 |
| Ictère+splénomégalie | 21 | 3,4 |
| Ictère+anémie | 15 | 2,4 |
| Syndrome pieds mains | 12 | 1,9 |
| Douleurs lombaires | 10 | 1,7 |
| Douleurs thoraciques | 9 | 1,6 |
| Douleurs abdominales et ostéo-articulaires | 9 | 1,6 |
| Ictères | 5 | 0,7 |
| Lésions oculaires | 5 | 0,7 |
| Splénomégalie | 3 | 0,6 |
| Total | 616 | 100 |

Le bilan prénatal était le motif clinique majeur ayant conduit à la demande de l'électrophorèse avec une prévalence de 14,8%.

Par contre, 12,1% de l'effectif se plaignaient de douleurs ostéo-articulaires.

Tableau V : phénotypes hémoglobiniques.

| Phénotypes | Nombre | Pourcentages |
|------------|--------|--------------|
| AA | 374 | 60,7 |
| AS | 131 | 21,3 |
| AC | 47 | 7,6 |
| SS | 30 | 4,9 |
| SC | 28 | 4,5 |
| CC | 6 | 1 |
| Total | 616 | 100 |

Le phénotype hémoglobinique AA était prédominant et représentait 60,7% de l'effectif, suivi du trait drépanocytaire (21,3%).

Tableau VI : phénotypes hémoglobiniques anormaux.

| Phénotypes | Nombre | Pourcentage |
|------------|--------|-------------|
| AS | 131 | 54,41 |
| AC | 47 | 19,42 |
| SS | 30 | 12,40 |
| SC | 28 | 11,57 |
| CC | 6 | 2,20 |
| Total | 242 | 100 |

Le phénotype AS était majoritaire et représentait 54,41% de l'effectif des cas d'Hb anormale suivi par le phénotype AC avec 19,42%.

2. Résultats analytiques :

Tableau VII : âge et phénotypes hémoglobiniques.

| Hb | | | % | % | Total |
|-------|--------|---------|--------|---------|-------|
| Age | Normal | Anormal | normal | Anormal | |
| (ans) | | | | | |
| 0 -7 | 36 | 43 | 45,57 | 54,43 | 79 |
| 8 -15 | 60 | 83 | 41,96 | 58,04 | 143 |
| 16-23 | 95 | 55 | 63,34 | 36,66 | 150 |
| 24-31 | 97 | 40 | 70,80 | 29,20 | 137 |
| +31 | 86 | 21 | 80,40 | 19,60 | 107 |
| Total | 374 | 242 | | | 616 |

Les anomalies de l'Hb étaient plus fréquentes dans la classe d'âge 8 - 15ans. $\chi^2=52,30$ et $ddl=4$, $p=0,0000$ (significatif).

Tableau VIII: sexe et phénotypes hémoglobiniques.

| Hb | Normal | Anormal | % | % | Total |
|----------|--------|---------|--------|---------|-------|
| Sexe | | | normal | Anormal | |
| Masculin | 177 | 97 | 64,60 | 35,40 | 274 |
| Féminin | 197 | 145 | 57,60 | 42,40 | 342 |
| Total | 374 | 242 | | | 616 |

Il apparaît que le sexe féminin était relativement plus touchée parmi les phénotypes anormaux. $\chi^2=3,12$ et $p=0,077$ (non significatif).

Tableau IX : ethnie et phénotypes hémoglobiniques pathologiques.

| Hb Ethnies | Nombre | % | AS | SS | AC | CC | SC |
|---------------|--------|-------|-----|----|----|----|----|
| Bambara | 103 | 42,56 | 56 | 15 | 17 | 0 | 15 |
| Dogon | 5 | 2,06 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Malinké | 24 | 9,93 | 13 | 5 | 4 | 1 | 1 |
| Peulh | 42 | 17,35 | 25 | 5 | 8 | 1 | 3 |
| Soninké | 26 | 10,74 | 16 | 2 | 4 | 1 | 3 |
| Sénoufo | 12 | 4,96 | 5 | 0 | 4 | 1 | 3 |
| Sonrhaï | 18 | 7,44 | 8 | 2 | 5 | 1 | 2 |
| Autres | 12 | 4,96 | 5 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| Total | 242 | 100 | 131 | 30 | 47 | 6 | 28 |

L'ethnie bambara était majoritaire avec une prévalence de 42,56% et 42,75% de ce même effectif souffraient du trait drépanocytaire.

NB : Autres = Bobo, touareg, bozo, étrangers.

Tableau X : motifs cliniques et phénotypes hémoglobiniques pathologiques.

| Motifs cliniques | Nombre | % | AS | SS | AC | CC | SC |
|-----------------------------|--------|-------|----|----|----|----|----|
| Douleurs ostéo-articulaires | 57 | 23,55 | 13 | 0 | 43 | 0 | 1 |
| Crises pseudo rhumatismales | 42 | 17,36 | 33 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| Douleurs articulaires | 34 | 14,05 | 11 | 0 | 2 | 6 | 15 |
| Ictère+spléno | 20 | 8,26 | 15 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Bilan prénatal | 17 | 7,02 | 16 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Anémie | 16 | 6,61 | 13 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Syndrome pieds mains | 12 | 4,96 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Ictère+anémie | 10 | 4,13 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleurs abdominales | 9 | 3,72 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Bilan prénuptial | 6 | 2,48 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Lésion oculaire | 5 | 2,07 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Bilan santé | 3 | 1,24 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Splénomégalie | 3 | 1,24 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ictère | 2 | 0,82 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleurs lombaires | 1 | 0,41 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|-------|-----|-----|----|----|---|----|
| Total | 242 | 131 | 30 | 47 | 6 | 28 |
|-------|-----|-----|----|----|---|----|

Il apparaît que 23,55% des patients souffraient de douleurs ostéo-articulaires et 75,44% de ce même effectif étaient des patients à Hb AC.

COMMENTAIRES
ET DISCUSSIONS

V. Commentaires et discussions :

1. Approche méthodologique :

Nous avons pratiqué l'électrophorèse de l'Hb en tampon alcalin en utilisant le kit HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) des laboratoires SEBIA. Nous n'avons pas effectué chez nos patients de test d'Emmel qui permet de différencier les Hb S et D en ce sens que l'Hb D ne présente pas de falciformation. Aussi nous n'avons pas fait de numération globulaire et de bilan martial. Ces paramètres permettent de mieux apprécier l'anémie et aident à mieux interpréter l'électrophorèse de l'Hb. Enfin nos résultats n'ont pas été confirmés par l'électrophorèse à pH acide. qui aide à interpréter l'électrophorèse de l'Hb et permet de différencier l'Hb S de D et l'Hb C de E.

Nous avons bien voulu mettre en exergue ces insuffisances car le diagnostic des hémoglobinopathies fait appel à tous ces quatre paramètres.

2. Paramètres sociodémographiques :

Pour chacun de nos 616 patients, nous avons retenu l'âge, le sexe, l'ethnie, le signe clinique ainsi que le profil électrophorétique.

La moyenne d'âge de nos patients était de 20,6 ±11,6 avec comme extrêmes 2 mois et 60 ans (tableau I). La jeunesse de notre population a été frappante car 60,4% avaient moins de 24 ans.

L'âge relativement jeune pourrait s'expliquer par la précocité des manifestations cliniques de certaines maladies de l'Hb comme la drépanocytose [15].

Un résultat similaire a été observé par Haidara A [17] qui trouvait que 50% de sa population avaient moins de 30 ans et souffraient de drépanocytose tandis que Coulibaly T [8] trouvait que 42,2% de sa population avaient moins de 31 ans et souffraient par contre de l'hémoglobinosose C.

L'analyse du tableau II nous indiquait que le sexe féminin était relativement plus concerné avec un taux de 55,5%, le sexe ratio étant de 1, 2. Coulibaly T [8] a trouvé 57,2% du sexe masculin avec un sexe ratio de 1,33 en faveur du sexe masculin.

Logiquement, on ne s'attend pas à une disproportion de répartition entre les deux sexes compte tenu du mode de transmission génétique des anomalies de l'Hb : mode autosomique récessif [29,1]. Ici l'on observe une légère prépondérance du sexe féminin que nous expliquons par le biais de l'échantillonnage et le mode de recrutement.

L'ethnie « bambara » avait majoritairement les hémoglobines pathologiques avec une fréquence de 36,4% suivie de celle des peulhs (19%) et les soninké (13,8%).

Les mêmes résultats ont été observés par Coulibaly T [8] qui trouvait les bambara majoritaires avec 37,1%, suivis des peulhs (20%) et les soninkés (11,4%) pendant que Haidara A [17] a trouvé les bambara (37,1%), les peulhs (18,98%) et les soninkés (11,20%).

Cette répartition est comparable à celle de l'ensemble de la population de Bamako, les bambaras étant largement majoritaires [26].

En Afrique, la ceinture sickleémique de Lehmann est la zone la plus touchée par la drépanocytose avec une fréquence de 10 à 30% [29,14]. Toutefois, nous n'avons pas rencontré dans la littérature une ethnie spécifiquement touchée dans cette zone.

Dans le bassin méditerranéen, ce sont les thalassémies qui y sont principalement rencontrées [10].

L'analyse du tableau IV nous indiquait que 14,8% des patients ont été examinés pour un bilan prénatal. Cette remarque nous prouve qu'actuellement la demande de l'électrophorèse de l'Hb entre dans la routine du bilan prénatal. Cela permettra de mieux prévenir les anémies hémolytiques néonatales et le déroulement des grossesses à risque liées aux anomalies de l'Hb. Aussi, 12,1% se plaignaient de douleurs ostéo-articulaires. Une remarque impressionnante a été que 9% de nos patients se sont faits consulter pour bilan prénuptial. Ceci permettra le conseil génétique prénuptial. Il n'y a pas de législation actuelle en matière du bilan prénuptial et en matière du conseil génétique dans notre pays.

Les douleurs articulaires, abdominales et les crises pseudo rhumatismales représentaient respectivement 10,1%, 8,9% et 7,6%. Il s'agit là de signes classiques de la drépanocytose [1].

3. Hémoglobinopathies :

Au cours de notre étude, nous avons retrouvé quatre types d'Hb : A, S, F, C. En plus de ces quatre types Kalidi avait trouvé au cours de son enquête menée à travers différentes régions du Mali autres les Hb J et K Woolwich. Cette dernière ne doit plus être considérée comme spécifique de l'ethnie akan du Ghana et de la Côte d'Ivoire du moment qu'elle a été mise en évidence chez une autre ethnie malienne.

Le phénotype normal AA était plus fréquemment observé avec une fréquence de 60,7% suivi du trait drépanocytaire (21,3%). Les autres étaient : AC (7,6%), SS (4,9%), SC (4,5%).

Un ordre de fréquence similaire a été signalé en 1974 par Begat J.C [3] notamment : AA (75,6%), AS (12,8%), et AC (10,4%) avec n=320 tandis que Haidara A [17] avait trouvé AA (75,6%), AS (13,2%), et AC (7,1%) avec n=1660. Baby M [2] avait trouvé une prévalence plus élevée de 15,77% d'Hb AC chez une ethnie spécifique : les dogons de Sangha, n=2612. Ce taux élevé d'Hb AC s'explique par le fait que l'étude de Baby a été menée dans une zone ciblée (pays dogon) où la fréquence d'Hb C est très élevée.

Au cours de notre étude, nous avons observé une proportion d'Hb anormale de 39,3% pendant que Haidara A [17] et Mounkoro M [23] ont trouvé respectivement 24,4% et 16,8%. Ces observations ne font que confirmer la présence des hémoglobinopathies dans notre pays.

Nous avons observé six cas d'homozygotes CC et 30 cas de drépanocytaires homozygotes pendant que Haidara A [17] trouvait six cas de CC et 18 cas de SS. Cependant Mounkoro M [23] a trouvé un seul cas de CC et de SS alors que Kalidi [20] trouvait en 1978 deux cas de CC et 0 cas de SS. Ceci démontre la rareté de l'Hb C homozygote. Nos observations faites dans une population majoritairement Bambara ont montré une prédominance de l'Hb S par rapport à l'Hb C. Les porteurs de l'Hb C majoritairement dogons préférant se traiter par la médecine traditionnelle minimise la prévalence de cette Hb C dans notre population d'étude.

Le tableau VII nous indiquait que le trait drépanocytaire constituait 54,41% des hémoglobinopathies rencontrées suivi par le phénotype AC (19,42%), les drépanocytaires (12,4%) puis l'hémoglobinoase SC. Les homozygotes CC constituaient 2,20% de l'effectif.

Les anomalies de l'Hb étaient plus fréquentes dans la classe d'âge 8-15ans. $\chi^2=52,30$; $p=0,000$. Cette différence est statistiquement significative. Nous avons enregistré au cours de notre étude 242 cas d'Hb anormales, aussi, 74,79% avaient moins de 24 ans et 54,13% souffraient du trait drépanocytaire.

Ce résultat est similaire à celui de Kalidi [20] qui trouvait 235 cas.

Parmi nos patients à Hb anormale, le sexe féminin reste globalement majoritaire avec une fréquence de 59,92%.

L'ethnie bambara reste globalement majoritaire parmi les types hémoglobiniques anormaux observés avec comme fréquences respectives 42,75% pour le trait drépanocytaire, 30% pour les drépanocytaires homozygotes et 36,17% pour les hétérozygotes AC.

En 1978, Kalidi [20] trouvait des résultats semblables, les bambaras restaient majoritaires avec des fréquences respectives de 36,90% d'Hb AS et 63,89% d'Hb AC. Ce taux élevé des bambaras pourrait s'expliquer par le fait de notre étude a été réalisée en milieu bambara.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés isolés ou associés étaient: douleurs, anémie, ictère et splénomégalie.

Les douleurs ostéo-articulaires étaient fréquemment observées avec une prévalence de 23,55%. Ce signe a été retrouvé principalement chez les hétérozygotes AC (43 cas) et les porteurs du trait drépanocytaire (13 cas) contre un cas chez l'hétérozygote SC.

Les crises pseudo rhumatismales étaient observées à 17,36 % (42 cas). Elles ont été rencontrées uniquement chez 30 % des drépanocytaires SS et chez 25% des drépanocytaires AS alors que ces derniers sont considérés comme asymptomatiques selon la littérature.

La présence d'hématies falciformes dans le liquide articulaire est un bon argument pour expliquer ces différentes douleurs chez ces patients. Quant aux douleurs articulaires, elles étaient observées à 14 % (34 cas). Tous

nos six patients homozygotes CC au cours de notre étude se plaignaient de ce signe.

L'ictère associé à la splénomégalie (20 cas) a été rencontré uniquement chez les drépanocytaires dont 15 cas d'Hb AS et 05 cas chez les drépanocytaires homozygotes. Trois cas de splénomégalie isolés ont été observés chez les porteurs du trait drépanocytaire. Cet constat n'est pas habituel car les drépanocytaires homozygotes doivent être plus touchés que les porteurs du trait drépanocytaire.

La splénomégalie est un signe clinique très généralement observé chez les enfants drépanocytaires [29, 15].

L'anémie avait concerné uniquement les drépanocytaires : 13 cas d'Hb AS et trois cas d'homozygotes. L'anémie associée à l'ictère a été rencontrée uniquement chez les porteurs drépanocytaires (10 cas). Ces autres constats sont aussi étonnants, toutefois nous ne pouvons l'expliquer que par le biais du mode de recrutement.

Il s'agit d'une anémie hémolytique qui est généralement bien supportée [15].

Tous les cas de signe « pieds - mains » ont été observés chez les enfants drépanocytaires homozygotes (12 cas). C'est un signe révélateur fréquent de la drépanocytose particulièrement chez les enfants drépanocytaires. Cela s'explique par la présence de la moelle rouge au niveau des phalanges, métacarpes et métatarses [1].

Tous les cinq cas de lésions oculaires ont été observés chez les hétérozygotes SC. Ces lésions sont des signes classiques rencontrés chez les patients SC. Cette observation a été faite par Zittoun [29] de même que Arnal et Girot [1].

Il ressort de cette étude que notre pays possède une grande diversité de types hémoglobiniques, la population malienne étant constituée de plusieurs ethnies d'origines diverses.

***CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS***

VI. Conclusion et recommandations:

De janvier à décembre 2004, nous avons réalisé 616 électrophorèses de l'Hb à pH alcalin chez les patients venus au CNTS de Bamako pour une détermination du type d'Hb.

Les fréquences observées sont les suivantes :

- 60,7% de phénotype hémoglobinique normal AA,
- 21,3% de trait drépanocytaire,
- 7,6% d'hémoglobinoase AC,
- 4,9% de drépanocytose homozygote,
- 1% d'hémoglobinoase C.

Les motifs cliniques ayant conduit à la demande de détermination du type d'Hb les plus fréquemment observés étaient : les douleurs, les anémies, l'ictère et la splénomégalie.

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires et politiques :

- ✚ d'instituer le conseil génétique avant le mariage ;
- ✚ d'informer la population des anomalies de l'Hb ;
- ✚ de renforcer les laboratoires publics et particulièrement le CNTS pour qu'ils puissent régulièrement pratiquer l'électrophorèse de l'Hb.

Au personnel soignant :

- ✚ informer et sensibiliser les porteurs du trait drépanocytaire sur les risques génétiques en cas de mariage ;
- ✚ encourager les consultations prénuptiales afin de mieux prévenir les hémoglobinopathies.

Au CNTS :

- ✚ entreprendre une étude sur les anomalies de l'hémoglobine chez les donateurs volontaires de sang afin d'améliorer la qualité des produits sanguins.

FICHE SIGNALYTIQUE :

Nom : TOURE

Prénom : Hamane Ibrahima

Nationalité : Malienne

Titre : Anomalies de l'hémoglobine chez 616 patients vus au CNTS de Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Hématologie, Santé Publique.

RESUME :

De janvier à décembre 2004, nous avons réalisé 616 électrophorèses de l'Hb. Il s'agit d'une étude descriptive. La population d'étude était constituée de patients qui ont fréquenté différentes structures sanitaires. L'étude a concerné tous les patients ayant un bulletin demandant cet examen.

Les analyses ont été effectuées sur du sang frais prélevé sur anticoagulant (EDTA).

Nous avons fait l'électrophorèse de l'Hb à l'aide du kit HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) K20.

L'âge moyen des patients était de $20,6 \pm 11,6$ avec comme extrême 5 mois et 60 ans. Le sexe ratio était de 1,2 en faveur des femmes.

L'ethnie « bambara » était majoritaire avec une fréquence de 36,4%.

Quatre types d'Hb ont été retrouvés: A (89,90%), S (7,22%), C (1,44%), et F (1,44%).

Le phénotype normal était observé avec 60,7% suivi du trait drépanocytaire (21,3%).

Nous avons enregistré 242 cas d'anomalies de l'Hb soit 39,3%. Les porteurs du trait drépanocytaire venaient en tête avec 54,1% suivis par le phénotype AC (19,42%). Nous avons retrouvé 30 cas de drépanocytaires homozygotes et six cas d'homozygotes CC.

Parmi les motifs cliniques observés, le bilan prénatal venait en tête avec 14,8% suivi des douleurs ostéo-articulaires (12,1%), les douleurs articulaires (10,1%), abdominales (8,9%) et les crises pseudo rhumatismales (7,6%).

Mots clés : *électrophorèse, Hémoglobines, CNTS.*

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1. ARNAL C et GIROT R.** - Drépanocytose chez l'adulte.
Encycl Méd Chir, Hématologie, 13-006 - D -16, 2002,15p.
- 2. BABY M.** – Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les dogons de l'arrondissement de Sangha (MALI)
Thèse pharmacie, Bamako, 1991 N°2.
- 3. BEGAT J.C.** – Contribution à l'étude de certaines hémoglobinopathies chez l'adulte.
Thèse de médecine, Bamako, 1974 N°3.
- 4. BERNARD J ; LEVY J.P ; VARET B; CLAUVEL J.P; RAIN J.D; SULTAN Y.** Abrégé d'hématologie : 9^{ème} édition revue et corrigée.
Masson. Paris 1971,1998 8256 / 8260.
- 5. BERNARD J.** – Actualités hémoglobiniques publiées sous la direction de J. BERNARD.
12^{ème} série Masson 1978.
- 6. CARREL R.W; LEHMANN H.** –The instable hemoglobin hemolytic anemias.
Sem in Hematol, 1969, 6 -116.
- 7. COOLEY T.B; LEE P.** –Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change.
Trans Am Pediatr Soc, 1925, 37:29.
- 8. COULIBALY T.** –Contribution à l'étude de l'hémoglobine C au Mali.
Thèse médecine, 1983 N°26.
- 9. DAKOUA M.** –Hémoglobinopathies majeures et pronostic foeto- maternel dans le service de gynécologie obstétrique de l'HPG de 1991 à 2000.
Thèse médecine, Bamako, 2004 N°19.
- 10. DE MONTALEMBERT M.** –Syndromes thalassémiques.
Encycl Méd Chir, Hématologie, 13 – 006 – D – 17, 2002, 8p.
- 11. DEISSEROTH A; NIENHUIS A et al.** –Localisation of the human α globin structural gene to chromosome 16 in somatic cell hybrids by molecular hybridisation assay.
Cell, 1977, 12: 205.

- 12. DEISSEROTH A; NIENHUIS A et al.**-Chromosomal localisation of human β globin on chromosome 11 in somatic cell hybrids.
Proc Natl Acad Sei USA, 1978, 75: 1456.
- 13. DREYFUS B.** – Hématologie Flammarion Médecine, Sciences.
2^{ème} titrage revu et corrigé, 1986.
- 14. Encyclopédie médicochirurgicale.**
Paris 5043 E10 - 4, 1973.
- 15. GALACTEROS F et GOLDCHER A.** –Anémies hémolytiques congénitales par hémoglobinopathies.
Encycl Méd Chir (Paris, France) Sang, 13006 D15, 12 -1985,16p.
- 16. GUINDO A.** –Hémoglobinopathies et paludisme chez l'enfant d'âge scolaire au Mali. Impact de deux schémas de suppléments martiaux.
Thèse Pharm. Bamako, 1998, N°25, 87p.
- 17. HAIDARA A.C.** –Les hémoglobinopathies de l'adulte en milieu bamakois.
Thèse de médecine, Bamako, 1978 N°21.
- 18. HERRICK J.B.** – Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia.
Arch Intern Med, 1910, 6: 517 – 522.
- 19. INGRAM V.M.** –Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin.
Nature, 1957, 180: 326 – 328.
- 20. KALIDI I.** –Contribution à l'étude des types hémoglobiniques au Mali.
Thèse méd. 1978 N°20.
- 21. MAIGA I.** –Intérêt de l'étude des hémoglobinoses à Bamako (hémoglobinose, thalassémie et hémoglobine glucosée).
Thèse médecine 1979 N°14.
- 22. MANIATIS J; HARDISON R.C et al.**-The isolation of structural genes from libraries of Eukaryotic DNA.
Cell, 1978, 15:687.
- 23. MOUNKORO M.** –Evaluation de l'effet protecteur de l'hémoglobine C contre le paludisme grave et compliqué chez les malinkés de Kangaba et Kela (MALI)
Thèse de pharmacie, Bamako, 2003 N°51.

24. NEEL T F; CHUNG S et al.-Intensive transfusion therapy in thalassemia major: an eight years follow up.

Ann NY Acad Sci, 1974, 232:179.

25. PAULING L; ITANO H.A et al.-Sickle cell anemia: a molecular disease.

Science, 1949, 110: 543 – 548.

26. RECENSEMENT GENERAL DE LA POPULATION ET DE L'HABITAT

Avril 1998

27. RIETTI F. - Ittero emolitico primitivo.

Atti Acad Sci Med Nat Ferrara, 1925, 2:144.

28. WAINSCOAT J.S; KANAVAKIS E et al.-Regional localisation of human α globin genes.

Lancet, 1981, 2:301.

29. ZITTOUN R; SAMAMA M; MARIE J.P.-Manuel d'hématologie :

Professeurs d'hématologie à l'UER.

Broussais. Hotel Dieu- Paris. Doin, Editeurs Septembre 1988

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE N°

Prénom et nom :.....

Sexe : 1.Masculin

2.Feminin :

Ethnie :.....

Motif clinique :.....

Phénotype hémoglobinique :.....