

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

N° 9

**tribution à l'étude des thalasseemies
ili (à propos de 20 observations)**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le 1981
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par : *Soukalo DIARRA*
pour obtenir le grade de Pharmacien
(Diplôme d'Etat)

Examineurs :

Président Professeur Charles SALMON

Membres { Professeur Mohamed TOURE
 Docteur Gérard GAUCHOT
 Docteur Yaya FOFANA

LECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE ACADEMIQUE 1979-1980

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godofroy COULIBALY
Economiste : Monsieur Dionkounda SISSOKO
Conseiller : Professeur Philippe RANQUEL

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Sadio SYLLA : Anatomie-Dissection
- Francis MIRANDA : Biochimie
- Michel QUILICI : Immunologie
- Humbert CIONO-BARBER : Pharmacodynamie
- Jacques JOSSELIN : Biochimie
Docteur : Bernard LANDIEU : Biochimie
- Gerard TOURAME : Psychiatrie
- Jean DELMONT : Santé Publique
- Boutnear CISSE : Toxicologie-Hydrologie
- M^{me} P. CIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie Humaines
- M^{me} Thérèse FARES : Anatomie-Physiologie Humaines

Docteur Yacouba COULIBALY : Stomatologie
 - Sanoussi KONATE : Santé Publique
 - Issa TPAORE : Radiologie
 - Mamadou Koréissi TOURE : Sémio. cardio-vasculaire
 - Mme SY(Assiten)SOW : Gynécologie

CHARGES DE COURS

Docteur GAUCHOT : Microbiologie
 - Gérard TPUSCHEL : Anatomie-Sémio. chirurgicale
 - Boukassoum HAIDARA : Galénique-Diétét. Nutrition
 - Philinne JONCHERES : Urologie
 - Hamdi Mody DIALL : Chimie analytique
 - Mme Brigit. DUPLO : Sémio. digestive
 - Mme KEIT(O)BA : Biologie animale
 Monsieur Cheick T. TANDIA : Hygiène du Milieu

Professeur Tiénoke WALLE : Mathématiques
 - Kelileu MAGUIRAG : Mathématiques
 - N'Golo DIARR : Botanique-Cryptogamie-Bio.Vég.
 - Abdoulaye DIALLO : Costion-Législation
 - Souleymane TPAORE : Physiologie générale
 - Daouda DIALLO : Chimie générale-minérale
 - Mme GAKOU(F)NIANG : Anglais
 - Mme Odile VIREUVY : Chimie analytique

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeur	Alicou B.	: Ophtalmologie
-	Bocar SALL	: Anatomie-Orthopédie-Traumatologie
-	Manadou DEMBELE	: Chirurgie générale
-	Mohamed TOURE	: Pédiatrie
-	Souleymane SANGARE	: Pneumo-phtisiologie
-	Manadou KOUHARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
-	Manadou-Lamina TRIORE	: Chirurgie générale Med.Lév.
-	Aly GUINDO	: Gastro-entérologie
-	Abdoulaye AC-PHELY	: Médecine Interne
-	Sidi Yaya SINAGA	: Santé Publique
-	Sine BAYO	: Histo-Embryo. Anapath.
-	Pierre SAINT ANDRE	: Dermato.Vénéro.Léprologie
-	Philippe BANQUE	: Parasitologie
-	Bernard DUFLO	: Patho.Médicale-Therap.-Physiol.
-	Robert COLOMER	: Gynécologie-Obstétrique
-	Oumar COULIBALY	: Chimie organique
-	Adama SISSOKO	: Zoologie
-	Amadou Bata BLALLO	: Physique
-	Zouba DIARRA	: Microbiologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Abdel Karim KOUHARE	: Anatomie-Chirurgie
-	Bréhima KOUHARE	: Bactériologie
-	Abderhamane Sidèye MAIGA	: Parasitologie
-	Sory KEITA	: Microbiologie
-	Yaya FOFANA	: Microbiologie-Hématologie
-	Sory Ibrahima KIBA	: Santé Publique
-	Mectar DIOP	: Sémio.chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie
-	Benitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie

JE DEDIE CE TRAVAIL

PERE "IN MEMORIAM "

Que la mort nous a cruellement arraché alors que je n'étais que bébé.

En témoignage à ma profonde reconnaissance et en témoignage à mon incontestable attachement.

MERE

Je lui dois tout.

Elle m'a toujours encouragé dans cette voie.

Ce mémoire sera pour elle le modeste cadeau qui lui prouvera combien sont grandes mon affection et ma reconnaissance.

1 ONCLES

1 FRERE

3 SOEURS, NEIGES ET NEVEUX

15 MES AUTRES PARENTS

Que ce travail soit pour vous une source de joie et de satisfaction.

...../.....

A TOUS MES AMIS DE KAFANA ET D'AILLEURS

En témoignage de notre amitié.

MONSIEUR DRAMANE KONATE ET FAMILLE

Vous m'avez accepté dans votre famille afin que je
puisse poursuivre mes études secondaires.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

AU DOCTEUR ABDOULAYE DIALLO, DIRECTEUR GENERAL DE LA P.P.M.

Pour votre aide apportée dans la réalisation de ce
mémoire.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR PAULIN COULINALX, TECHNICIEN AU LABO. D'ANALYSES DE L'U.S.A. I.D., S

Mes vifs et sincères remerciements pour votre franche
collaboration.

...../.....

US MES TRES CHERS COLLABORATEURS DE LA SECTION "HEMATOLOGIE" DE L' .N.B.H.:

es. DIOP née Madji BOGOM
SIMBE (Thérèse)
Bakary TRAORE
Fadiala TOUNKARA
Daniel DIARRA
Cheick KOUYATE
Bakary KOUHARE

Que les uns et les autres trouvent ici l'expression
de mes sincères remerciements.

OUT LE PERSONNEL DE LA SECTION BIOCHIMIE DE L'I.N.B.H.
ET PARTICULIEREMENT Mme TALL (Foufa DIALLO)

Mes vifs remerciements.

OUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE PEDIATRIE I DE L'HOPITAL GABRIEL TOURE

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

OUS MES CAMARADES D'ETUDES

En souvenir de nos dures années de formation.

ONSIEUR LASSANA TRAORE SECRETARIAT ECOLE NATIONALE DE MEDECINE

En témoignage de ma profonde gratitude.

LE PRESIDENT DE NOTRE JURY

Professeur Charles SALMON
Directeur Général du Centre National
de Transfusion Sanguine Paris.

Nous nous faisons un grand honneur d'accepter la présidence de ce jury, malgré vos multiples occupations de Paris.

Nous souhaitons ne pas vous décevoir et il nous est particulièrement agréable de vous exprimer l'assurance de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

MEMBRES DU JURY DE NOTRE MEMOIRE

Professeur Mohamed TOURE
Chef de Service de la Pédiatrie I
à l'Hôpital Gabriel TOURE

Vous nous avez ouvert les portes de votre service pour la collection de nos malades et vous n'avez jamais ménagé vos efforts pour nous guider.

Vous avez accepté de bien vouloir faire partie du jury de ce travail.

Veillez trouver ici notre profonde gratitude.

au Docteur Gérard GAUCHOT
Chef de la Section Biochimique
à l'I.N.B.H.

Nous sommes très heureux de vous compter parmi les membres de ce jury.

Vous n'avez ménagé aucun effort pour un bon déroulement de ce travail pendant l'absence de mon maître.

A cet effet nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance.

Au Directeur de notre Mémoire
Docteur Yaya FOFANA ,
Directeur Général I' I.N.B.H.
BAMAKO.-

Cher Maître ,
Grâce à votre soutien matériel et moral, grâce à votre esprit de recherche scientifique, j'ai pu mener ce travail à terme.

Ce travail est le vôtre et les mots ne manquent pour exprimer toute ma reconnaissance et tout mon attachement indéfectible à votre personnalité, à votre épouse et à tous vos enfants que je considère désormais comme mes frères et soeurs.

- S O M M A I R E -

Pages

PREMIERE PARTIE .- INTRODUCTION..... 1

DEUXIEME PARTIE .- APERÇU GENERAL SUR LES THALASSEMIES..... 4

 I. Définition..... 5

 II. Aspect Moléculaire..... 6

 III. Aspect Génétique..... 7

 IV. Aspect Diagnostique..... 9

TROISIEME PARTIE .- NOTRE ETUDE.....13

 I.- Matériels et Méthodes..... 14

 A.- Echantillonnage..... 14

 B.- Méthodes utilisées..... 15

 II.- Résultats.....30

 III.- Discussion..... 39

QUATRIEME PARTIE .- CONCLUSION..... 41

BIBLIOGRAPHIE..... 43.

NOMENCLATURE DES ABBREVIATIONS

- I. = Volume Globulaire Moyen
 - I.M. = Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
 - = Globule Rouge
 - = Hématocrite
 - = Hémoglobine
 - = Hémoglobine A₂
 - F. = Hémoglobine foetale
 - = Fentolitre
 - = Chaîne β mutée drépanocytaire
 - = Chaîne β normale
 - = Hémoglobine A normale.
 - al. = β^+ thalassémie
-

PREMIERE PARTIE
I N T R O D U C T I O N

Initialement décrite comme des affections propres au bassin méditerranéen (le nom Thalassa qui veut dire mer en grec) les Thalassémies ont débordé de ce cadre originel pour apparaître au niveau d'autres zones géographiques. Plusieurs études y ont été consacrées, notamment en Afrique, au Nigéria Libéria (54, 55) au Sénégal (4); en France sur des travailleurs d'Afrique résidant en France (30).

Au Mali les études ont débuté avec les enquêtes génétiques de l'Equipe Malienne I.N.E.D. - I.N.S.E.R.-I.N.E.H. sur des populations de Mánaka avec la thèse du Docteur I. MIGA (32).

Ces auteurs ont évoqué dans leurs travaux, le diagnostic de thalassémie en adoptant comme critères diagnostiques le dosage de l'hémoglobine A₂ et l'hémoglobine F en présence d'une microcytose et /ou d'une hypochromie.

Dans ce contexte ces auteurs ont souligné la difficulté de confirmation réelle de ces anomalies. Evidemment le diagnostic de certitude des thalassémies ne peut se faire que par l'électrophorèse des chaînes globiniques par la mise en évidence directe du déséquilibre de synthèse par des techniques d'incubation des reticulocytes in vitro. Ces types d'investigation ne peuvent, malheureusement être effectués actuellement que dans un nombre très limité de Laboratoires.

C'est pourquoi, notre travail qui s'inspire de l'enquête menée par le Laboratoire de Pathologie moléculaire de Cochin, avec des techniques simples, rapides, à la portée de nombreux Laboratoires, applique une méthodologie qui permet dans la majorité des cas, de faire un diagnostic de quasi-certitude.

C'est donc une certaine manière d'aborder le problème du diagnostic des thalassémies et les résultats auxquels nous avons abouti, qui représente l'essentiel de ce mémoire.

Il ne sera donc pas question ici, de traiter des aspects cliniques, de discriminer les syndromes thalassémiques à la lumière des critères retenus à savoir : critères hématologiques et cyto-chimique, critères électrophorétiques et critères biochimiques.

Par ailleurs il nous faut signaler que l'enquête familiale qui doit être insérée comme critère diagnostique n'a pu être effectuée.

Dans ce mémoire, nous nous proposons donc de vous donner d'abord les méthodes d'étude, puis les résultats de notre propre enquête en fonction de la méthodologie proposée, de les analyser à la lumière des travaux qui ont été effectués dans ce domaine, après un aperçu général sur les thalassémies.

...../..

DEUXIEME PARTIE
APERCU GENERAL SUR LES THALASSEMIES

1/- DEFINITION

Les thalassémies sont des hémoglobinopathies qui sont des affections génétiques caractérisées par un trouble quantitatif de l'hémoglobine. Elles forment un groupe d'anémies hémolytiques, héréditaires, caractérisées par un défaut de synthèse partiel ou total d'une ou de plusieurs des chaînes peptidiques de la globine. Cependant les chaînes synthétisées sont normales dans leur structure. C'est au niveau des mécanismes de la biosynthèse que se situe le défaut.

Le défaut de synthèse d'une des subunités entraîne un défaut global de production d'hémoglobine, et donc une anémie microcytaire et le plus souvent hypochrome. Celle-ci est majorée par une érythropoïèse inefficace.

Le déséquilibre entre des chaînes normalement présentes en quantités égales, entraîne un excès apparent de la chaîne produite en quantité normale. Cette dernière ne pouvant s'apparier dans des tétramères normaux, est instable et précipite sur la membrane du globule rouge, ce qui entraîne une hémolyse (47).

Les thalassémies se classent selon le type de chaîne atteint. On décrit ainsi les bêta, delta-bêta et alpha-thalassémies; quelques rares cas de delta et gamma-thalassémies ont également été décrits (51).

Dans le groupe des bêta-thalassémies, on sépare les bêta⁺ thalassémies, où la synthèse de la chaîne n'est que partiellement diminuée, des bêta⁰ thalassémies où elle est totalement abolie aussi bien dans les reticulocytes circulants que dans la moelle osseuse.

Dans les bêta-delta-thalassémies, les 2 gènes bêta et delta sont simultanément atteints et leurs synthèses sont soit partielles, soit totalement abolies.

Déta et bêta-delta-thalassémies peuvent exister sous la forme hétérozygote ou homozygote selon qu'un seul ou les ^{deux} allèles sont touchés.

Les Alpha-thalassémies sont caractérisées par un déficit de synthèse chaînes alpha. Le degré de gravité est proportionnel au nombre de gènes atteints qui varie de 1 à 4.

- hydrops fœtalés : quand il y a atteinte de 4 gènes alpha,
- hémoglobinose H : atteinte de 3 gènes alpha,
- alpha-thalassémie majeure : atteinte de 2 gènes alpha,
- alpha-thalassémie silencieuse : atteinte d'un gène alpha.

A côté des thalassémies, on peut parler des hémoglobines à structure anormale dont la chaîne mutée peut présenter un défaut de synthèse, réalisant un syndrome thalassémique, mais n'entrant pas dans la définition générale des thalassémies. Ce sont principalement :

- L'hémoglobine Lepore, donnant un tableau similaire aux bêta-thalassémies et qui résulte d'un crossing-over inégal entre les gènes delta et bêta. Le produit de synthèse de ce gène de fusion est une chaîne non alpha : l'extrémité N-terminale est de type delta, et l'extrémité C-terminale de type bêta.
- L'hémoglobine Constant-Spring, dont la chaîne alpha est allongée, apparente aux alpha-thalassémies.

Dans ces deux types d'hémoglobines anormales, il y a également un déficit quantitatif respectivement en chaîne bêta et alpha.

II./.- ASPECT MOLECULAIRE

Les mécanismes moléculaires responsables des thalassémies ne sont pas encore tous connus. Actuellement certains processus ont pu être clairement montrés, mais pour d'autres, on ne dispose encore que d'arguments indirects permettant encore, que de formuler des hypothèses (51).

En fait, les thalassémies peuvent être considérées comme des syndromes tairens. Le déficit de synthèse est sélectif, et ne porte que sur un des de chaînes de l'hémoglobine. Il n'y a pas d'inhibition de l'ensemble des sus de synthèse de l'hémoglobine.

L'étude de la synthèse de sous-unités de l'hémoglobine par incubation ro des reticulocytes en présence d'un acide aminé radioactif, et frac- ment ultérieur des chaînes, a montré qu'il existe un rapport- de synthèse les chaînes bêta et alpha. Ce rapport est normalement égal à 1 (bêta sur = 1).

Les modifications de ce rapport sont dues à la diminution de synthèse chaîne, avec synthèse normale de l'autre chaîne. Dans les bêta-thalassémies port bêta/alpha est régulièrement diminué; au contraire dans les alpha- sémiés il est augmenté.

III/.- ASPECT GENETIQUE

On a montré chez un sujet normal que le gène alpha étant présent deux ur un même chromosome, alors que les gènes non alpha(2 ou 3 gènes gamma, delta et un gène bêta) sont tous portés par un seul chromosome, mais ent de celui qui contient les gènes alpha.

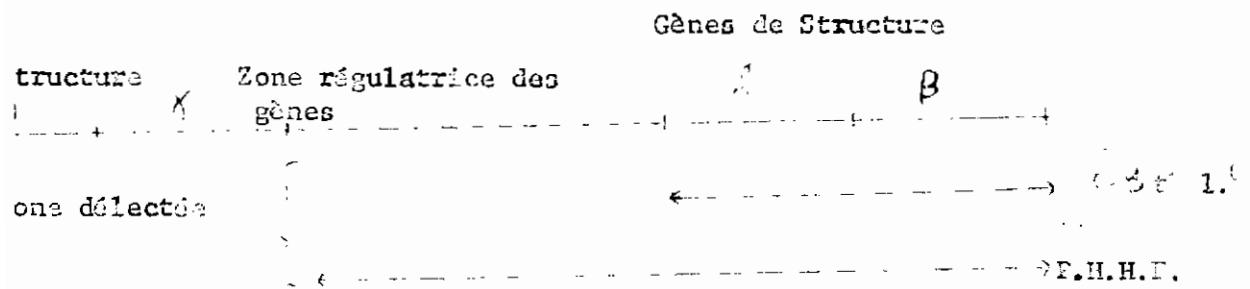
Pour un sujet normal il y a donc 4 gènes alpha et seulement 2 gènes

Par ailleurs on a déman'é que le locus des gènes alpha se trouve sur omosome 16, tandis que celui des gènes non alpha se trouve sur le chromo- 1. Sur le plan de la génétique, la transmission de la tene se fait sur le utosomique codominant.

. Pour les bêta⁰-thalassémias, la cause de l'absence de synthèse est re inconnue, mais on sait qu'il n'y a pas délétion du gène qui est présent l'A.D.N. des malades.

. Dans les bêta⁺-thalassémies, l'anomalie est due à une diminution du de l'A.R.N. messenger spécifique de la chaîne bêta. Cette diminution est ortionnelle à la diminution de synthèse de la chaîne bêta. Elle correspond ablement à la synthèse d'un A.R.N. messenger anormalement instable.

. Les bêta-delta⁰-thalassémies correspondent à une délétion des gènes et delta dans l'A.D.N. des malades. Cette délétion comprend vraisemblant en plus une partie de la zone régulatrice qui chez l'adulte normal be l'expression des gènes gamma situés sur le même chromosome dans le cas a persistance héréditaire d'hémoglobine foetale(P.H.H.F.)



. La cause des alpha-thalassémies asiatiques est bien établie, c'est une
 1 d'un ou plusieurs gènes alpha dans l'A.D.N. des malades.

Maintenant on peut faire correspondre génotype et phénotype. Il y a 2
 lpha sur un chromosome, le génotype alpha-thalassémie¹ correspond à une
 n de ces 2 gènes, et alpha-thalassémie² à la délétion d'un seul des 2

délété		<u>Génotype</u>	<u>Phénotype</u>
+-----	+-----	Thal. ¹	Hydrops foetalis
+-----	+-----	Thal. ¹	
+-----	+-----	Thal. ¹	Hémoglobinoses H
+-----	+-----	Thal. ²	
+-----	+-----	Thal. ¹	} Forme mineure
+-----	+-----	Normal	
+-----	+-----	Thal. ²	
+-----	+-----	Thal. ²	
+-----	+-----	Thal. ²	
+-----	+-----	Normal	} Porteur asymptomatique

Cependant il existe d'autres groupes d'alpha-thalassémies pour les-
 s il n'y a pas d'hydrops foetalis et dont la cause n'est donc vraisemblable-
 ment pas une délétion du gène au niveau de l'A.D.N.

IV./.- ASPECT DIAGNOSTIQUE

En dehors de la symptomatologie clinique, le diagnostic des thalassémies
 se sur 4 ordres d'arguments :

1°) Arguments cytologiques

a) La microcytose : Elle est déterminée par le calcul du volume globulaire moyen (V.G.M.) qui, le plus souvent est abaissé (inférieur ou égal à 80 fl).

b) L'hypochromie : Sa détermination se fait par le calcul de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCM_H). Nous admettons pour les thalassémies une valeur de la CCM_H inférieure ou égale à 30 %. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est moins abaissée à cause de la baisse concomitante du taux d'hémoglobine et du volume globulaire.

c) Anomalies morphologiques des hématies : Les hématies subissent souvent des modifications morphologiques très accentuées : microcytose, poikilocytose, présence d'inclusions.

Les cellules cibles sont souvent rencontrées (leptocytes, target-cells). Le plus souvent des hématies nucléées sont retrouvées.

Ces modifications ne sont pas cependant spécifiques aux thalassémies.

d) Réticulocytose : C'est le signe de l'hémolyse et de la régénération. Le taux de reticulocytes subit des augmentations qui peuvent aller jusqu'à 20 % selon les cas de thalassémies.

Le plus souvent les signes hématologiques des thalassémies varient selon que la thalassémie soit homozygote ou hétérozygote. Ces signes sont plus marqués dans les formes homozygotes que dans les formes hétérozygotes.

e) Le test de KLEIHAUER est un test cytochimique que l'on pratique pour avoir une information sur la répartition intracellulaire de l'hémoglobine. C'est un test discriminatoire entre les bêta-thalassémies et les anomalies héréditaires de l'hémoglobine foetale (où la répartition est anormale).

2°) Arguments électrophorétiques :

L'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine et des chaînes globiniques, dosage des fractions mineures : hémoglobine A_2 et hémoglobine foetale, permet de mettre en évidence les anomalies caractéristiques des différents de thalassémies.

- Hémoglobine foetale (Hb F) : Dans les bêta et bêta-delta-thalassémies de de l'hémoglobine révèle une augmentation du taux de l'Hb F. La quantité hémoglobine foetale est variable, mais pratiquement jamais absente.

• Dans les alpha-thalassémies par contre, il n'y a pas d'augmentation

- Hémoglobine A_2 (Hb A_2) : Elle est augmentée dans les bêta-thalassémies, diminuée ou normale dans les alpha et bêta-delta-thalassémies.

Il faut savoir qu'un déficit en fer fait diminuer le taux d'hémoglobine A_2 d'où l'intérêt du dosage du fer sérique.

L'électrophorèse du sang de cordon révèle l'hémoglobine BART'S dans les thalassémies (voir schéma page 25)

3°) Arguments Biochimiques

- Fer Sérique : Dans les thalassémies le fer sérique est toujours normal.

- Bilirubinémie : Elle caractérise aussi l'hémolyse . Elle est très élevée , et le plus souvent discrète dans les formes hétérozygotes.

- L'étude de l'A.D.N. et de l'A.R.N. messager des sujets thalassémiques par les techniques d'hybridation cellulaire pour déceler l'anomalie. Sa valeur n'a d'intérêt que dans les formes homozygotes.

4°) Arguments familiaux :

Les enquêtes familiales sont souvent importantes dans les thalassémies, il existe des formes silencieuses qui n'ont pas de manifestations cliniques ou signes hématologiques concrets . Là on est obligé de faire une étude génétique pour leurs découvertes.

GNOSTIC ELECTROPHORETIC ET SPECT MOLECULAIRE
DES BETA-THALASSEMIES (Y. FEUZARD)

BETAS EMIES	STAT	STAT	LESIONS MOLECULAIRES	
	HOMOZYGOTE	HETEROZYGOTE	ARN MESSAGER	GENE V.
lassémie	Anémie de Cooley A + F + A ₂	thal. mineure A ₂ F normale ou	Quantité	Présent
lassémie	Thal. intermé- diaire A+F+A ₂	Thal. mineure A ₂	Lésion ?	Présent
lassémie (irs)	Thal. intermé- diaire A+F+A ₂	Thal. mineure A F 5 à 12p. 100	Lésion ?	Présent
lassémie	Anémie de Cooley F + A ₂	thal. mineure	Présent	Présent
		2	Absent	Présent
lassémie de Ferrare)	Anémie de Cooley F + A ₂	Thal. mineure	Quantité	Présent
alassémie	Anémie de Cooley F = 100p. 100	HbF 5 à 15 % A ₂ normale ou	Absent	Gènes ₁ et absents

TROISIEME PARTIE

N O T R E E T U D E

I. - MATERIELS ET METHODESA. - ECHANTILLONNAGE

Au cours de notre enquête, nous avons eu à étudier 103 malades .

a) Sujets étudiés et protocole de travail :

L'enquête a été menée au niveau de deux Centres hospitaliers :

- Hôpital Gabriel TOURE (I.S.T.) Service de Pédiatrie I du Professeur
med TOURE où 18 malades ont été collectés.
- Institut National de Biologie Humaine (I.N.B.H.) où 83 sujets parmi
malades externes ont été recensés.

L'âge moyen des malades étudiés varie de 1 à 20 ans. Toutes les ethnies représentées dans l'échantillon étudié . Certaines ethnies sont prédominantes telles que (Bambara, Peul, Sarakolé et Malinké), d'autres par contre très faiblement représentées et ont été groupées ensemble (Sonraï, Minka, Sénoufo...).

TABLEAU I. -

ETHNIE	HOMMES	FEMMES	TOTAUX
BAMBARA	18	9	27
PEUL	9	16	25
SARAKOLE	7	13	20
MINKA	9	1	10
LES ETHNIES	11	10	21
T A U X	54	49	103

répartition de l'échantillon en fonction du sexe et de l'ethnie.

...../.....

Dans un premier temps, les malades sélectionnés l'ont été sur la base de renseignements cliniques (ictère, splénomégalie, hépatomégalie, anémie, transfusion, notions de crises douloureuses) surtout en pédiatrie, la détermination de deux constantes hématologiques qui sont le volume moyen et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Les retenues sont les suivantes : pour le volume globulaire moyen inférieur à 90 fl. (microcytose), et pour la concentration corpusculaire en hémoglobine : inférieure ou égale à 30 % (hypochromie).

Les cas répondant à ces premiers critères sont portés sur une fiche de nomenclature comportant : le nom, l'ethnie, le sexe, l'âge, le lieu d'origine, les antécédents héréditaires, collatéraux et renseignements cliniques.

Les antécédents héréditaires et collatéraux pour une enquête familiale ne peuvent être étudiés vu les difficultés de récolte des données au niveau des centres de grande majorité externes.

Dans un deuxième temps sur ces sujets, ont été appliqués d'autres critères :

- critères cytochimiques : test de KLEINHAUER, taux de réticulocytes;
- critères électrophorétiques : électrophorèse des hémoglobines, dosage des fractions mineures : Hémoglobine A₂ et Hémoglobine foetale.
- critères biochimiques : principalement taux du fer sérique et accessoirement la bilirubine (voir modèle de Fiche d'enquête)

MINISTRE DE LA SANTE
(I.S.M.)

20 -

ENQUETE SUR LES MIELES

1 - RENSEIGNEMENTS GENERAUX :

- Nom et Prénom
- Age :
- Ethnie :
- Lieu d'origine :
- Antécédents :
 - Hérititaires :
 - Collatéraux :
 - Personnels :
- Causes de la Consultation :

2 - DONNEES CLINIQUES :

- Etat Général :
- Ictère : Splénomégalie Végatomégalie
- Anémie - clinique
- Transfusion Notion de crises douloureuses

3 - DONNEES HEMATOLOGIQUES :

- Numération C.R. - KLEIHAUER
- Hématocrite : - Réticulocytes :
- Dosage Hb : - C.C.M.H.
- V.C.M. :

4 - DONNEES BIOCHIMIQUES :

- Electrophorèse Hb : - Dosage A2 :
- Alcalino résistance : - Test de Solubilité :
- Bilirubinémie Directe : - Fer Sérique :
- Bilirubinémie Indirecte :

(FICHE MODELE D'ENQUETE)

b) Modalités de prélèvement :

Le prélèvement est effectué le plus souvent par ponction veineuse au coude, rarement par ponction sous-clavière (surtout chez les très jeunes s).

Pour chaque malade 10 ml. de sang prélevé sont répartis comme suit :

- 5 ml. sur anticoagulant (héparine)
- 5 ml. sans anticoagulant .

Dans quelques cas, on a eu recours à un deuxième prélèvement surtout chez les enfants.

B./.- METHODES UTILISEES1°) Méthodes cyto-hématologiques :

a) Pour le calcul des constantes hématologiques V.C.M. et CCHM nous avons déterminé pour chaque cas :

- le nombre de globules rouges exprimé en $10^{12}/l.$
- le taux de l'hémoglobine exprimé en grame/dl.
- l'hématocrite exprimé en pourcentage

+ L'hématocrite a été déterminé par la méthode de microhématocrite, un appareil de type autocrit.

+ L'hémoglobine pondérale a été déterminée par la méthode de DRABKIN

+ Le nombre des globules rouges a été déterminé soit au compteur le D.N., soit par la cellule de MALASSEZ en utilisant les techniques classiques .

La C.C.H.M. est exprimée en pourcentage

Le V.C.M. est exprimé en fentolitre (fl.)

b) Reticulocytes :

Pour notre étude, nous avons utilisé la méthode au bleu de craggit.

- Réactifs : 1°) Bleu de Unna :

- . bleu de crésyl brillant: 1 g.
- . citrate de sodium (3%) : 20 cc.
- . NaCl à 0,85 % : 30 cc.

2°) Eau physiologique

- Matériel : .Microscope

.Tubé à émolysé

- Technique : Le sang utilisé est prélevé sur tube hépariné.

Dans un tube à émolysé mettre :

- . Eau physiologique : 1 ml
- . Bleu de Unna : 8 gouttes
- . Sang : 3 gouttes

Bien mélanger et laisser reposer à la température du laboratoire pendant 2 heures. Ensuite centrifuger 2 mn. à 1500 t/mn.. Verser le surnageant, ou le culot faire des frottis minces.

Au microscope lire à l'immersion, en établissant le pourcentage de reticulocytes pour 300 hématies comptées.

Valeurs normales : 0,5 à 2 %.

2°) Méthode cytochimique : Méthode de KLEITHAUER.

Pour la mise en évidence d'hématies fœtales dans le sang de nos souris. Ce test est basé sur la résistance à la dénaturation acide de l'hémoglobine fœtale.

- Réactifs

+ Solution tampon : phosphate-acide citrique P^{H}_3

- Solution A = $\text{PO}_4 \text{ H Na}_2$ anhydre = 28,4g.
 H_2O distillée q.s.p. = 1000 ml.

. Solution B = Acide citrique monohydraté : 19,2 g.
 H_2O distillée q.s.p. : 1000 ml.

mélanger extemporanément :

A. = 28,5 ml.

B. = 71,5 ml.

+ Alcool éthylique 80°

+ Hémalun.

- Mode opératoire :

Effectuer sur des lames des frottis fins et réguliers avec du sang de
 veine prélevé sur héparine. Sur ces frottis, procéder aux opérations suivantes:

- Fixation 5 mn. dans l'alcool,
- Séchage à l'air,
- Incubation dans la solution tampon $\text{P}^{\text{H}3}$ pendant 7 minutes,
- Rinçage à l'eau distillée,
- Coloration à l'hémalun pendant 10 minutes
 ensuite lavage des lames.

Lecture : Après séchage des lames, lire au microscope et à l'im-
 mersion appréciant la présence ou l'absence d'hématies fœtales (non déna-
 tes, foncées). Si elles sont présentes, noter la répartition homogène ou
 hétérogène du contenu. Cette méthode est simple .

3°) Méthodes électrophorétiques

a) Électrophorèse de l'hémoglobine sur support de cellulose :

C'est l'électrophorèse standard .

Principe :

Elle consiste à faire migrer un hémolysat sur une plaque d'acétate de cellulose.

Les différentes hémoglobines migrent plus ou moins rapidement suivant leur mobilité électrophorétique.

Réactifs et matériel :

- Tampon Tris EDTA borate (Supra Heme Helena) 1 sachet dans un litre d'eau distillée.
- Bandes d'acétate de cellulose Titan III
- Réactif hémolysant (eau distillée)
- Cuve à électrophorèse Helena
- Générateur de courant marque SEBIA
- Long papier buvard (Wick paper)
- Applicateur (Zip Zone applicator)
- Plaque d'alignement
- Plaque à échantillon
- Tube Eppendorf
- Micropipette (quick pipette)

Techniques :

50 ml. de tampon supra Heme Helena sont versés dans chacun des compartiments extrêmes de la cuve à électrophorèse.

Un long papier buvard est placé à cheval sur chaque support du pont électrophorétique en s'assurant qu'il est bien en contact avec le tampon.

Les bandes d'acétate de cellulose sont immergées lentement dans le tampon dans un récipient en plastique. Cette immersion dure 20 mn.

Préparation du culot globulaire :

sang hépariné est centrifugé pour être débarrassé de son plasma. Le sérum physiologique est ajouté au culot globulaire, agité, centrifugé et le surnageant. Laver ainsi 4 fois .

Préparation de l'hémolysat : Mettre 50 microlitres de culot globulaire dans 50 microlitres d'eau distillée dans un tube Eppendorf, puis centrifuger dans la centrifugeuse Eppendorf pour obtenir l'hémolysat.

Ensuite verser 5 microlitres d'hémolysat dans chaque puits de la plaque de l'échantillon à l'aide d'une micropipette. Les bandes d'acétate de cellulose sont essorées énergiquement et placées sur la plaque d'alignement de telle manière que leurs extrémités soient à 25 mm. du centre et leur face mate vers le haut.

Plonger l'applicateur en enfonceant les touches dans les puits de la plaque d'échantillon. Ramener l'applicateur aussitôt sur la plaque d'alignement, et appuyer sur le bouton et le maintenir ainsi pendant 5 secondes.

Après chaque série de dépôts, les touches sont rincées au liquide Ziploc (une goutte pour 100 ml. d'eau distillée), puis asséchées par un courant d'air.

Électrophorèse :

Les bandes d'acétate de cellulose sont rapidement placées sur le pont électrophorétique de telle manière que leur zone de dépôt soit vers la cathode, leur face de dépôt en bas.

Le contact électrique est assuré par un long papier buvard appliqué sur le support du pont électrophorétique d'une part et plongeant dans le tampon dans les compartiments extrêmes d'autre part.

Quelques lames de microscope sont placées sur les bords pour assurer le contact électrique.

La cuve est recouverte, placée dans le réfrigérateur et l'électrophorèse terminée; la migration dure 20 mn. sous une tension de 350 V.

Cette technique comporte les avantages et les inconvénients.

Avantages : Simplicité, rapidité, l'étude d'un grand nombre d'échantillons : maximum 24 manipulations par manipulation.

Inconvénients : Elle ne permet pas de distinguer les hémoglobines A₁ et B d'une part, les hémoglobines S, D et G d'autre part.

Coloration à l'Amidoschwarz :

Nous procédons à la coloration à l'amidoschwarz pour mieux identifier les différentes hémoglobines et pour la conservation des bandes.

Les bandes sont immergées dans l'amidoschwarz pendant 5 minutes.

La décoloration se fait en plongeant les bandes successivement dans 2 béchers contenant l'acide acétique dilué à 5 %; 3 minutes dans le premier, jusqu'à décoloration complète dans le second.

b) Dosage de l'hémoglobine A₂ par électrophorèse sur cellogel :

Principe : Après migration électrophorétique sur bandes de cellogel, les bandes d'hémoglobine A₂ et d'hémoglobine A₁ sont respectivement découpées dans un tampon ammoniacal alcalin. La densité optique est mesurée à

Réactifs et Matériel :

1°) Cellogel : 4 X 17 cm. (SEBIA Paris 16)

2°) Alcool méthylique R.P.

3°) Tampon T E B pour électrophorèse .

Tris (Merck) 100 g.

E.D.T.A. 5,34 g.

Acide borique (R.P.) 25 g.

H₂O Q.S.P. 1000 ml.

Solution Stock à diluer 7 fois au moment de l'emploi.

.....

) Tampon ammoniacal alcalin

Ammoniac pure 100 microlitres

Eau distillée 200 microlitres

) Cuves à électrophorèse SEBIA pour cellogel.

- Générateur du courant stabilisé SEBIA

- Réfrigérateur

- Tubes.

Technique :

a) Préparation de l'hémolysat :

Du sang prélevé sur anti-coagulant (héparine) est centrifugé, puis essé de son plasma.

Les globules rouges sont ensuite lavés trois fois en eau physiologique puis hémolysés par un volume et 1/2 d'eau bidistillée froide pendant 10 minutes. L'hémolysat est mis sous toluène (ou tétrachlorure) pendant 10 minutes, agité au vortex puis centrifugé pendant 2 minutes 1 ou 2 fois à 10 000 tours/minute (centrifugeuse Eppendorf).

On dose l'hémoglobine dans le surnageant limpide et on ajuste finalement à un taux compris entre 7 et 10 % d'hémoglobine . L'hémolysat se conserve au froid.

b) Electrophorèse :

Les bandes de cellogel sont conservées dans l'alcool méthylique (ou l'eau bidistillée)

Les bandes sont abondamment rincées à l'eau avant l'emploi.

Laisser tremper les bandes de cellogel pendant 10 mn. minimum dans l'eau T E E diluée 7 fois. Le même temps T E E est versé dans les bras de la cuve.

Essorer rapidement avec un papier filtre, et poser sur une plaque de verre en évitant que la bande ne se dessèche.

Tracer un trait au crayon à 5 cm. du départ. Déposer 10 microlitres de hémoglobine au tire ligne sur 3 cm. de large. Les bandes de cellogel (face blanche en haut) sont placées dans les bacs en les maintenant avec des clips de papier filtre. Le même tampon T F B dilué au 1/7^e est mis dans les bacs à un certain niveau indiqué par ce trait. Les bandes sont placées dans la cuve de gauche à droite, la zone de dépôt est vers la cathode. La cuve est ensuite placée dans le réfrigérateur et on engage la migration.

La migration se fait pendant 3 heures sous une tension de 250 V et un courant inférieur ou égal à 2 milli-ampères par bande.

c) Elution et Dosage :

Les bandes de cellogel sont découpées d'égales dimensions pour l'hémoglobine A₂ et l'hémoglobine A₁ ; puis plongées dans les tubes contenant de l'acide chlorhydrique dilué (100 microlitres d'ammoniaque pure / 200 ml. d'eau distillée), pour l'hémoglobine A₂ et 10 ml. pour l'hémoglobine A₁.

Agiter au vortex-centrifugeur 20 minutes à 3000 tours/minute. Mesurer l'absorbance optique (D.O.) du surnageant et calculer :

$$\frac{D.O. HbA_2}{D.O. HbA_2 + 10 (D.O. HbA_1)} = \% HbA_2$$

Normales : 2,5 - 3,5 %

C'est une technique lente, on ne peut faire que 3 migrations par semaine.

...../.....

2) Dosage de l'hémoglobine foetale :

Méthode de SINGER et CHERNOFF.

Principe :

Une partie aliquate de l'hémolysat purifié par le toluène est soumise à une solution dénaturante de la soude. L'hémoglobine dénaturée est précipitée par le sulfate d'ammonium. Le surnageant est formé d'hémoglobine alcalino-résistante, type foetal. On compare au spectrophotomètre, la concentration de l'hémoglobine alcalino-résistante avec celle d'une autre partie aliquate d'hémolysat amené à la même dilution d'hémoglobine.

Réactifs :

- Na OH N/12
- Solution précipitante : $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2 = 75,4 \text{ g.}$
- HCl N 0,5 ml.
- H_2O Q S P 200 ml.

Technique : Prendre l'hémoglobine déjà préparée et amenée à 10 % (voir technique de préparation de l'hémoglobine)

a) Dans un ballon de 5 ml. faire une dilution d'hémoglobine 10 % au moyen d'un mélangeant :

- . Hémoglobine à 10 % = 20 microlitres
- . Eau distillée Q S P 5 ml.

C'est le tube de Hb I. (Hémoglobine initiale)

b) Dans un 2ème tube à centrifuger à fond rond, mettre :

- 100 microlitres (0,1 ml.) d'hémoglobine à 10 %
- 1,6 ml. de Na OH N/12.

Immédiatement déclancher le chronomètre et agiter le tube.

Attendre 1 minute exactement (60 secondes), au temps 60 secondes, ajouter immédiatement : 3,4 ml. de solution précipitante.

Agiter 3 à 4 mn. attendre 10 minutes ensuite filtrer sur filtre sous vide, puis lire les densités optiques au spectrophotomètre à 542 m.

Calculs :

La proportion d'hémoglobine alcalino-résistante (Hb AR) pour 100 ml. d'hémoglobine totale est de

$$\frac{(\text{D.C.}) \text{ Hb AR}}{(\text{D.C.}) \text{ Hb T}} \times 20 = \% \text{ d'hémoglobine alcalino-résistante.}$$

4) Méthodes biochimiques :a) Dosage du Fer sérique

Nous avons essayé de faire systématiquement le dosage du fer sérique chez nos sujets. Nous avons utilisé la méthode du Serifer-Kit (Bio Merieux)

Principe :

Le fer sérique est libéré de la transferrine en milieu acide et réduit par l'acide ascorbique en fer ferreux. En présence de 2,4,6 tripuridyl-S-triazine (T.P.TZ.) il se forme un complexe coloré, bleu violet, dont la densité optique est proportionnelle à la concentration en fer dans le serum .

Réactifs et matériel :

-Réactifs : Le coffret Serifer-Kit permettant de réaliser de 60 déterminations :

. Réactif n°1 = Solution étalon de fer à 2 microgrammes par ml. Volume de 35 ml.

. Réactif n°2 = Solution tampon Kel-Hcl, pH 2,2 force ionique 0,1M. 5 flacons de 50 ml.

. Réactif n°3 = Acide ascorbique 5 tubes de 1,7g.

. Réactif n°4 = Solution d'acétate de sodium à 5 % - 2 flacons de 50 ml.

. Réactifs n°5 = Solution de 2,4,6 tripuridyl-S-triazine à 0,75 % - 2 flacons de 5,5ml.

Matériel : - Pipettes
 - Tubes à essais et portoirs
 - Bain-Marine - Spectrophotomètre. Centrifugeuse.

La technique utilisée est celle préconisée par la firme. Les valeurs normales sont : 60 à 160 microgrammes %.

b) Dosage de la bilirubine sérique :

Nous avons également utilisé la bilirubine-Kit (Bio Merieux) pour le dosage de la bilirubine totale. Ce Kit est complété par l'Icto-trol, conformément aux recommandations internationales pour l'étalonnage de la bilirubine.

Principe :

Réaction de diazotation d'HELMANS VAN DON BERG en présence d'un réactif à base de caféine. La lecture de la coloration se fait en milieu neutre.

Réactifs et matériel :

Réactifs :

- . Réactif n°1 : Solution d'acide sulfamilique à 5g/l-2 flacons de 46 ml
- . Réactif n°2 : Solution de nitrite de sodium pour la diazotation - 10 compte-gouttes de 3,5 ml.
- . Réactif n°3 : réactif "révélateur" contenant de la caféine, de l'acide de sodium, du benzoate de Sodium - 3 flacons de 50 ml.
- . Réactif n°4 : Solution alcaline - 3 flacons de 50 ml.
- . Etalonnage : Icto-trol bioMéieux

Matériel : - pipettes
 - tubes et portoirs
 - centrifugeuses. Spectrophotomètre.

La technique utilisée est celle préconisée par la firme. Valeurs normales de bilirubine totale inférieure à 10 mg./l.

II.- R E S U L T A T S

1°) Tableau 2.- Répartition en fonction des critères hématologiques biochimiques .

NOMBRE DE MALADES EXAMINES	MALADES AVEC MICROCYTOSE		MALADES AVEC HYPOCHROMIE		MALADES AVEC HYPOCHROMIE ET MICROCYTOSE	
	VGM	80 fl.	CGHI	30 %		
	Kleihauer positif.	Kleihauer négatif	Kleihauer positif	Kleihauer et négatif	Kleihauer positif	Kleihauer négatif
18	-	1	2	12	-	3
85	-	3	8	50	13	11
103		4	10	62	13	14
		4		72		27

Selon le tableau 2 :

- 27 sujets sont hypochromes et microcytaires
- 4 sujets sont uniquement microcytaires
- 72 sujets sont hypochromes sans microcytose

Parmi les 103 sujets, 23 ont un test de Kleihauer positif (répartition cellulaire hétérogène). Ce chiffre est une indication sur le nombre de bêta-thalassémies dont la confirmation ou l'infirmité sera faite par les critères électrophorétiques et biochimiques.

90 ont un taux de reticulocytes supérieur ou égal à 0,5 %, ce qui indique un caractère régénératif des anémies constatées. Rappelons que chez les microcytaires les valeurs calculées du VGM varient de 66 à 80 fl., et chez les sujets hypochromes, celles de la CGHI varient de 27 à 30 %.

...../.....

Tableau 3.- Résultats de l'électrophorèse des hémoglobines : différents types hémoglobiniques chez les 103 sujets.

Sujets	A/A	A/C	A/S	C/C	S/F	S/S	TOTAUX
ROMAINS	46	6	15	-	4	1	72
ITALIENS	1	-	2	1	-	-	4
ROMAINS ROCYTES	16	-	3	-	2	1	27
TOTAUX	63	6	25	1	6	2	103

Sur les 103 cas nous avons 32 % d'hémoglobinoses S et 6,7% d'hémoglobi-

Tableau 4.* Dosage des fractions mineures de l'hémoglobine : HbA₂ et HbF

Sujets	HbA ₂ élevée	HbA ₂ normale ou diminuée	HbA ₂ non dosée	HbF supérieure ou égale à 5%
CHROMAINS	33	29	5	22
OCYTAIRES	2	1	1	3
CHROMAINS & OCYTAIRES	14	12	1	14
TOTAUX	54	42	7	39

Les 7 cas où l'hémoglobine A₂ n'a pas été dosée, concernent soit des A/C ou C/C. L'hémoglobine A₂ migre au même niveau que l'hémoglobine C à l'électrophorèse.

4) Tableau 5.- Résultat du dosage du fer Sérique :

er Sérique Sujets	Fer Sérique normal ou élevé	Fer Sérique diminué
HYPOCHROMES	41	31
MICROCYTAIRES	3	1
HYPOCHROMES ET MICROCYTAIRES	24	3
TOTAUX	68	35

Les valeurs trouvées vont de 19,5 mcrg% à 325 mcrg %.

bleau 6.- Résultats du dosage du fer serique en fonction du taux
d'hémoglobine A₂.

er Sérique HbA ₂	Fer Sérique élevé ou normal	Fer Sérique diminué
b A ₂ élevé	24	30
b A ₂ normale ou diminuée	39	3
b A ₂ non dosée	5	2

- Nous avons retenu comme bêta-thalassémies tous les cas comportant microcytose et/ou une hypochromie avec un fer serique normal ou élevé, une hémoglobine A₂ élevée (supérieure ou égale à 3,5%) et une augmentation de l'hémoglobine foetale dont la répartition intra-cellulaire non homogène, est confirmée par le test de KLEINHAUER.

- Les alpha-thalassémies ont été identifiées en présence d'une microcytose et/ou une hypochromie, avec fer serique normal ou élevé, une hémoglobine A₂ normale ou diminuée, une hémoglobine foetale normale.

Au cours de notre électrophorèse, nous n'avons pas trouvé d'hémoglobine H

En confrontant les différents résultats nous avons trouvé sur les 103 hypochromes et/ou microcytaires 20 cas de thalassémies (soit 19,4%)

Parmi ces thalassémies nous distinguons :

16 bêta-thalassémies se répartissent en :

- . 14 bêta⁺-thalassémies hétérozygotes
- . 1 double hétérozygote bêta⁺-thalasso-drépanocytaire
- . 1 double hétérozygote bêta⁺-thalassémie-hémoglobine C.

4 Alpha-thalassémies comprenant :

- . 2 doubles hétérozygotes alpha-thalasso-drépanocytaire
- . 2 Alpha-thalassémies hétérozygotes.

6°) Observation des cas décelés

CAS DE DOUBLE HÉTÉROZYGOTES

ion n°1.- Fanta NIANGAÏC, Sexe féminin âgée de 2 ans et demi.
 hnie pouh originaire de Nioro. Malade provenant de l'Hôpital Gabriel
 JER.

sultats des analyses : H^f = 33 % ; Hb = 11,5g/dl. ,
 G.R. = $4,75 \cdot 10^{12}/l$, CGM = 30 % , VGM = 80 fl.
 Fer sérique: 200 mcrog.% (élevé)
 Bilirubine = 35,2 ml/l (hémolyse), HbF = 2,5%
 Reticulocytes = 1 %,
 Electrophorèse : A₁ = 70% , S = 28,9%, A₂ = 1,1 %.

Nous avons un cas patent d'Alpha-thalassémie/hémoglobinoses avec
 supérieur à S.

En effet dans ce cas la synthèse de la chaîne alpha- étant déprimée,
 double hétérozygote Alpha-thalassémie /hémoglobinoses S, les chaînes
 en que synthétisées en quantité normale deviennent excédentaires
 ort à la globine alpha. Or on sait que les chaînes alpha s'associent
 tiellement à bêta pour donner HbA ($\frac{1}{2} \beta_2$) plutôt qu'à bêta S
) = HbS . Ce qui explique que HbA est supérieur à HbS (45)

ation n°2.- Mme BOUCOM, âgée de 19 ans, ethnique peulh, originaire de
Noro, Co. consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^T = 34\%$; $Hb = 10,2g/dl.$; $G.R. = 4,26.10^{12}/l.$;
 $CCHM = 30\%$; $VGM = 80 fl.$; Fer sérique = 72 microg.% (valeur
normale); bilirubine = 3,3mg/l; $HbF = 2,4\%$; Reticulocytes = 2,6% ;
A l'électrophorèse on trouve : $HbA_1 = 30\%$, $HbS = 20,1\%$; $HbA_2 = 1,0\%$.

Ce cas est similaire au précédent et répond au type de α -thalassé-
noglobinose S.

ation n°3.- Dakiri SISSOKO, Sexe masculine, ethnique sarakolé, âgé de
ans. Originaire de Bamako consultant à l'I.N.B.H.

- Résultats des analyses : $H^T = 37\%$; $Hb = 11,4g/dl.$; $GR = 4,683.10^{12}/l.$;
 $CCHM = 30\%$; $VGM = 79 fl.$; Fer sérique = 110 mcrg.%; Bilirubine = 3mg/l.
A l'électrophorèse pratiquée à l'Institut de pathologie moléculaire de
l'Hôpital de COCHIN (Paris) a donné le compte rendu suivant :
Hémoglobine C/ β ta⁺-thalassémie. Le phénotype est en effet C. supérieure
à A. Présence d'HbF.

ation n°4.- Enfant Hafsatou SOSSO 14 ans sexe féminin.

- Résultats des analyses : $H^T = 35\%$; $Hb = 10,3g/dl.$; $GR = 4,475.10^{12}/l.$;
 $CCHM = 29\%$; $VGM = 80 fl.$; Fer sérique = 170 mcrg.% ; (élevé) .
A l'électrophorèse on trouve : $HbA_1 = 36,43\%$; $HbA_2 = 4,92\%$; $HbS = 5,13\%$;
C'est une double hétérozygote β ta⁺-thalassémie /HbS.

Pour ces 2 dernières observations, le déficit de synthèse se trouve
eau de la chaîne β ta normale. Il y a une proportion plus grande des chaînes

(β ta^S ou β ta^C) par rapport à β ta normale dans le cas de double hété-
tie. On obtient alors : $\alpha_2\beta_2^S$, $\alpha_2\beta_2^C$ et $\alpha_2\beta_2^+$ $\alpha_2\beta_2^S$ $\alpha_2\beta_2^C$

veut dire HbS supérieure à HbA et HbC supérieure à HbA.

CAS DE BETA⁺-THALASSEMIE

ation n°5.- Bandiougou TRACRE, sexe masculin, ethnique Bambara, âgé de

20 ans originaire de Sikasso consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyse : $H^T = 47\%$; $Hb = 14,2g/dl.$; $GR = 5,51.10^{12}/l.$;
 $CCHM = 30\%$; $VGM = 79 fl.$; $HbA_2 = 4,6\%$; Fer sérique = 136mcrg.%;
bilirubine = 5mg./l; $HbF = 6\%$; Reticulocyte = 1% ;
L'électrophorèse donne : A/A. Le test de KLEIHAUER positif (répartition
hétérogène.

C'est une β ta⁺thalassémie hétérozygote mineure.

Cas n°6. - Fanta WAGNERA, sexe féminin, ethnie sarakolé, âgée de 19 ans, originaire de Kayes, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 32\%$; $Hb = 9,9\text{g./dl.}$; $GR = 342.10^{12}/l.$
 $VGM = 93\text{ fl.}$; $HbA_2 = 4,1\%$; Fer sérique = $133\text{ mcrg.}\%$; bilirubine = 1 mg./l. ; $HbF = 4\%$; Réticulocyte = $1,3\%$.

Electrophorèse donne : A/A. Le test de KLEIHAUER est positif.

Malgré une valeur de VGM normale que nous trouvons cependant non en accord avec la réalité (comptage des globules rouges effectué manuellement) nous avons évoqué ici le diagnostic de bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure en l'absence des autres critères.

Cas n°7. - Fousseini DIALLO, sexe masculin, ethnie sarakolé, âgé de 19 ans, originaire de Kéniéba consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 35\%$; $Hb = 10,2\text{ g./dl.}$; $GR = 4.10^{12}/l.$; $CCM = 29\%$; $VGM = 97\text{ fl.}$; Fer sérique = $166\text{ mcrg.}\%$; $HbA_2 = 4,7\%$; bilirubine = 20mg/l. ; $HbF = 9,09\%$; reticulocyte = 5% ;

Electrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

Il s'agit d'une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure avec la même remarque que précédemment pour la valeur du VGM.

Cas n°8. - Dramane KOUYATE, sexe masculin, âgé de 17 mois, originaire de Kati, hospitalisé au Service de Pédiatrie I (H.G.T.) .

Résultats des analyses : $H^t = 15\%$; $Hb = 3,6\text{g/dl.}$; $GR = 0,93.10^{12}/l.$; $CCM = 27\%$; $VGM = 139\text{ fl.}$; $HbA_2 = 4,1\%$; Fer sérique = $121\text{ mcrg}\%$; bilirubine = 7ng/l. ; $HbF = 5\%$; reticulocyte = $7,33\%$.

Electrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

Il s'agit d'une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure. Ici la macrocytose notée doit faire évoquer un déficit associé en folates.

Cas n°9. - Fanta DENOU, ethnie bobo, âgée de 2 ans, sexe féminin, originaire de Bandiagara, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 31\%$; $Hb = 9,2\text{g/dl.}$; $GR = 4,02.10^{12}/l.$; $CCM = 30\%$; $VGM = 77\text{ fl.}$; $HbA_2 = 5,2\%$; Fer sérique = $125\text{ mcrg}\%$; bilirubine = 7ng/l. ; $HbF = 6,9\%$; Réticulocyte = $0,6\%$;

Electrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

Il s'agit d'une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

Cas n°10. - Cheick Omar SYLLA, sexe masculin, ethnie malinké, âgé de 19 ans, originaire de Kayes, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 36\%$; $Hb = 10,2\text{g/dl.}$; $GR = 3,94.10^{12}/l.$; $CCM = 30\%$; $VGM = 92\text{ fl.}$; $HbA_2 = 5,1\%$; Fer sérique = $125\text{ mcrg}\%$; bilirubine = 6ng/l. ; $HbF = 2,3\%$; Réticulocyte = $0,3\%$.

Electrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

Il s'agit d'une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure malgré un taux de F. inférieur à 3%. Même remarque pour le VGM dont le comptage des globules rouges est effectué manuellement.

ation n°11. - Mohamed KOUMA , sexe masculin, ethnie soniniké, âgé de 16 ans originaire de Bamako, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 40\%$; Hb=13g/dl; GR= $4,46.10^{12}/l$.
 CCHM = 30 % ; VGM = 96 fl. ; $HbA_2 = 5\%$; Fer sérique = 72 mcgr.% ; bilirubine = 6ng/l ; HbF = 5,2% ; Reticulocyte = 0,6% ;
 L'électrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

C'est une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure malgré la valeur de VGM supérieure à 80 fl.

ation n°12. - Ousmane SYLLA , sexe masculin, ethnie malinké , âgé de 4 ans, originaire de la République de Guinée, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 34\%$; Hb=10,2g/dl; GR= $4,5.10^{12}/l$;
 CCHM = 30 % ; VGM= 75 fl. ; $HbA_2 = 5\%$; Fer sérique = 312 mcgr.% ; bilirubine = 16 ng./l ; HbF = 3,04% ; Reticulocyte = 1,6% .
 L'électrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

C'est une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure malgré un taux de F. inférieur à 5 %/

ation n°13. - Moussa MAIGA, sexe masculin, ethnie sonraï, âgé de 20 ans originaire de Tombouctou, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 16\%$; Hb=4,7g./dl. ; GR= $2.10^{12}/l$.
 CCHM= 29% ; VGM= 80fl. $HbA_2 = 4,1\%$; Fer sérique = 80 mcgr.% ; bilirubine= 10ng./l. HbF = 5,1% ; Reticulocyte = 0,6% .
 L'électrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

C'est une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

ation n°14. à Diakaria DEMBELL , sexe masculin, ethnie minianka, âgé de 2 ans, originaire de Koutiala, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 33\%$; Hb=9,8g/dl; GR = $3,66.10^{12}/l$.
 CCHM = 28 % ; VGM = 90 fl. ; $HbA_2 = 8,4\%$; Fer sérique = 126 mcgr.% .
 bilirubine = 9ng/l. ; HbF = 7,1% ; Reticulocyte = 2,4% .
 L'électrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

C'est une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure malgré la valeur normale de VGM.

ation n°15. - Abou BA, sexe masculin, ethnie poulh, âgé de 12 ans, originaire de Ségou, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 36\%$; Hb=10,4g/dl; GR= $4,53.10^{12}/l$.
 CCHM= 28% ; VGM = 80 fl. ; $HbA_2 = 4,5\%$; Fer sérique = 232 mcgr.% ;
 bilirubine = 1ng/l ; HbF = 3,6% ; reticulocyte = 0,6% .

L'électrophorèse donne : A/A ; le test de KLEIHAUER est positif.

Bien que le taux de HbF n'atteint pas 5 % , nous pensons cependant à une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

tion n°16. - Moussa KATHILY, sexe masculin, ethnie peulh, âgé de 10 ans, originaire de Mopti consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 30\%$; Hb = 8,9g/dl.; GR = $3,76.10^{12}/l$
 CCHM = 29%; VGM = 70 fl.; HbA₂ = 4,7%; Fer sérique = 125 mcrg.%;
 bilirubine = 11 mg./l; HbF = 6,5%; reticulocyte = 3%.
 L'électrophorèse donne : A/A; le test de KLEINHAUER est positif.

Ce diagnostic évoque une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

tion n°17. - Kanta KEITA, sexe féminin, ethnie peulh, âgée de 20 ans, originaire de Mafunké, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 12\%$; Hb = 3,6g/dl.; GR = $1,45.10^{12}/l$.
 CCHM = 30%; VGM = 80 fl.; HbA₂ = 3,7%; Fer sérique 75 mcrg.%;
 bilirubine 13 mg/l; HbF = 8,2%; reticulocyte = 2%.
 L'électrophorèse donne : A/A. le test de KLEINHAUER est positif.

C'est également une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

tion n°18. - Lassiné TOURE, sexe masculin, ethnie peulh, âgé de 6 ans, originaire de Déné, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 32\%$; Hb = 9,9g/dl; GR = $3,41.10^{12}/l$.
 CCHM = 30%; VGM = 93 fl.; HbA₂ = 4%; Fer sérique = 72 mcrg.%;
 bilirubine = 6mg/l; HbF = 4,3%;² reticulocyte = 10,6%.
 L'électrophorèse donne : A/A; le test de KLEINHAUER est positif.

Malgré un taux de HbF inférieur à 5%, un VGM supérieur à 80 fl., nous à une bêta⁺ thalassémie hétérozygote mineure.

CAS D'ALPHA-THALASSEMIE HETEROZYGOTE MINEURE

tion n°19. - Bamboullé SANDO, sexe masculin, ethnie bobo, âgé de 17 ans originaire de Ségou, consultant à l'I.N.B.H.

Résultats des analyses : $H^t = 40\%$; Hb = 12,4g/dl.; GR = $4,95.10^{12}/l$. ;
 CCHM = 31%; VGM = 80 fl.; HbA₂ = 3%; Fer sérique = 191 mcrg.%;
 bilirubine = 1 mg/l; HbF = 1,29²%; reticulocyte = 0,6%;
 L'électrophorèse donne : A/A.

Anémie hypochrome et microcytaire à fer sérique élevé sans signe d'hémolyse et l'électrophorèse donne HbA normale.

Il répond aux critères d'une alpha-thalassémie hétérozygote mineure.

tion n°20. - Nanory KAMISSOKO, sexe masculin, ethnie malinké, âgé de 11 ans, originaire de Kiriko (Kati), consultant au Service de la Pédiatrie I (I.G.T.)

Résultats des analyses : $H^t = 26\%$; Hb = 7,6g/dl; GR = $3,14.10^{12}/l$;
 CCHM = 29%; VGM = 80 fl.; HbA₂ = 3,3%; Fer sérique = 126 mcrg.%;
 bilirubine = 5 mg/l; HbF = 1,2%; reticulocyte = 1,6%.
 L'électrophorèse donne : A/A;

anémie sévère hypochrome et microcytaire avec fer sérique normal et hémoglobine A₂ normale. L'existence d'une microcytose avec hypochromie et fer sérique normal en présence d'une électrophorèse d'hémoglobine A permet d'évoquer ici une alpha-thalassémie hétérozygote mineure chez un enfant présentant par ailleurs une anémie avec état général altéré.

°) Tableau 7.- Répartition des cas de Thalassémies en fonction de l'ethnie

Thalassémies Ethnies	Bêta ⁺ thalassémies hété	Alpha-thalassémies	TOTAUX
AGIARA	$\frac{1}{27}$	-	$\frac{1}{27}$
EULI	$\frac{4}{25}$	$\frac{2}{25}$	$\frac{6}{25}$
ARAKOLE	$\frac{3}{20}$	-	$\frac{3}{20}$
ALINKE	$\frac{4}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{5}{10}$
ETRES ENTIERS	$\frac{3}{21}$	$\frac{1}{21}$	$\frac{4}{21}$
O T A U X	$\frac{13}{103}$	$\frac{4}{103}$	$\frac{17}{103}$

III.- DISCUSSION

Les résultats auxquels nous avons abouti , appellent certains commentaires

1°) La démarche diagnostique que nous avons effectuée n'est certes facile, mais elle permet de faire un dépistage avec des moyens simples et standardisés, de la plupart des syndromes thalassémiques parmi les anémies et/ou les microcytoses que l'on peut rencontrer.

2°) Il est cependant nécessaire que les paramètres, surtout hématologiques soient déterminés par comptage électronique afin d'éviter les erreurs, facteur personnel et au comptage manuel. A ce propos il nous faut dire que beaucoup de thalassémies aient pu nous échapper, du fait que tous étudiés n'ont pu être soumis à cette exigence.

Dans nos observations , nous relevons 6 cas où la valeur du VGM est inférieure à 80 fl, particulièrement l'observation n°8 où il existe sûrement un déficit associé en folates. Cependant tous ces cas ont été retenus eu égard aux critères.

3° Nous n'avons pas rencontré de formes homozygote, sauf un cas très antérieur à notre étude , qui n'a pas été rapporté ici et dont le diagnostic a été confirmé par l'Institut de Pathologie Moléculaire de Cambridge. C'est dire donc que bien que rares , les formes homozygotes existent.

Par ailleurs, nous n'avons noté de signes d'hémolyse discrète ou marquée que dans 30 % des cas.

4°) Les études électrophorétiques ne nous ont pas permis de détecter la variante H dont certains cas avaient été rapportés dans la thèse de M. JIGA (32). De même dans 4 cas de bêta⁺thalassémie mineures, le taux de HbA₂ est augmenté mais n'atteint pas 5% comme indiqué dans la classification de JAZARD (7). Ces cas peuvent donc être discutés.

5°) Nous n'avons pas retenu dans notre étude des cas de persistance de l'hémoglobine fœtale car le Kleihauer ne montrait qu'une membrane intra-cellulaire hétérogène.

Cependant les statistiques de l'I.N.P.H. en 1976 et 1977 indiquent l'existence de près de 1 % de persistances héréditaires de l'hémoglobine dans la population de la capitale.

6°) Il nous faut signaler la prédominance des bêta⁺-thalassémies gotes soit 80 % des thalassémies. Ce chiffre est légèrement plus élevé que celui enregistré chez les travailleurs africains résidant en France (docteur LADIE(30) qui trouve que le tableau de bêta⁺ thalassémie gote ne représente que la moitié des thalassémies. Cette discordance nous a l'intérêt d'entreprendre une détection systématique sur une plus grande échelle.

Nous avons également noté une relative fréquence de double hétérozygote chez les ethnies qui présentent par ailleurs un fort pourcentage d'hémoglobines majeures (Foule, Sarakolé- Malinké).

7°) L'enquête familiale qui représente dans l'étude de thalassémies une méthode importante n'a pas été abordée. Ceci est une lacune. Il s'agira dans les études ultérieures, consacrées à cette pathologie, de dégager une méthodologie appropriée au milieu pour de telles recherches.

QUATRIEME PARTIE
C O N C L U S I O N

Au terme de notre travail nous pouvons affirmer que l'approche diagnostique des thalassémies peut procéder d'une méthodologie simple, réalisable dans les laboratoires de biologie clinique à l'aide des critères bien définis. Il est cependant indispensable de maîtriser les techniques utilisant des méthodes fiables conformes, comme le dit le Dr. LAGIE (30) , aux normes internationales.

Par cette voie, nous avons étudié chez 103 consultants hypochromes microcytaires, soit à l'Hôpital Gabriel TOURE, soit à l'I.N.H., 20 cas pour lesquels le diagnostic de thalassémie a pu être retenu et pour certains (2) par des techniques plus élaborées. L'incidence de la thalassémie n'a pu être cependant déterminée à cause de la faible nature de notre échantillonnage. Du reste ceci n'étant pas notre objectif.

Nous avons voulu dans ce mémoire montrer une certaine manière d'arriver à un diagnostic quasi-certain, de certaines formes de thalassémies que nous constatons chez nous.

Nous espérons qu'une étude plus étalée dans l'espace sera menée sur l'ensemble du territoire national, à l'instar des hémoglobinopathies structurelles, afin de déterminer la véritable incidence des syndromes thalassémiques.

De cette manière, le projet de conseil génétique pour les hémoglobinoses élaboré par l'Institut National de Biologie Humaine (I.N.H.) en collaboration avec l'Institut National d'Etudes Démographiques et avec le Centre de l'Institut de Pathologie Moléculaire de Cochin, pourrait concerner les thalassémies s'il s'avère que ces maladies représentent un problème de santé publique pour le Mali.

B I B L I O G R A P H I E

- LAND (K.), KATZNER (M.), GRANDA (H.).-
Improved screening test for abnormal hemoglobins from dried blood samples.
Hum. Genet., 1976, 53, (1): 97-100.
- ALDI (G.), TOLENTINO (P.).-
Physio-pathologie de la thalassémie.
Le sang, 1952, 24, (6) : 153-468.
- K (A.), DANIEL (F.).-
The molecular biology of the thalassaemia syndromes.
Rev. Biochem., 1978, 5, (4): 343-367.
- SEE (P.), FALL (G.), OUDART (J.L.).-
Hémoglobine C-bêta-thalassémie et bêta-thalassémie homozygote dans une famille noire africaine.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1975, 15, (3): 313-356.
- WARD (J.), LEVY (J.P.) et Coll.-
Abrégé d'hématologie, 2è éd., Paris, Masson, 1973
231 p. ill. graph., tableau.
- SIS (M.), BOISFLEURY (A.D.E.).-
Etude sur les poikilocytes au microscope à balayage en particulier dans les thalassémies.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1970, 10 (4): 515-543.
- WARD (J.), GOOSENS (M.) et RESA (J.).-
Classification des thalassémies.
Rev. Prat., 1978, 28 (55): 4393-4402.
- ICO (I.), GRAZIANI (B.), SELVESTRONI (E.), CARBONI (C.), D'ARCA (S.U.).-
First prenatal screening of thalassaemia carriers in intermediate schools in Latium.
J. med. Genet., 1978, 15, (3) : 202-207.
- BAR (H.D.), GIBLETI (E.F.) et all.-
A New form of nucleoside phosphorylase deficiency in two brothers with defective I-cell function.
J. pediatr., 1978, 92, (3): 354-357.
- T (G.).-
Etude critique des signes biologiques de la thalassémie mineure.
(A propos de 40 observations de sujets originaires d'Italie du Sud).
Thèse : méd., grenoble, 1966, n°16.
- AL (P.).-
Conception actuelle des hémoglobinopathies héréditaires.
Path. Biol., 1963, 11, (7-8): 495-504.
- RYOT (G.), et AUGER (G.).-
Premier cas d'alpha-thalassémie identifiée à Madagascar.
Bull. Soc. Path. Exot., 1966, 59, 258-259.
- STEL (G.), LEMIR (A.L.) et all.-
Variations acquises du taux d'hémoglobine A₂ au cours de l'hépatite virale.
Presse méd., 1971, 79, (23): 1283-1284.

IAVENIRE (M.).-

Rapport de la mission médico-scientifique franco-malienne -
Cercles de Ménaka et de Douentza.
Paris-Dakar, 1977, IEF éd.

REFERENCES DE PATHOLOGIE MEDICALE, 5è éd.-

Accidents et anticoagulants.
Maladies de MILKOWSKI-CIAFFARD
Hémoglobinopathie-Thalassémies.
Purpura Rhumatoïde.
Paris : Maloine , 1974, pp. 41-76.

XVIII CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE -BENROUTH 1971.

Les anémies hémolytiques.
Masson , 1971.- pp. 201-241.

QUELET (L.L.), TRAVERSE (C.H. De) et all.-

La double hétérozygotie hémoglobinoase C-thalassémie chez les
européens, étude d'une famille Sicilienne.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. , 1970, 10, (4): 461-476.

TFAUD (J.C.).-

Thalassémies mineures et minime et diagnostic de certains "désordres
hématologiques chez l'enfant".
Thèse. Méd.: grenoble: 1966, n°40.-

YARDIN (P.), SOMMER (R.H.) et all.-

Fréquence de la thalassémie dans le Sud-Est de la France.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1976, 16, (3): 320-336.

ZEMOV (S.D.), HULSMAN (T.H.J.).-

The laboratory diagnosis of the haemoglobinopathies.
Clinics in Haematology, 1974, 3, (2).

ZAN (G.J.).-

Non structural haemoglobinopathies in West-Africa.
West.Af. Med. Journ.; 1973, 22, (5): 341-348.

ZAN (G.J.).-

The thalassaemia syndromes in Nigeria .
Brit. Journ. Heart., 1970, 19, 47-56.

ZIAS (A.), TSEVERINIS (M.), POUNGOURAS (P.).-

Hémoglobines alcalino-résistantes dans les anémies hémolytiques
constitutionnelles.
Sang 3, 1953, p. 290-294.

ZIG (R.R.), MASON (R.D.), TREMAINE (L.H.) VIDA(L.N.).-

Sickle cell syndromes III : Silent-carrier alpha-thalassémia in
combination with hemoglobines S and hemoglobine C.
Pediatr. Res., 1979, 13, (10): 1108-1111.

ZIE (M.N.VIE), WALTERS (C.), REEVES (J.D.).-

Haemoglobin H disease in 2 filipine families.
J. med. Genet., 1973, 15, (4): 295-295.-

- MINI (L.E.), MAIORANA JOHN (M.D.S.).-
A New haemoglobin beta chain variant in sheep.
Animal blood groups biochem. Genet., 1977, 8, (4): 183-190.
- MIEL (K.).-
Heterogeneity of sickle cell anemia in Arab :
review of cases with various amounts of fetal haemoglobin;
J.mod. Genet., 1979, 16, (6): 423-430.
- MINIG (D.).-
Contribution à l'étude des hémoglobines S et C associées à la
bêta-thalassémie en Algérie. Aspects cliniques, biologiques et
génétiques.
Thèse : Méd. Paris , 1975, n°93.
- MIE (D.), DRENTUS (J.C.).-
Les hémoglobinopathies par trouble de synthèse de l'hémoglobine.
Nouv. Press. Fr. Hématol: 1971, 11, (1): 83-84.
- MIE (D.), ALKHEIZIN (K.P.E.), WAJEMAN (H.) et all.-
Hémoglobinopathies chez les travailleurs de l'Afrique de l'Ouest
en France.
Sem. Hôp. Paris , 1978, 54, (43)-(44): 1343-1346.
- MICASTRE (F.).-
Thalassémie et pseudo-thalassémie des africains.
Thèse; Med. Paris : 1964, n°260.
- MIGA (I.I.).-
Intérêt de l'étude des hémoglobines à Bamako (Hémoglobinoses,
thalassémies et Hémoglobine glycosylée).
Thèse : Med. Bamako 1979.
- MIRICI (G.), SCHILIRO (G.), PIZZARELLE (G.) et all.-
Alpha-thalassémia in sicily: haematological and biosynthetic
Studies.
Brit. J. Haematol, 1977, 43, (3): 413-422.
- MIAN (K.).-
Les syndromes thalassémiques, aspects cliniques, génétiques et
biologiques.
Concours Méd. 1972.
- MITA (C.).-
Failure of the alpha-thalassaemia gene to decrease the severity
of sickle cell anemia.
Blood., 1978, 51 (6): 1163-1168.
- MIS.-
Traitement des hémoglobinopathies et des troubles apparentés.
Ser.Rapp. techn. , Genève, 1972, 509): 14-17 et 23-33.
- MINI (A.).-
Les thalassémies.
Nouv. Press. Med. 1973, 2, (32) : 20989-20992
- MART (J.L.), CASEY(F.), LEHMANN (H.) et all.-
Hémoglobine A₂ dans les populations noires de l'Ouest-Africain.
Les résultats d'une enquête au Sénégal.
Bull. Soc. Pathol. exot., 1974, 278-285.

- EMERY (M.E.), WOOD (H.G.), HEASTED RALL (D.J.), PERRINE (M.E.).-
Fetal haemoglobin production and the sickle gene in the oases of
Eastern Saudi Arabia.
Brit. J. Haematol, 1970, 40, (3): 415-429.
- FERRI (R.).-
Contribution à l'étude des thalassémies. A propos de 8 cas.
Thèse ; Méd: Toulouse : 1970; n°106.
- FESTIS (J.).-
Guide des travaux pratiques d'histologie, d'hématologie, de phy-
siologie.
Paris, centre document. univer. 3, 27-41.
- FREYER, CARAIENS (R.), MASSONAT .-
Les critères de diagnostic des formes mineures de thalassémies.
Rapport au 5ème Congrès inter. transfusion sanguine, Paris, Sept.
1954.
- GA (J.).-
Position actuelle du problème des hémoglobines anormales .
Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1971, 11 (1): 27-31.
- GENET (H.), THOMAS (J.), REVEL (H.) et all.
Thalasso-drépanocytose, classification, diagnostic différentiel
et considérations génétiques (à propos d'un sujet de 20 ans ori-
ginaire de Haute-Volta).
Marseille Méd., 1968, 150, 701-703.
- HEMT (R.A.).-
Laboratory diagnosis of haemoglobinopathies.
Jan., 1973, 224, (9): 1276-1280.
- HEMT (R.), MCCOY-PENN (H.) et all.
Advanced Laboratory methods of haemoglobinopathy detection 3^o ed.
U.S. depart. af. Health, Education and Welfare, 1976.
- PIRA (G.).-
Cours de Biochimie des globules rouges
Paris, 1980, chap.5; 17-25
- PIRA (G.) et DEYFUS (J.C.).-
Pathologie moléculaire - tome II.
Paris, Masson et Cie edit. 1974, pp.47-53.
- DEIESI (A.), MARCHETTI (G.), TORCHIO (L.), ARDOINO(L.).-
Un caso di HbC / beta-thalassaemia : Studio di un nucleo familiare.
Riv. Emoterap. Immunatol, 1978, 25, (5-6): 198-206.
- VICK (T.S.), WHEELER(S.A.), KOENIG (H.M.).-
Heterogeneity of fetal haemoglobin in severe alpha-thalassaemia.
Biol. af. the Neonate, 1979, 36, (3-4): 181-187.
- LIAN (L.).-
L'hémoglobine, 1ère édité.
Paris, Presse univers. France, 1980, pp: 134-146.

WEATHERAL (D.J.), CLEGG (J.E.).-

Recent developments in the molecular genetic of human haemoglobin.
Cell, 1979, 16, 467-479.

WEATHERAL (D.J.), CLEGG (J.E.).-

The thalassaemia syndromes, 3rd ed., Oxford, 1979, Blackwell Scientific
publication.

WILLCOX (M.C.).-

Thalassaemia in Northern Liberia.

Asurvey in the Mount Nimia area.

Journ. Med. Genet., 1975, 12 (1): 55-63.

WILLCOX (M.C.), WEATHERAL (D.J.), CLEGG (J.E.).

Homozygous beta-thalassaemia in Liberia.

Journ. Med. Genet., 1975, 12 (2): 165-173.
