

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



FACULTE DE MEDECINE

Exclu
des prêts

Année 1992 - 1993

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PROFILS EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE K WOOLWICH

Présentée et soutenue publiquement le 4 août 1993

Par

TOLO AÏSSATA

(Interne des hôpitaux)

née le 3 août 1962 à Treichville (Abidjan)

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur KEBE MEMEL JEAN-BAPTISTE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur SANGARÉ AMADOU

Assesseurs : Monsieur le Professeur KETEKOU SIE FERDINAND
Monsieur le Professeur Agrégé ANDOH JOSEPH

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTE DE MEDECINE
1992 - 1993**

DOYEN	: DJEDJE	André Théodore
ASSESEURS	: SANGARE	Amadou
	DAGO	Akribi Augustin
	WELFFENS-EKRA	Christiane

I/ PROFESSEURS TITULAIRES

ATTIA	Yao R.	Hépto gastro entérologie
AYE	Hippolyte	Maladies infectieuses
BEDA	Yao B.	Médecine interne
BOHOUSSOU	Kouadio	Gynécologie obstétrique
COULIBALY	Nagbélé	Pneumo-phtisiologie
COULIBALY	Ouezzin A.	Chirurgie cardio-vasculaire
COWPPLI-BONY	Kwassy P.	Anatomie-chirurgie générale
DAGO	Akribi A.	Anatomie pathologie
DJEDJE	André T.	Radiologie
DJIBO	William	Traumatologie-orthopédie
EHOUMAN	Armand	Histologie-cytogénétique
GADEGBEKU	Anani S.	Stomatologie
GUESSENND	Kouadio G.	Médecine soc. et santé publ.
KADIO	Auguste	Maladies infectieuses
KEBE	Memel J.B	Anatomie-urologie
KONE	Nouhou	Gynécologie obstétrique
N'GUESSAN	Konan G.	Anatomie-urologie
ODEHOURI	Koudou P	Maladies infectueuses
ODI	Assamoi M.	Cardiologie
ROUX	Constant	Chirurgie infantile
SANGARE	Amadou	Hématologie
SANGARE	Ibrahima S.	Urologie
WAOTA	Coulibaly A.	Traumatologie-orthopédie
YAO-DJE	Christophe	Urologie

II/ PROFESSEUR ASSOCIE

GIORDANO	Christian	NEUROLOGIE
----------	-----------	------------

ABBY	Blaquet C.	Radiologie
ABISSE	Agba	Immunologie-hématologie
ADOH	Adoh	Cardiologie
ADOM	Ahoussi H	Médecine
AGUEHOUNDE	Cosme	Chirurgie infantile
ANDOH	Joseph	Pédiatrie
ANONGBA	Danho S	Gynécologie-obstétrique
AOUSSI	Eba F.B.	Maladies infectieuses
ASSA	Allou	Stomatologie
ASSE	N'dri H.	Traumatologie-orthopédie
BA	Zézé V	Neuro-chirurgie
BAMBA	Mema	O.R.L.
BANA	Abdoulaye	chirurgie orthopédique
BASSIMBIE-DANHO	Jeannette	Immunologie-hématologie
BISSAGNENE	Emmanuel	Maladies infectieuses
BOA	Yapo F.	Neurologie
BOGUI	Pascal	Physiologie
CAMARA	Benoît M.	Hépto-gastro-entérologie
COFFI	Dick S.	Anesthésie-réanimation
DA SILVA-ANONA	Sylvia H.	Chirurgie infantile
DECHAMBENOIT	Gilbert M.	Neurologie
DELAFOSSÉ	Roger C.	Psychiatrie
DIALLO	Amadou D.	Néphrologie
DIE	Kacou H.M.	Pharmacologie clinique
DIOMAND	Mohenou I.	Anatomie pathologie
DJEDJE	Mady A.	Urologie
DJEHA	Djokouehi	Dermatologie
DOSSO-BRETIN	Mireille	Bactériologie-virologie
ECHIMANE	Kouassi A.	Cancérologie
EDOH	Vincent	Bactériologie-virologie
EHOUE	Florent	O.R.L.
EHUA	Somian F.	Chirurgie générale
EKRA	Alain	Cardiologie
FADIGA	Dougoutiki	Pneumo-phtisiologie
FANY	Adama	Ophtalmologie
GNAGNE	Yadou M.	Anatomie
GNIONSAHE	Daze A.	Néphrologie
HONDE	Michel	Anatomie pathologie
HOUENOU-AGBO	Evelyne	Pédiatrie
KAKOU	Guikahué M.	Cardiologie
KANGA	Diékouadio	Pédiatrie
KANGA	Jean-Marie	Dermatologie-vénérologie
KANGA	Miéssan	Chirurgie générale
KASSANYOU	Salami	Anatomie et chirurgie générale
KATA	Kéké J.	Urologie
KEITA	Cheikh	Ophtalmologie
KEITA	Kader	Radiologie
KONE	Drissa	Psychiatrie
KONE	Safede	Ophtalmologie
KONE	Mamourou	Gynécologie-obstétrique
KOUAKOU	N'zué M.	Rhumatologie
KOUAME	Konan J.	Pédiatrie

KOUASSI	Beugré	Neurologie
KOUASSI	Jean-Claude	Chirurgie générale
KOUASSI	Kangah	Chirurgie cardiaque
LAMBIN	Yves	Traumatologie-orthopédie
LOKROU	Lohourignon A.	Endocrinologie
MANLAN	Kassi L.E.	Hépto-gastro-entérologie
MANZAN	Konan	Urologie
MIGNONSIN	David	Anesthésie-réanimation
MOBIOT	Mandou L.	Chirurgie infantile
N'DORI	Raymond F.	Cardiologie
N'DRI	Koffi D.	Anesthésie-réanimation
N'DRI-Yoman	Aya T.	Gastro-entérologie
N'GUESSAN	Henri A.	Chirurgie générale
NAMA-DIARRA	Alimata J.	Médecine soc. et santé publ
NIAMKE	Ezani K.E.	Médecine interne
OUATTARA	Dilai N.	Radiologie-biophysique
OUEGNIN	Georges A.	Urologie
OULAI	Soumahoro M.	Pédiatrie
SEKA	Assi R.	Radiologie
SESS	Essagne D.	Biochimie
SOMBA	Mambo F.	Immunologie
TAGLIANTE-SARACINO	Janine	Santé publique
TEA	Daignekpo N.	Immunologie-hématologie
TIMITE-KONAN	Adjoua M.	Pédiatrie
TOURE	Stanislas A.	Traumatologie-orthopédie
TOURE-COULIBALY	Karidiata	Gynécologie-obstétrique
TOUTOU	Toussaint	Médecine interne
TURQUIN	Traoré H.	Chirurgie générale
VARANGO	Guy G.	Chirurgie générale
WELFFENS-EKRA	Christiane	Gynécologie-obstétrique
YAPI	Achy	Pneumo-phtisiologie
YAPOBI	Yves R.	Anesthésie-réanimation
YOBOUET- YAO	Pauline	Dermatologie

IV/ MAITRES ASSISTANTS - CHEFS DE TRAVAUX

ASSOUMOU	Aka	Parasitologie
DAH	Cyril S.	Physiologie
FAYE-KETTE ACHI	Yaobla H.	Bactériologie-virologie
KPLE	Faget P.	Immunologie-hématologie
MEITE	Mori	Immunologie-hématologie
OUHON	Jean	Parasitologie
SANOGO	Ibrahima	Immunologie-hématologie
YAO	Toutoukpo	Hématologie

V/ MAITRES ASSISTANTS-MONO APPARTENANTS

DOSSO	Yolande	Physiologie-exploration fonctionnelle
N'KO	Marcel	Biochimie

VI/ ASSISTANTS DE FACULTE -

CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX

ADINGRA	Groga B.N.	Médecine interne
ADJOBI	Ello R.	Gynécologie-obstétrique
ADJORLOLO-SANOGO	Adjoua C.	Ophthalmologie
ADJOUA	Rith P.	O.R.L.
AGOH	Serge A.	Chirurgie
AHNOUX	Ahnsanou A.	Chirurgie
AKA	BOUSSOU R.	Dermatologie
AKA	Gblanh K.	Stomatologie
AKA	Kroo F. P.	Pédiatrie
AKANI	Ayé F.	Neurologie
AKE	Evelyne L.	Cardiologie pédiatrique
AMANI	N'goran	Psychiatrie
AMON	Tanoh F.	Pédiatrie
AMONKOU	Akpo A.	Anesthésie-réanimation
ANOMA	Ano M.	Gynécologie-obstétrique
ASSI	Amonchyepo A.B.	Neurologie
ATTIA	Kofi A.	Hépto-gastro-entérologie
BAKASSA	Traoré	Chirurgie cardiovasculaire
BAMBA	Inza	Chirurgie
BANKOLE-SANNI	Roumanatou	Chirurgie pédiatrique
BENIE	Tha M.	Gynécologie-obsétrique
BINLIN-DADIE	Ayakan R.H.	Anesthésie-réanimation
BOGUIFO	Joseph E.D.	O.R.L.
BONI	Ehouman S.A.	Gynécologie-obsétrique
BONNY	Jean S.	Médecine du travail
BROUH	Yapo	Anesthésie réanimation
CASANELLI	D'istria J.M.	Chirurgie digestive
COULIBALY	Adama	Urgences chirurgicales
COULIBALY	Gaoussou	Pneumo-phtisiologie
COULIBALY	Makann	Maladies infectieuses
COULIBALY-CAMARA	Ramata	Pédiatrie
CREZOIT	Greberet E.	Stomatologie
DANGUY-AKA	Vangah E.	Pneumo-phtisiologie
DICK	KOBINAN R.	Chirurgie générale
DIOMANDE	Abdoulaye	Stomatologie
DJANHAN	Yao	Gynécologie-obstétrique
DJE	Koffi	Chirurgie
DO REGO	Anicet F.H.	Pédiatrie
DREESSEN	Alice J.	Anesthésie-réanimation
EBOULE-ABOA	Alloua C.	Cardiologie médicale
EHOUNOU	Hyacinthe	Anesthésie-réanimation
EHUA-AMANGOVA	Evelyne S.	Pédiatrie
ELOIFLIN	Banga	Anesthésie-réanimation
ETI	Edmond	Rhumatologie
ETTE-AKRE	Evelyne E.	O.R.L.
FAL	Arame	Chirurgie générale
FERRON-BOGUI	Anne	Cardiologie médicale
GBAZI	Gogoua C.	Radiologie
GBERY	Ildevert P.	Dermatologie-vénérologie
GNEBEI	Oyao R.B.	Gynécologie-obstétrique
GUEDEGBE	Félix S.	Traumatologie-orthopédie

KACOU	Aka R.	Maladies infectieuses
KACOUCHIA	Niaké B.	O.R.L.
KADIO	Richard M.	Chirurgie générale
KADJO	Kouamé	Médecine interne
KELI	Eli	Chirurgie générale et diges
KODJO	Richard	Gynécologie
KOFFI	Eric M.A.S.	Chirurgie générale
KOFFI	Kouakou	Anesthésie-réanimation
KOFFI	Kouamé	Médecine soc. et santé publ
KOFFI	N'GORAN B.	Pneumo-phtisiologie
KOFFI	N'GUESSAN M.	Santé publique
KOFFI	Konan V.	Ophtalmologie
KOKOUA	Alexandre	Anatomie-chirurgie générale
KONAN	Yao L.M.	Chirurgie générale
KONAN-TOURE	Akissi M.L.	Ophtalmologie
KONE	Brahima	Chirurgie orthopédique
KOSSOKO	Hyppolite	Chirurgie réparatrice
KOUAKOU	Firmin	Gynécologie-obstétrique
KOUAKOU	Koffi J.	Urologie
KOUAME	Kouassi R.	Anatomie
KOUAME	Yao J.	Chirurgie
KOUYATE	Salif	Gynecologie-obstétrique
LOUHOUES	Marie-Jeanne	Médecine interne
MALEOMBHO	Jean-Pierre N.	Chirurgie générale
MENSAH	William N.	Cardiologie
N'DHATZ	Ebagnitchi M. M. L.	Pneumo-phtisiologie
N'DRI	Kouadio	Radiologie
N'DRI	N'guessan	Médecine interne
N'GBESSO	Roger D.	Radiologie
N'GOAN	Anne-Marie	Radiologie
N'GOM	AbdoulKarim S.	Pneumo-Phtisiologie
NANDJUI	Manse B.	Rééducation
NIANGUE-BEUGRE	N'drin M.	Pédiatrie
NIOUPIN-BEUGRE	Bouadoua E.A.	Anesthésie-réanimation
OREGA	Marc E.D.	Pédiatrie
OUATTARA	Doignan	Médecine interne
OUEDRAGO-YANGNI	Angaté Y.	Médecine interne
OULD	Beddi M.	Radiologie
PLO	Kouie J.	Pédiatrie
PRINCE	Agbodjan A.	Pédiatrie
QUENUM	Guillaume D.C.	Gynécologie-obstétrique
SISSOKO	Souleymane J.A.	Anesthésie-réanimation
SONAN	Affoundah T.A.	Neurologie
SORO-KONE	Mariam	Pédiatrie
TANAUH	Yves R.	Chirurgie thoracique
TANOH	Amenan H.L.	Gynécologie-obstétrique
TOTO	Amani	Médecine interne
TOURE	Managbe	Pédiatrie
VARLET	Guy G.A.	Chirurgie générale
VILASCO	Brigitte E.	Anesthésie-réanimation
YANGNI-ANGATE	Koffi H.	Chirurgie cardiaque
YAO	Blaise	Urologie
YAPI	Chia P.	Neurologie
YAPO	Patrice	Chirurgie générale
YAPO-KOUASSI	Florence	Cardiologie
YOFFOU-LAMBIN	Liliane	Ophtalmologie

VII/ ASSISTANTS DE FACULTE

CHEFS DE BIOLOGIE DES HOPITAUX

ACHY	Ossey B.	Biophysique-radiologie
ADO-ADO-MENSAH	Marie I.	Histologie
AKOUA-KOFFI	Gnankou	Bactériologie
AMBOFO-PLANCHE	Yanda C.	Hématologie
CISSE-CAMARA	Massara	Biochimie
D'HORPOCK	Ahoua	Anatomie pathologie
DAUBREY-POTÉY	Marie-Thérèse	Pharmacologie
DJESSOU	Sosse P.	Biochimie
ETTE-DIENG	Elisabeth	Anatomie pathologie
GOTTA	Sery F.	Anatomie
KACOU	Adèle	Bactériologie
KONE	Moumini	Hématologie
KOUTOUAN-KODJOED	Annick	Biophysique
OUATTARA	Souhaliho	Physiologie
SAKHO	Sidi S.	Histologie-embryologie
SEGBENA	Akuete K.	Hématologie
SEKA	Seka J.	Immunologie-hématologie
SYLLA-KOKO	Fatoumata D	Bactériologie-virologie
TRE-YAVO	Mireille	Histologie-embryologie
TUO	Nalourgo	Physiologie
USHER-MALEOMBHO	Mélanie	Anatomie pathologie
YAPO-ETTE	Hélène A.	Médecine légale
YAVO	Jean-Claude	Pharmacologie

VIII/ CHARGES DE COURS

BOGUI	Vincent	Physique
KOFFI	Philippe	Chimie

DEDICACES

Je dédie cette thèse à...

A MON PERE

Tu t'es sacrifié pour l'éducation de tes enfants.
Tu as toujours été là quand nous avons eu besoin de toi.
Tu nous a inculqué l'amour du travail bien fait.
Papa, que te dire d'autres, sinon que le Tout-Puissant t'accorde une longue vie
afin que tu puisses bénéficier des fruits de ton dur labeur.

A MA MERE.

Tu n'es pas seulement une mère pour moi.
Tu es ma conseillère, ma confidente, mon amie, tu es tout pour moi maman
chérie.
Puisses tu trouver dans ce travail, le fruit des durs moments que nous avons
vécus.
Qu'Allah te protège.

A MES MAMANS.

Nous avons eu la chance de vous avoir à nos côtés depuis toujours.
Infini gratitude.

A MES FRERES ET SŒURS.

"L'union fait la force". Restons unis.
Qu'Allah guide vos pas dans la lumière des connaissances.
Affectueusement.

A MON FIANCÉ DIEBKILE ABOUBACAR.

Que nos vœux se concrétisent.

Merci pour le soutien moral que tu m'as apporté tout le long de ce travail.

A MA FILLE KADY NANCY DIEBKILE

Tu es notre fierté.

Lorsque tu seras en mesure de lire cette thèse, nous souhaiterions que tu saches que ce travail nous l'avons réalisé pour toi tout particulièrement.

Nous t'aimons très fort.

A MON ONCLE "IN MÉMORIUM" TOLO ANTANDOU.

Nous aurions aimé que tu sois là à nos côtés ce jour pour apprécier ce travail.

Mais hélas, le Tout-Puissant en a décidé autrement.

Repose en paix !

A AWA ET NASSATA TOLO

Avec toute notre sympathie et infinie gratitude.

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES

Que ce travail puisse être pour vous le gage de notre reconnaissance.

A MES ONCLES PEBELOU ET DIDOM ET LEURS FAMILLES

Recevez ce modeste travail qui est aussi le votre.

Merci pour tout.

A MES TANTES YASSOM ET DENI ET LEURS FAMILLES.

Soyez rassurées chères tantes de notre profond attachement et de notre reconnaissance toujours renouvelée.

A MES AMIES D'ENFANCE : ADAMA ET RAMATOU.

Certes nos chemins se sont séparés, mais nos souvenirs d'enfance restent profondément enracinés en nous.

Recevez ce travail en souvenir du bon vieux temps.

A LA FAMILLE DIEBKILE

A N'NA DJENEBA

A CADY et SEYDOU

Vous représentez pour nous une seconde famille.

Puisse ce travail faire auprès de vous le rappel de notre sympathie et de notre affection toujours renouvelées.

A MONSIEUR ET MADAME DIALLO

Vives remerciements, sympathie sans cesse croissante.

A LA FAMILLE BARRY

La vie nous réserve quelques fois de pénibles épreuves. Du courage !
Vous avez toute notre sympathie.

A LA FAMILLE SANOU

Infini gratitude.

A MONSIEUR ET MADAME ABOA.

Fasse le Tout-Puissant que nos rapports se consolident davantage.
Sentiments fraternels et affectueux.

A MADAME NIACADIE ANNE MARIE.

Reçois ce travail en guise de notre amitié.

A MADAME ASSOUMAN JEANNE

Merci ma "tantie" pour tout ce que tu as fait pour nous.

A LA FAMILLE GUINDO

Reconnaissance éternelle...

A LA FAMILLE DJIGUIBA

Vous avez toute notre sympathie.

A	GUIE YERET PRIVAT	SANGARE ABDOULAYE
	BROU KOUAME SIMONE	BEKOUIN ADELE
	YAPO ANTOINETTE	NEBIE LUCIE
	TOURE FATOUMATA	SIRANSI LILIANE

En souvenir de nos études médicales.
Tous nos vœux vous accompagnent.

AU PROFESSEUR ECHIMANE ET À SES COLLABORATEURS.

Vous avez fait preuve d'une grande compréhension en notre égard au cours de la rédaction de ce travail.

Puisse ce travail être auprès de vous le témoignage de notre indéfectible attachement.

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DU CHU DE COCODY

Ce travail est aussi le vôtre, merci de votre précieuse collaboration.

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DU CHU DE YOPOUGON.

Recevez ce travail en guise de notre collaboration future.

A TOUT LE PERSONNEL DE DPC (DATA PROCESSING CENTER)

Tous nos remerciements.

A TOUTE LA PROMOTION ETTE MARCEL DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ABIDJAN (1987).

Ne baissez jamais les bras.

A TOUS MES AMI(ES) INTERNES DES HOPITAUX.

Fasse le Tout-Puissant que nous voyions un jour le bout du tunnel.

A TOUTES MES CONNAISSANCES

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **KEBE MEMEL JEAN BAPTISTE.**

- Chef de service d'Anatomie-chirurgie de la Faculté de médecine d'Abidjan.
- Chef de service de la clinique chirurgicale I au CHU de Treichville.
- Commandeur de l'Ordre National de Côte d'Ivoire.
- Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Commandeur de l'Ordre de l'Education Nationale de Côte d'Ivoire.
- Chevalier de l'Ordre National du Mérite Français.
- Commandeur des Palmes académiques
- Lauréat de la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille (Prix FRANCINE GARNIER).
- Prix de la Revue du Praticien.

Nous avons eu le privilège de vous approcher lors de notre stage de 3^e et de 4^e année de médecine.

Nous avons été fascinée par votre rigueur au travail et par la qualité de vos enseignements.

Vous êtes et restez un guide pour notre carrière médicale, un modèle pour tout jeune médecin.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir présider cette thèse. C'est encore là la preuve de votre disponibilité.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANGARE AMADOU.

- Chef de service d'hématologie du CHU de Yopougon.
- Professeur titulaire d'hématologie.
- Premier assesseur du Doyen de la Faculté de Médecine d'Abidjan.
- Président de la société de Biologie clinique.

Nous avons été conquise par les caractéristiques pédagogiques de l'homme de science que vous êtes.

Votre simplicité, votre humilité, alliées à votre disponibilité font de vous un maître dont on a envie d'être l'élève.

Vous nous avez cher professeur inculqué le "virus" de l'hématologie et nous avons toujours été sensible à l'intérêt que vous porté à notre formation.

Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre respectueuse considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR KETEKOU SIE FERDINAND.

- Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Chevalier des Palmes académiques
- Prix scientifique Georges Kassi de la Fondation Nestlé pour la recherche en nutrition.
- Professeur titulaire de Biochimie.

Vous avez spontanément accepté de siéger dans le jury de cette thèse; ceci nous va droit au cœur.

Plus qu'un maître, vous êtes un véritable père pour vos élèves, n'hésitant pas à leur prodiguer de précieux conseils et à les guider.

Qu'il nous soit permis ici, de vous témoigner notre profonde reconnaissance et notre sincère attachement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ANDOH JOSEPH.

- Professeur agrégé de Pédiatrie
- Trésorier adjoint de la Société Ivoirienne de Pédiatrie
- Membre de la Société Africaine de Pédiatrie
- Membre de la Société Internationale de Pédiatrie
- Président de l'IBFANCI
- Chef du service de Pédiatrie du CHU de Treichville.

Notre passage dans votre service en tant que stagiaire interné nous a laissé de très bons souvenirs quant à la valeur intrinsèque de l'enseignant que vous êtes.

Votre rigueur et votre ardeur au travail suscitent l'admiration de vos élèves.

Veillez croire cher professeur en l'expression de nos distingués sentiments.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	Page 5
CHAPITRE I : GENERALITES	P.7
I - 1 Les hémoglobines humaines normales	P.8
I - 1-1 La structure de l'hémoglobine	P.10
I - 1-2 La biosynthèse de l'hémoglobine	P.16
I - 1-3 Physiologie de l'hémoglobine	P.27
I - 2 Les anomalies de l'hémoglobine	P.33
I - 2-1 Mécanisme génétique des anomalies de structure..	P.34
I - 2-2 L'hémoglobine K Woolwich	P.36
CHAPITRE II : METHODES D'ETUDE	P.38
II - 1 L'électrophorèse de l'hémoglobine	P.39
II - 2 L'isofocalisation	P.49
II - 3 L'hémogramme	P.50
II - 4 L'enquête familiale	P.50
CHAPITRE III : RESULTATS	P.51
III - 1 Profil épidémiologique de l'hémoglobine	
K Woolwich	P.52
III - 1-1 Prévalence de l'hémoglobine K Woolwich	P.52
III - 1-2 Etude des paramètres épidémiologiques	
de l'hémoglobine K Woolwich.....	P.52

III - 2 Profil clinique de l'hémoglobine K WoolwichP.64
 III - 2-1 Les circonstances de découverteP.64
 III - 2-2 Les signes cliniquesP. 65

III - 3 Profil hématologique de l'hémoglobine
K WoolwichP.67
 III - 3-1 Paramètres érythrocytairesP.67
 III - 3-2 Paramètres électrophorétiquesP.70

CHAPITRE IV : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONSP.76

IV - 1 Profil épidémiologique.....P.78
IV - 2 Profil clinique P.83
IV - 3 Profil hématologique P. 86

CONCLUSION P.90

BIBLIOGRAPHIE P.94

ABBREVIATIONS

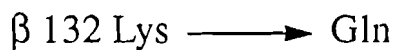
- Hb	=	hémoglobine
- ε	=	epsilon
- α	=	alpha
- β	=	Bêta
- γ	=	gamma
- δ	=	delta
- DPG	=	acide diphosphoglycérique
- O ₂	=	oxygène
- CO ₂	=	gaz carbonique
- DNA	=	acide désoxyribonucléique.
- RNA	=	acide ribonucléique
- AUG	=	adenine - uracile - guanine
- IF	=	facteur d'initiation
- EF	=	facteur d'élongation
- UAC	=	uracile - Adenine - Cytosine
- EDTA	=	Ethylène Diamine Tétracétique Acide
- KCN	=	Cyanure de potassium
- Hte	=	hématocrite
- VGM	=	Volume Globulaire Moyen
- CCMH	=	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
- TCMH	=	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
- GR	=	Globule rouge

- Fl = femtolitre
- A.A = acide aminé
- RF = Releasing factor
- KW = K Woolwich
- Thal = thalassémie
- Coll = Collaborateurs.
- CHU = Centre Hospitalier Universitaire
- GTP = Guanosine triphosphate

INTRODUCTION

- L'hémoglobine K WOOLWICH est une anomalie qualitative de l'hémoglobine.

- Elle se caractérise par une mutation ponctuelle au niveau de la chaîne Bêta de l'hémoglobine. Le 132ème acide aminé de cette chaîne qui est normalement la lysine, est remplacé par la glutamine, ce qui donne la formule :



- Cette hémoglobine a été découverte pour la première fois par O'GORMANN et collaborateurs en Jamaïque chez un sujet de race noire. Elle a été appelée K Woolwich, parce que Woolwich est une banlieue de Londres où se trouve l'académie militaire de la marine royale britannique. La Jamaïque où on a découvert cette hémoglobine pour la première fois fut une colonie britannique.

En 1969, CABANNES et collaborateurs mettent en évidence l'hémoglobine K WOOLWICH en Côte d'Ivoire chez des sujets appartenant à l'Ethnie Akan, en particulier les Attié et des travaux plus récents ont permis de considérer cette hémoglobine comme marqueur génétique de cette population.

- L'identification au laboratoire se fait grâce aux électrophorèses à PH alcalin et acide, et à l'isofocalisation.

- Cette hémoglobine revêt une importance considérable sur le plan épidémiologique et anthropologique.

- Et notre thèse se fixe pour objectif d'étudier le profil épidémiologique clinique et hématologique de l'hémoglobine K WOOLWICH, qui est encore appelée "Hémoglobine rare" ou "peu courante" d'où l'intérêt de la détermination de sa prévalence dans la population.

CHAPITRE I : GENERALITES

I - 1 LES HEMOGLOBINES HUMAINES NORMALES

L'hémoglobine est une chromoprotéine de 64.500 Daltons constituée :

- d'un groupement prosthétique : l'hème
- et d'une protéine : la globine

Elle joue un rôle capital dans la respiration tissulaire. L'hémoglobine est l'une des protéines les mieux connues de nos jours.

La découverte en 1949 par PAULING d'une hémoglobine électrophorétiquement anormale (HBS) a servi de base à l'étude de la structure des hémoglobines normales et anormales.

L'étude de cette structure a bénéficié de techniques physicochimiques de plus en plus perfectionnées :

- obtention à l'état pur
- isolement de constituants de la molécule d'hémoglobine et fractionnement des peptides par hydrolyse enzymatique
- enfin, détermination de la séquence des acides aminés de la globine.

Ces différentes techniques ont permis de déterminer avec précision la séquence des acides aminés des chaînes de globines normales et pathologiques.

Les études de WATSON et CRICK d'une part, celle de JACOB et MONOD, d'autre part ont permis d'élucider le mécanisme de synthèse des chaînes de globine.

Le mécanisme de la biosynthèse de l'hème a été connu depuis 1946 grâce aux travaux de SHEMIN et RITTENBERG.

L'Etude de l'hémoglobine présente trois intérêts :

- 1 - L'hémoglobine joue un rôle physiologique important qui est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et du gaz carbonique des tissus aux poumons. L'hémoglobine par ce transport assure deux fonctions essentielles de l'organisme :
 - la respiration cellulaire
 - le maintien de l'équilibre acide-base.
- 2 - L'existence d'anomalies qualitatives ou quantitatives de l'hémoglobine explique l'importance de cette molécule en pathologie.
- 3 - Enfin cette étude a une application en anthropologie dans l'étude des populations. Elle est à la base de l'hématologie géographique. En effet, l'hémoglobine est un marqueur de certaines populations.

I - 1.1 LA STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE

I - 1.1.1 L'Ontogénèse des chaînes de globine

Au cours de la vie intra-utérine, dès la fécondation de l'oeuf, commence la synthèse des chaînes ϵ (epsilon). Cette synthèse diminue rapidement pour se terminer au 3ème mois de la vie intra-utérine.

La synthèse des chaînes α débute au 2ème mois, atteint son maximum au 3ème mois et continue toute la vie.

La synthèse des chaînes γ débute au 2ème mois, devient maximum au 3ème mois et va décroître progressivement à partir du terme de la grossesse pour disparaître vers l'âge de 6 mois.

La synthèse des chaînes β débute au 2ème mois, va augmenter progressivement atteindre son maximum vers le 6ème mois de la vie intra-utérine, et continuer toute la vie.

On aura donc 3 types d'hémoglobine durant la vie intra-utérine :

- l'HB GOWER = $2\alpha + 2\epsilon$.

Précisons qu'il existe 2 types d'HB GOWER :

* l'HB GOWER I qui se compose d'une tétrade de chaîne ϵ (ϵ_4), la plus précoce,

* l'HB GOWER II, apparaît plus tardivement.

- l'HB F = $2\alpha + 2\gamma$

- l'HB A = $2\alpha + 2\beta$

La dernière hémoglobine physiologique à être synthétisée est l'HB A2. Sa synthèse commence vers le 8ème mois de gestation pour avoir un taux voisin de 0,5 % à la naissance, et atteindre un taux définitif d'environ 2,5 % après 6 mois.

A la naissance, vers le 6ème mois, on aura :

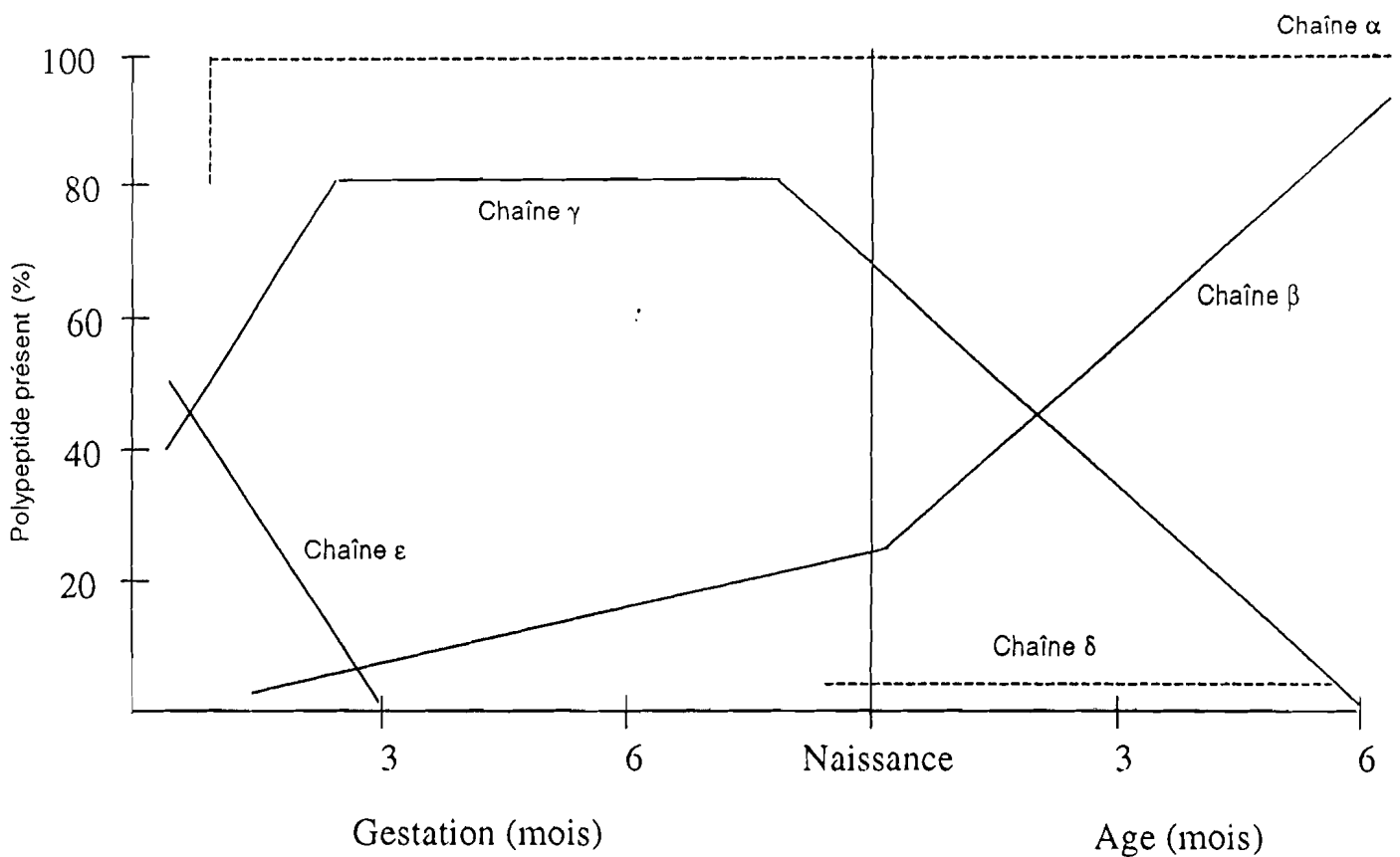
$$- \text{l'HB A} = 2\alpha + 2\beta = 98 \%$$

$$- \text{l'HB A2} = 2\alpha + 2\delta = 2-3 \%$$

$$- \text{l'HB F} = 2\alpha + 2\gamma < \text{ou égal } 1 \%$$

Les chaînes γ caractérisent l'HB de la vie intra-utérine.

Les chaînes α caractérisent l'hémoglobine de la vie après la naissance.



E;R; HUEHNS, N. DANCE, S. HECHT; A.G. MOTULSKY, COLD SPRING HARBOR SYMP. QUANT., BID. 29,327 (1964).

Figure 1 : Développement des chaînes de l'hémoglobine humaine.

I - 1.1.2 La Structure proprement dite

On distingue :

- une structure primaire
- une structure secondaire
- une structure tertiaire
- une structure quaternaire

La Structure Primaire

Cette structure comporte 4 sous-unités, constituant un tétramère. Chaque sous unité est appelé monomère qui est lui-même formé de 2 parties :

- une partie protéique ou globine
- une partie non protéique ou hème.

* structure de l'hème

L'hème est identique dans les 4 sous unités et formé d'un noyau protoporphyrine et d'un atome de fer à l'état divalent.

- Le noyau protoporphyrine qui est un cycle tétrapyrrolique a en position :

- . 1,3,5,8 : un groupement méthyle (CH₃)
- . 2,4 : un groupement vinyle (CH = CH₂)
- . 6,7 : un groupement propanoïque (CH₂ - CH₂ - COOH)

- L'atome de fer : le fer existe à l'état ferreux (Fe⁺⁺) et on note 6 valences de coordination :

. 4 liaisons vont lier le fer aux 4 atomes d'azote du noyau pyrrole.

. 1 liaison lie le fer à une histidine dite proximale de la chaîne de globine. Cette histidine occupe la position 87 sur la chaîne α et la position 92 sur la chaîne β .

. 1 liaison lie le fer à une histidine dite distale par l'intermédiaire d'une molécule d'O₂. Cette histidine occupe la position 58 sur la chaîne α et la position 63 sur la chaîne β .

* La Globine

Les 4 molécules de globines se ressemblent deux à deux.

Il existe 2 chaînes α de 141 AA et 2 chaînes non α de 146 AA.

Les chaînes non α peuvent être β , γ ou δ

Lorsqu'on a 2 α + 2 β , ceci donne l'HB A

2 α + 2 γ	“	l'HB F
2 α + 2 δ	“	l'HB A2

La séquence des AA de toutes ces chaînes est bien connue de nos jours, sauf pour les HB embryonnaires.

La Structure Secondaire

La chaîne polypeptidique est formée de 8 segments hélicoïdaux numérotés de A à H en allant de l'extrémité N à C. L'extrémité N terminale ou extrémité amino-terminale comporte un groupement aminé libre.

L'extrémité C terminale ou carboxy-terminale comporte un groupement carboxylé libre. Ces segments sont séparés par des segments rectilignes.

Les deux segments non hélicoïdaux, initiaux et terminaux sont respectivement appelés NA et HC.

Pour désigner un acide aminé, on peut soit lui donner un numéro à partir de l'extrémité N terminale, soit une lettre, celle de l'hélice et un numéro, le rang de l'hélice.

Cette méthode est meilleure car elle permet de mieux voir les homologues dans la chaîne.

Structure Tertiaire

La composition en AA de la poche de l'hème est très fixe et semblable dans toutes les HB, même animales. Le fer se fixe sur l'histidine proximale F8 et sur l'histidine distale E7.

Structure du tétramère ou structure quaternaire

Les quatre chaînes de globine s'associent pour former un ensemble sphérique. Les deux chaînes identiques sont disposées symétriquement, l'extrémité NH₂ de l'une proche de l'extrémité COOH de l'autre et inversement. Les deux autres chaînes sont disposées de même, mais dans un autre plan et décalées d'un quart de cercle par rapport aux premières. Les quatre poches de l'hème sont situées à la surface de la molécule.

* Les zones de contact entre les 2 chaînes

Les contacts entre α_1 et β_1 ou α_2 et β_2 se font par 34 AA. Les contacts sont très serrés ; il s'ensuit que c'est une zone rigide permettant peu de jeu.

Cela explique que lorsqu'on dissocie la molécule, on obtienne uniquement des dimères $\alpha_1 \beta_1$ et $\alpha_2 \beta_2$ et qu'au moment des mouvements de l'O₂, les rapports α_1 - β_1 et α_2 - β_2 ne soient pas modifiés.

Les contacts entre $\alpha_1 \beta_2$ ou $\alpha_2 \beta_1$ se font par 19 AA seulement. C'est donc une zone moins rigide permettant les glissements des chaînes l'une par rapport à l'autre, au moment des mouvements de l'O₂.

* La poche du 2,3 - DPG

Le long de l'axe de la molécule, il y a une cavité interne profonde de 50 Angström ; C'est la zone de fixation de l'acide 2,3 - diphospho-glycérique (2,3 - DPG). Chaque molécule d'HB peut fixer une seule molécule de 2,3 - DPG ; le 2,3 - DPG ne se fixe pas sur les chaînes α mais uniquement sur les chaînes β qu'il réunit : l'histidine β 143 (H21) d'une chaîne et extrémité N terminale (l'AA 146 de l'autre chaîne).

* Modifications de la structure quaternaire pendant les mouvements de l'O₂

Elles sont complexes et difficiles à expliquer car elles se font dans l'espace. Au moment de l'oxygénation, il y a rupture de ponts salins entre les chaînes adjacentes et glissement du dimère $\alpha_1 \beta_1$ par rapport au dimère $\alpha_2 \beta_2$ (zone de contacts lâches). >

Ceci entraîne une diminution de la cavité centrale, la distance entre les AA 143 et 146 des deux chaînes diminue, elle n'est plus compatible avec le 2-3 DPG qui sort..

Au cours de l'oxygénation, la première molécule d'O₂ se fixe très lentement sur l'hème, puis la 2ème et la 3ème de plus en plus et la 4ème des centaines de fois plus vite que la 1ère. C'est l'interaction hème-hème. Autrement dit, la fixation de la 1ère molécule d'O₂ entraîne une augmentation de l'affinité des autres hèmes pour l'O₂, donc une accélération de la réaction.

I - 1.2 BIOSYNTHESE DE L'HEMOGLOBINE

I - 1.2.1 Aspect chimique de la biosynthèse de l'hémoglobine

I - 1.2.1.1 Biosynthèse de l'hème.

L'hème est formé par l'union d'un atome de fer à l'état ferreux (divalent) et d'une porphyrine, la protoporphyrine. Son poids moléculaire est voisin de 600.

* Formation du noyau pyrrole

- Condensation du glycolle avec l'acide succinique

L'acide succinique est un diacide saturé à quatre carbones. Il est sous forme de succinyl-coenzyme A et provient du cycle de KREBS.

La condensation du glycolle avec l'acide succinique donne l'acide alpha-amino bêta-cétoadipique sous la catalyse d'une enzyme : la delta ALA synthétase.

L'acide alpha-amino-bêta-cétoadipique est un composé instable qui donne par décarboxylation l'acide delta-amino levulinique ou δ ALA, c'est une molécule à 5 carbones.

La présence de Vitamine B6 est indispensable ce qui explique l'action de celle-ci dans certaines anémies ou la biosynthèse de l'hème est ralentie.

Cette vitamine intervient comme coenzyme de la décarboxylase sous ses deux formes actives :

- le phosphate de pyridoxal
- le phosphate de pyridoxamine

Cette étape est un temps capital car il constitue le facteur limitant de toute la biosynthèse de l'hème.

- Condensation de deux molécules d'ALA pour former le porphobilinogène (PBG)

Une enzyme, l'ALA déshydrase, catalyse cette condensation qui donne naissance à un noyau pyrrole qui comprend deux chaînes latérales :

- l'une constitue le groupement acétyle ;
- l'autre le groupement propanoïque.

* Formation d'une molécule tétrapyrrolique

- Condensation de 4 molécules de PBG pour donner l'uroporphyrinogène I ceci se fait sous la catalyse d'une PBG désaminase. Cette uroporphyrinogène I est transformée en uroporphyrinogène III grâce à une isomérase.

Il s'agit d'un noyau tétrapyrrolique qui porte :

- des groupements acétyles en 1,3,5,8 ;
- des groupements propanoïques en position 2,4,6 et 7.

- Les 4 radiaux acétyles subissent une décarboxylation qui transforme l'uroporphyrinogène III en coproporphyrinogène III qui porte :

- .4 radiaux méthyles en 1,3,5,8 ;
- .4 radiaux propanoïques en 2,4,6,7.

- Le coproporphyrinogène III va donner le protoporphyrinogène IX par décarboxylation et déshydrogénation.

- Enfin le protoporphyrinogène IX donne la protoporphyrine IX sous l'action de la protoporphyrinogène oxydase. C'est une molécule plane riche en doubles liaisons conjuguées.

Le noyau protoporphyrine est constitué de la manière suivante :

- . quatre groupements méthyles en 1,3, 5 et 8 ;
- . deux groupements vinyles en 2 et 4 ;
- . deux groupements propanoïques en 6 et 7.

* Insertion du fer

Celui-ci se fait dans la mitochondrie sous l'influence d'une enzyme la férrochélatase ou hème- synthétase.

Au total

L'hème est constitué d'un noyau tétrapyrrolique la protoporphyrine et d'un atome de fer à l'état ferreux (divalent)

Les porphyries constituent une anomalie héréditaire de la synthèse de l'hème.

I - 1.2.1.2 Biosynthèse de la globine

* Les étapes de la biosynthèse de la globine

La synthèse de la globine obéit aux lois générales de la synthèse des protéines.

Deux processus successifs sont à distinguer :

. la transcription ;

. et la traduction.

- La transcription

L'information génétique contenue dans les molécules de DNA au sein du noyau est transcrite, grâce à l'intervention de la transcriptase en RNA messenger.

Il y aura formation d'un mRNA immature dans un premier temps et qui deviendra mature ensuite.

Le RNA synthétisé est formé d'une seule chaîne hélicoïdale portant sur ses boucles 3 bases non appariées ou codons.

Dans le cytoplasme, au niveau des ribosomes, le RNA messenger va commander l'incorporation des amino-acides dans un ordre déterminé, permettant ainsi la synthèse d'une protéine spécifique. C'est la traduction.

- La Traduction

Elle nécessite au préalable :

- . une activation de l'acide-amino
- . puis le transfert de l'acide-amino activé sur une molécule de t-RNA avec formation d'acide-amino-t-RNA.

Ces deux réactions sont catalysées pour un acide-amino déterminé, par une seule et même enzyme, l'acide-amino-t-RNA synthétase ou enzyme d'activation.

Après l'activation des acides-amino sous forme d'acide-amino-t-RNA, commence la traduction proprement dite qui comporte essentiellement trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison de la chaîne polypeptidique.

. L'initiation .

Après que le mRNA se soit fixé sur les ribosomes du cytoplasme constituant des polysomes, la synthèse des protéines commence par la mise en place de N-formyl méthionine codée par les codons A.U.G

On obtient le N-formyl méthionyl-t-RNA sous la catalyse d'une transformylase.

Il est à noter que le t-RNA comporte un triplet ou anticodon complémentaire du codon du mRNA.

Nous aboutissons grâce aux facteurs d'initiation IF1, IF2, IF3 et au G.T.P. à un complexe d'initiation qui comporte le mRNA fixé à la fraction 30 s du ribosome avec les facteurs d'initiation et le N-formyl méthionyl t-RNA.

On obtient après fixation de la sous unité 50 s du ribosome, le ribosome 70 s fonctionnel.

Cette fixation de la sous unité 50 s s'accompagne de la libération des facteurs d'initiation ainsi que l'hydrolyse du G.T.P.

. L'élongation

Le processus d'élongation comporte trois étapes:

+ fixation de l' aminoacyl-t-RNA : l' amino-acyl-RNA qui va apporter l' amino-acide no2 de la chaîne peptidique vient se fixer sur le site A du ribosome. Il est sélectionné grâce à son anticodon s' appariant au codon correspondant sur le mRNA.

Cette fixation nécessite la présence de GTP ainsi que d' une protéine cytoplasmique spécifique, le facteur d' élongation EF. T (élongation factor T).

+ formation de liaison peptidique

Le N-formyl méthionyl-t-RNA et l' amino-acyl-t-RNA se trouvent respectivement sur les sites P et .A, la première liaison peptidique se forme par attaque nucléophile du groupe aminé de l' amino-acyl-t-RNA sur le groupe carboxyl estérifié du N-formyl méthionine-t-RNA.

Cette réaction est catalysée par une peptidyl transférase, enzyme localisée au niveau de la sous-unité 50 S et aboutit à la formation d' un dipeptidyl-t-RNA situé au niveau du site A. Le t-RNA déchargé de la N-formyl méthionine reste sur le site P.

+ Le groupe aminé de l' amino-acyl-t-RNA nouvellement fixé sur le site A déplace le peptide du peptidyl-t-RNA situé sur le site P et il se forme une nouvelle liaison peptidique.

. La translocation

Après formation de la liaison peptidique, le peptidyl-t-RNA est fixé sur le site A. La mise en place de l' amino-acide suivant ne pourra se faire qu' après passage de ce peptidyl-t-RNA sur le site P. C' est le processus de translocation nécessitant un facteur protéique EF-G ("élongation factor G") et du G.T.P.

Une fois la translocation réalisée, le site A est libéré et le codon suivant exposé, ce qui permet la mise en place du nouvel amino-acyl-t-RNA.

. La terminaison

Lorsque la lecture du message correspondant à la synthèse d'une chaîne peptidique est terminée, il faut qu'intervienne un signal d'arrêt de synthèse.

Ce signal est constitué par un codon particulier, appelé codon "non sens" car il n'existe aucun anticodon susceptible de s'apparier avec lui. Il s'agit des codons U.A.A. lorsqu'il s'agit des chaînes alpha et UAC lorsqu'il s'agit des chaînes Bêta.

La terminaison fait également intervenir des facteurs protéiques, les facteurs de libération (RF ou "releasing factor"), RF1, RF2 et RF3.

Après fixation du facteur de libération sur le ribosome, le polypeptidyl-t-RNA passe du site A sur le site P, puis la liaison ester reliant l'extrémité C-terminal de la chaîne polypeptidique au dernier-t-RNA est hydrolysée. Cette hydrolyse est catalysée par la peptidyl-transférase dont le mode d'action se trouve modifié par la présence du facteur de libération.

Lorsque la chaîne polypeptidique est libérée, le t-RNA quitte le ribosome et celui-ci se dissocie en deux sous-unités, vraisemblablement sous l'influence du facteur d'initiation IF3.

Le mécanisme d'initiation pourra alors reprendre pour la synthèse d'une nouvelle chaîne peptidique.

I - 1.2.1.3 La Synthèse de l'hémoglobine

C'est l'union de l'hème et de la globine. L'hème est situé dans des poches extérieures enfoncées dans la molécule de globine et à égale distance les unes des autres.

I - 1.2.2 Aspect génétique de la biosynthèse de l'hémoglobine

I - 1.2.2.1 Conception classique sur la génétique de la synthèse de la globine.

* Nature des gènes

Les classiques travaux de JACOB et MONOD montrent qu'il existe :

- Des gènes de structure qui commandent la séquence des acides aminés sur la chaîne polypeptidique.
- Des gènes régulateurs qui tiennent sous leur dépendance la quantité de chaînes synthétisées.

Il existe quatre gènes alpha situés sur la paire de chromosome n° 16. Ces gènes n'ont aucune relation avec les gènes non alpha.

Les gènes non alpha sont situés sur les bras courts de la paire de chromosomes 11 dans l'ordre Gamma (γ), Delta (δ), Bêta (β).

* Fonctionnement des gènes

Le gène régulateur est situé à distance du gène de structure. Le premier joue sur le fonctionnement du second par l'intermédiaire d'une protéine qui vient se fixer sur un gène intermédiaire, le gène opérateur qui est contigu du gène de structure.

Cette protéine bloque (repression) ou induit (induction), la synthèse de la globine effectuée par le gène de structure.

Aussi existe-t-il des anomalies :

- Des gènes de structure

* cas de la drépanocytose ou hémoglobinose S β 6GLU \longrightarrow VAL

* cas de l'hémoglobinose C β 13GLU \longrightarrow LYS

- Des gènes de régulation

Ce sont les thalassémies caractérisées par l'inhibition totale (O) ou partielle de la synthèse d'une chaîne de globine.

Les gènes non alpha ont entre eux une étroite relation : toute diminution pathologique de la synthèse d'une chaîne non alpha s'accompagne de l'accroissement de la synthèse des autres chaînes non alpha.

I - 1.2.2.2 Génétique de la synthèse de l'hème

La synthèse de l'hème est sous la dépendance d'enzymes, structures protéiques dont la synthèse est génétiquement déterminée.

Une anomalie héréditaire de la synthèse de l'hème est constituée par les porphyries.

I - 1.2.2.3 Conception actuelle sur la génétique de la synthèse des chaînes de globine

Au cours de ces dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont considérablement accru les connaissances sur la structure et l'organisation des gènes de globine.

L'utilisation d'un groupe particulier d'endonucléases, les enzymes de restriction, clivant le DNA au niveau de séquences spécifiques, a permis l'isolement de fragments de taille déterminée. Sur ces fragments, la présence des gènes a pu être précisée par une hybridation spécifique lorsque l'on disposait de la sonde radio-active correspondante.

Les connaissances que l'on avait, il y a quelques années, du génôme de l'hémoglobine, par la génétique formelle de sujets normaux et de sujets porteurs d'hémoglobinopathies avaient suggéré des hypothèses d'organisation. Aujourd'hui les méthodes d'étude directe des gènes ont conduit à des connaissances très précises. Les expériences d'hybridations cellulaires ont montré que le génôme alpha se trouve sur le chromosome 16. Ces mêmes techniques appliquées au génôme Bêta ont permis de le situer sur la partie distale du bras court du chromosome 11.

- Le Génôme alpha

L'organisation du génôme alpha a été élucidée par les travaux d'ORKIN en 1972 et précisée par ceux de LAUER en 1980.

. Les gènes

L'ensemble des gènes forme un complexe qui se trouve situé sur un fragment de 28.000 bases (28 KB : Kilobases) sur un même brin de DNA donc dans une même direction transcriptionnelle.

Nous distinguons :

a) Deux gènes alpha

- alpha 1

- alpha 2

très proche l'un de l'autre.

Ces gènes sont constitués chacun :

* d'une partie codante ou exons

* d'une partie non codante ou introns.

b) Les gènes z1 et z2

Ils semblent être fonctionnels chez l'embryon.

c) Pseudogènes alpha

Dont la signification n'est pas encore connue.

. Fonction

Les introns et exons sont transcrits en même temps pour donner les m RNA précurseurs.

La transformation en mRNA mature résulte d'un processus nucléaire complexe qui comporte des

étapes de raccourcissement (épissage ou "splicing") au cours desquelles les zones correspondant aux introns subissent une excision enzymatique très précise et des étapes d'élongation par polyadénylation.

Le rôle fonctionnel des introns est encore mal connu.

On a pu montrer récemment que la partie polypeptidique correspondant à l'exon médian fixe l'hème et que la zone de contact alpha Béta1 est au contraire codée par le troisième exon.

- Le génôme Bêta

Tous les gènes du complexe β (Bêta) se trouvent pareillement sur un même brin de DNA dans l'ordre de leur expression au cours du développement. Les gènes s'étendent sur un fragment d'environ 60 KB.

. Les gènes

Les gènes Bêta comme les gènes alpha présentent deux introns (partie non codante). Concernant les exons ou partie codante il existe une forte homologie entre eux à la différence des introns. On distingue :

* gènes adultes : delta (δ)

bêta (β)

* gènes gamma (γ)

* pseudogènes β 1, β 2.

. Fonction

Leur fonctionnement est peu connu, mais on sait qu'ils codent pour les différentes chaînes de globines non alpha.

L'ancienne conception qui voulait qu'il y ait des gènes de structure et des gènes régulateurs est actuellement remise en cause. Nous espérons que l'avenir permettra d'élucider le fonctionnement des gènes.

I - 1.3 PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE

Le rôle essentiel est le transport de l'O₂ et du CO₂, mais il existe d'autres fonctions.

I - 1.3.1 Transport de l'oxygène

L'oxygène est fixé au niveau des poumons et transporté aux tissus. Cette fixation se fait sous l'influence de la pression en O₂. Aux poumons où il y a une forte pression, l'HB fixe l'O₂ et donne l'oxyhémoglobine ; aux tissus où il y a une faible pression l'oxyhémoglobine se dissocie, l'O₂ est libéré et va aux cellules.

L'O₂ se fixe sur le fer de l'hème, c'est une fixation réversible, ce n'est pas une oxydation. Chaque atome de fer fixe une molécule d'O₂, et comme il y a 4 atomes de fer par molécule d'hémoglobine, il y a fixation de 4 molécules d'O₂ ou 8 atomes d'oxygène.

Par ailleurs 1 g d'hémoglobine fixe 1,34 ml d'O₂, donc 100 ml de sang artériel contenant 15 g d'hémoglobine, fixent 20,10 ml.

On constate que quand on augmente la pression en O₂, la fixation d'O₂ croît rapidement puis plus lentement au fur et à mesure que l'on se rapproche de la saturation.

La courbe a une allure sigmoïdale qui traduit graphiquement le fait que au fur et à mesure que l'O₂ se fixe sur l'hémoglobine, l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ croît (coopérativité).

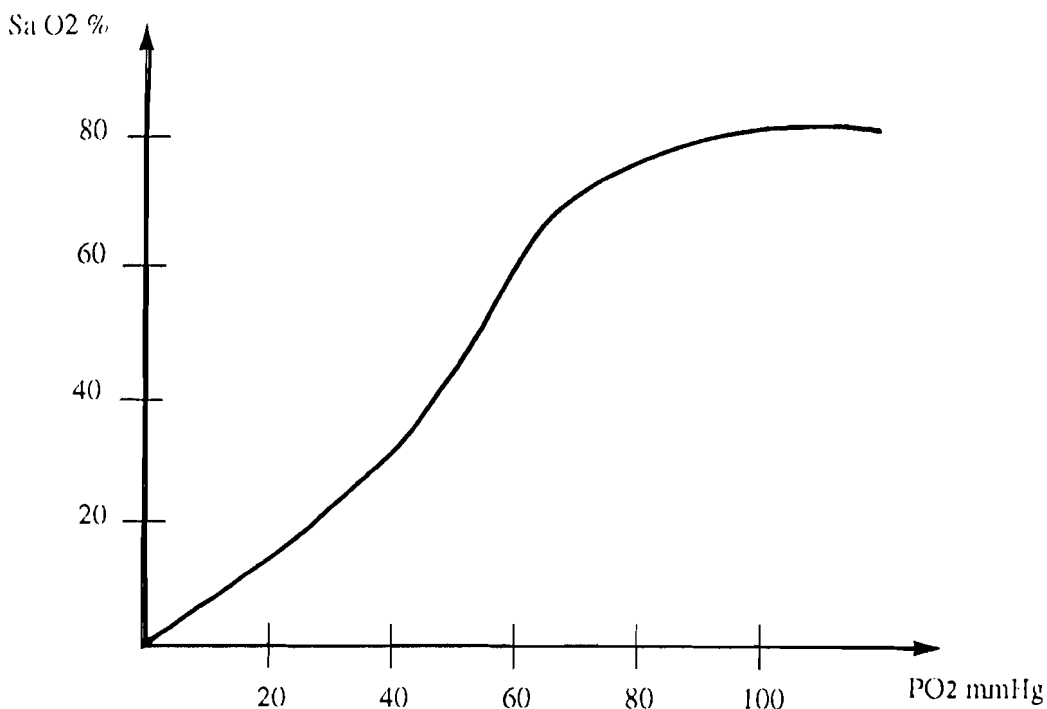


Figure 2 : Courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine.

Certains facteurs influencent la fixation et la dissociation de l'oxygène.
Ce sont :

* la température

Quand la température s'élève, la courbe est déviée vers la droite, d'où, en cas de fièvre, meilleure libération aux tissus.

* L'effet Bohr

En cas d'acidification, ce qui se fait quand la pression partielle en gaz carbonique (CO₂) est élevée, la courbe est déplacée vers la droite, d'où meilleure libération aux tissus.

L'effet Bohr s'explique par le fait que quand l'O₂ se fixe sur l'hémoglobine, il y a rupture de différents ponts salins, or en milieu acide concentré en ions H⁺, les ponts salins ont tendance à se refermer, donc inhibent ou diminuent la fixation de l'O₂.

* Rôle du 2-3 diphosphoglycérate.

L'affinité pour l'O₂ d'une solution pure d'hémoglobine est plus grande que celle des globules rouges (courbe déviée à gauche) ; ceci est dû à la présence dans les globules rouges de phosphates organiques et principalement de 2,3 -DPG qui se lie mole à mole à l'hémoglobine et gêne la fixation de l'O₂. De même, le sang conservé sur la solution ACD, a une plus grande affinité pour l'O₂ par disparition du 2,3 - DPG. En l'absence de 2,3 -DPG, la p₅₀ de l'hémoglobine (pression où l'hémoglobine est saturée à 50%) est de 1 m m HG comme celle de la myoglobine. En présence de 2,3-DPG, la P₅₀ = 26 mm Hg, le 2,3 -DPG réduit donc l'affinité pour l'O₂.

Le 2,3 - DPG agit en se fixant sur les chaînes Bêta de la cavité de l'hémoglobine, favorise ainsi le maintien de sa structure et gêne donc la rupture des différentes liaisons qui se font au moment de l'oxygénation : il stabilise la structure quaternaire de la désoxyhémoglobine, il ne se fixe pas sur les chaînes alpha et très peu sur les chaînes gamma ce qui explique que l'hémoglobine F a une plus grande affinité que l'hémoglobine A pour l'O₂.

On observe une variation de 2,3 -DPG dans certaines conditions :

- augmentations de 2,3 -DPG.

L'augmentation du 2,3 -DPG entraîne une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂, donc l'augmentation de la quantité délivrée aux tissus. Elle s'observe en cas :

. d'hypoxie quelqu'en soit la cause (séjour en altitude, insuffisance respiratoire, anémie...) car il y a une alcalose respiratoire. L'augmentation du PH active la glycolyse, accroît l'activité de la 2,3 -DPG mutase et par contre diminue, celle de la 2,3 -DPG phosphatase dont le PH optimum est de 6,2.

. dans les déficits en pyruvate kinase, enzyme de la glycolyse située en aval du cycle de RAPOPORT et LUEBERING, il y a blocage de la glycolyse et accumulation des métabolites en amont, notamment du 2,3 -DPG

- Diminution du 2,3 -DPG

La diminution du 2,3 -DPG entraîne une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ donc la diminution de la quantité libérée aux tissus. Elle s'observe dans les conditions suivantes :

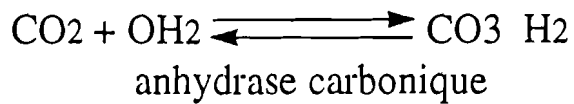
. l'acidose, parce que la glycolyse est ralentie, donc la synthèse du 2,3 -DPG. Si l'acidose est peu marquée, l'effet Bohr compense le déficit en 2,3 -DPG ; par contre si l'acidose est grave, la diminution du 2,3 -DPG l'emporte sur l'effet Bohr.

. En cours de conservation du sang la glycolyse est très ralentie par le PH acide (6,5) de la solution conservatrice ACD. Le taux de 2,3 -DPG diminue et devient pratiquement nul après 10 jours. Après transfusion de ce sang, la reprise de la glycolyse restaure lentement le taux de 2,3 -DPG et en 24 heures, chez l'homme normal, 50 % seulement sont récupérés ; cette récupération est encore plus lente chez certains individus.

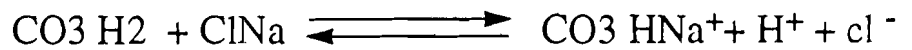
. Le 2,3 -DPG provient du shunt de RAPOPORT et LUEBERING qui est la suite de la glycolyse anaérobie ou voie d'Embden Meyeryoff Parnas. En cas de déficit enzymatique en amont du shunt, on aura une diminution du 2,3 -DPG.

I - 1.3.2 transport du gaz carbonique et équilibre carbonates-bicarbonates

Aux tissus, le CO₂ pénètre dans le sang par diffusion. 25 % dans le plasma dissous, surtout combiné, 75 % passe dans le globule rouge. Une petite partie se fixe sur la globine, sur l'extrémité N terminale des 4 chaînes de globine formant la carbhémoglobine, la plus grande partie se transforme en acide carbonique sous l'influence de l'anydrase carbonique présente dans le globule rouge.



Cet acide carbonique se transforme en bicarbonate qui passe dans le plasma :



Les ions Cl^- et H^+ restent dans le globule rouge, Cl^- se fixe à K^+ et H^+ sur la globine.

Aux poumons, se produisent les phénomènes inverses : les bicarbonates pénètrent dans les globules rouges pour donner de l'acide carbonique qui se décompose en CO_2 et OH^- sous l'effet de l'anhydrase carbonique.

I - 1.3.3 Autres fonctions

*Rôle dans l'équilibre acido-basique : par fixation du CO_2 et parce que l'hémoglobine se comporte comme un acide faible qui en liaison avec une base forte forme un système tampon.

*Action peroxydasique : l'hémoglobine est une peroxydase incomplète dont l'activité est augmentée par l'haptoglobine. Son rôle physiologique est inconnue, mais a un intérêt pratique, car cette propriété est appliquée à la recherche de l'hémoglobine par la benzidine.

Le complexe haptoglobine-hémoglobine est le substrat idéal pour l'alpha-méthényl-oxygénase, enzyme qui initie le catabolisme de l'hémoglobine.

Le taux d'haptoglobine disparaît rapidement dans le sérum en cas d'hémolyse, même frustre.

Ainsi, le dosage de l'haptoglobine permet le diagnostic d'une hémolyse infraclinique parce qu'on observe une chute du taux d'haptoglobine par combinaison avec l'hémoglobine.

*Action catalasique et oxydasique, dont le rôle physiologique est également inconnu.

CONCLUSION

* L'hémoglobine est une hétéroprotéine, la mieux connue actuellement parmi toutes les protéines.

Elle est constituée :

- d'un groupement prosthétique : l'hème formé d'un noyau tétrapyrrolique (la protoporphyrine) ou s'insère le fer
- de la globine dont la synthèse obéit aux lois générales de la synthèse protéique.

* La fusion de l'hème avec la globine constitue l'hémoglobine qui joue un rôle important :

- dans l'oxygénation tissulaire
- dans l'équilibre acido-basique
- et a un intérêt anthropologique

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de connaître la structure des gènes, mais leur fonctionnement n'est pas encore élucidé.

* En outre, son étude a permis d'élucider la pathologie des anomalies de l'hémoglobine :

- drépanocytose
- hémoglobinose C
- thalassémie
- enfin à Abidjan, la perfection du screening des hémoglobines a d'une part permis la découverte d'hémoglobines anormales rares déjà décrites et d'autres part la découverte de variants non encore étudiés (HB Cocody, HB J Abidjan, HB J B Daloa...).

Son exploration repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

A l'heure actuelle la répartition géographique des hémoglobines anormales est bien connue en Côte d'Ivoire :

- les HB C et S prédominent au Nord et à l'Est
- les Bêta thalassémies sont plus fréquentes au Centre et à l'Ouest
- l'HB K Woolwich est spécifique au groupe Akan (Attié) et qui fait l'objet de notre travail.

Les perspectives sont représentées par :

- la possibilité de diagnostic anté-natal des hémoglobinopathies
- les progrès de la génétique, d'où l'espoir de corriger les anomalies de l'hémoglobine par manipulation génétique
- enfin l'importance probable dans les rejets de greffe de moëlle osseuse.

I-2 : LES ANOMALIES DE L'HÉMOGLOBINE

La pathologie de l'hémoglobine se compose de deux chapitres qui sont : les hémoglobines anormales et les Thalassémies :

Les hémoglobines anormales se caractérisent par une altération structurale de la molécule. Leur présence dans les globules rouges peut déterminer (selon leur taux) des maladies appelées hémoglobinoses.

Les Thalassémies se caractérisent quant à elles par l'insuffisance quantitative de chaînes de globine normale.

Nous ne retiendrons dans notre travail que les anomalies moléculaires.

Il existe un grand nombre d'hémoglobines anormales. Les deux premières à être mises en évidence sont l'hémoglobine M et l'hémoglobine S. Dès 1948, Horlein et Weber ont décrit une cyanose congénitale dans une famille Allemande et prouvé son lien avec une anomalie de la partie protéique de l'hémoglobine. De même en 1940, Pauling L. a montré que la drépanocytose était liée à la présence d'une hémoglobine de charge électrophorétique différente de celle de l'hémoglobine A.

C'est à cette occasion que le terme de "maladie moléculaire" a été utilisé pour la première fois.

Les études structurales ont très rapidement conclu à des substitutions d'acides aminés. Depuis, en dehors des mutations ponctuelles conduisant au remplacement d'un acide aminé par un autre, tous les autres types de modifications structurales génétiquement possibles ont été mis en évidence.

Après une première classification des hémoglobines anormales basée sur le phénotype électrophorétique on en est venu à une nomenclature plus précise : l'hémoglobine anormale porte le nom du lieu où elle a été découverte et est caractérisée par la nature et le site de l'anomalie structurale.

A l'heure actuelle on connaît près de 300 mutants de l'hémoglobine humaine. La plupart de ces variants sont sans conséquence pathologique et ne sont à considérer que comme des curiosités ou des marqueurs génétiques. Certains au contraire, peuvent s'accompagner d'une pathologie parfois grave.

Parmi les hémoglobines anormales existant en Côte d'Ivoire, il en est qui sont fréquemment rencontrées, comme l'hémoglobine S et l'hémoglobine C à des taux respectifs de 12,6 et 3,5%. Les autres anomalies que l'on trouve sont des hémoglobines anormales rares ou peu courantes dont hémoglobine K Woolwich qui constitue le sujet de notre travail.

I-2-1 : Mécanisme génétique des anomalies de structure.

Il y a deux grands types d'anomalies de synthèse de l'hémoglobine : les hémoglobinoses caractérisées par la synthèse d'une hémoglobine à molécule anormale, et les thalassémies où il y a insuffisance d'une chaîne de globine sans anomalie moléculaire.

Nous ne retiendrons dans ce chapitre que les anomalies moléculaires.

Ces anomalies moléculaires ou de structure sont relativement fréquentes même en Europe (1/2000), mais beaucoup sont cliniquement et hématologiquement latentes. Par contre dans les populations africaines ou d'origine africaine, la fréquence est encore plus grande.

Toute mutation génétique va induire l'apparition de génotype homozygote ou hétérozygote selon que l'un ou les deux gènes allèles sont atteints.

I-2-1-1 : Variants avec substitution d'un seul acide aminé

Ce sont des mutations ponctuelles et seulement 30% de ces anomalies sont détectables par les moyens courants comme l'électrophorèse. Ainsi la substitution d'un acide aminé par un autre de même charge risque de passer inaperçue si la substitution ne modifie pas la charge de la molécule, mais l'isofocalisation qui est une technique très récente et très spécifique permet actuellement de détecter un bon nombre de mutations neutres.

L'origine de l'anomalie est une mutation ponctuelle consistant en un remplacement d'une base du DNA, ce qui modifie le code. Il peut s'agir d'une transition : base purique remplacée par une base purique, ou pyrimidique remplacée par une base pyrimidique, ou encore d'une transversion : base purique remplacée par une base pyrimidique ou inversement.

Les variants les plus fréquents avec substitution d'un seul acide aminé sont les hémoglobines S et C.

hémoglobine A β_6 Glu

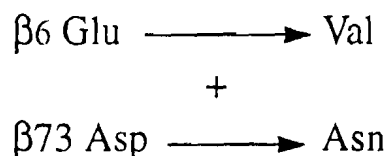
hémoglobine S β_6 GLU \longrightarrow Val

hémoglobine C β_{13} Glu \longrightarrow Lys

hémoglobine K Woolwich β_{132} Lys \longrightarrow Gln

I-2-1-2 : Variants avec substitution de deux acides aminés dans une même chaîne α ou β

Ces variants sont rares. Pour l'hémoglobine C Harlem on a :



Cela peut être dû à une mutation sur un chromosome déjà responsable de l'hémoglobine S, ou à un crossing-over entre deux chromosomes, l'un portant la mutation de l'hémoglobine S, l'autre la mutation du 73^e acide aminé β

I-2-1-3 : Variants avec délétion ou incorporation d'acides aminés.

Ils sont dus à un crossing-over inégal entre deux chromosomes.

Exemple : l'hémoglobine FREIBURG a perdu une valine en $\beta 23$ (il s'agit d'une délétion)

Un cas d'incorporation d'acides aminés est celui de l'hémoglobine α Graidy, qui a 3 acides aminés en plus dans la chaîne.

I-2-1-4 : Variants avec allongement de la molécule en bout de chaîne.

Le cas le plus typique est celui de l'hémoglobine Constant Spring qui a 31 acides aminés en plus des 141 acides aminés d'une chaîne normale.

I-2-1-5 : Variants avec fusion de chaînes

Les fusions de chaînes aboutissent à la formation de molécules hybrides : les hémoglobines Lepore, anti-Lepore, Kenya... Elles sont le résultat d'un crossing-over inégal qui se fait entre deux gènes.

Exemple : l'hémoglobine Lepore est la conséquence d'un crossing-over entre les gènes δ et β

I-2-2 : L'hémoglobine K Woolwich

L'hémoglobine K Woolwich résulte d'une mutation du 132^e acide aminé de la chaîne β de l'hémoglobine normale, où le résidu lysine est remplacé par la glutamine : $\beta_{132} (\text{H10}) \text{Lys} \longrightarrow \text{Gln}$.

Des travaux antérieurs montrent que cette hémoglobine a été retrouvée chez un nombre important de sujets en Côte d'Ivoire.

Ces sujets appartiennent pour la plupart à un groupe ethnique donné qu'est le groupe Akan, dans lequel les Attié sont de loin les premiers concernés.

C'est ainsi que l'hémoglobine K Woolwich est considérée comme marqueur génétique des Akan, qui se transmet de génération en génération conformément aux lois de l'hérédité.

Elle constitue un exemple frappant d'hématologie géographique selon la terminologie de Jean Bernard et Ruffie.

Il existe plusieurs types d'hémoglobine K selon la chaîne concernée par la mutation :

- Mutations de la chaîne ($\alpha_2 \beta_2$) : dans ce cadre on a :

* l'Hb K Algérie décrite pour la première fois en 1955 chez les Kabyles en Algérie par Cabannes et Buhr,

* L'Hb K Indes décrite par Ager et Lehmann en 1957

* L'Hb K Libéria décrite par CAM-Mack et collaborateurs en 1961.

N.B : L'Hb K de la Guinée Portugaise décrite par TRINCAO, De ALMEIDA FRANCO et NOGEIRIA en 1959 a une structure qui n'a pas été précisée.

- Mutations de la chaîne β .

C'est le cas de l'Hb K Woolwich découverte pour la première fois par O'Gormann et collaborateurs en Jamaïque, chez un sujet de race noire.

En 1965, ALLAN, BEALE, IRVINE et LEHMANN, l'identifient, ainsi que l'Hb K Ibadan (β_{46} Gly \longrightarrow Glu) et l'Hb K Cameroun (β_{129} Ala \longrightarrow Glu)

En 1969, Cabannes, REAUD, SENDRAIL, et PENNORS mettent en évidence l'Hb K Woolwich en Côte d'Ivoire chez des sujets appartenant à l'Ethnie Akan.

CHAPITRE II :
METHODES D'ETUDE

II-1 L'ÉLECTROPHORESE DE L'HÉMOGLOBINE.

La recherche des anomalies de l'hémoglobine est maintenant un examen de routine, car l'évolution très rapide du matériel dans ce domaine, depuis quelques années, orientée vers la simplicité d'utilisation, le gain de temps et la qualité des résultats, a été remarquable.

Les techniques d'électrophorèse complétées par quelques tests, permettent dans la majorité des cas de faire l'identification des principales anomalies qualitatives et quantitatives de l'hémoglobine. Les anomalies qualitatives dont le chef de file est la Drépanocytose et les anomalies quantitatives avec les Thalassémies, méritent de plus en plus une attention particulière parce que posant un problème de santé publique.

Il est relativement aisé de mettre en évidence et d'identifier les anomalies les plus répandues en mettant en œuvre l'électrophorèse de l'hémoglobine, complétée impérativement par :

- un hémogramme (GR, Hb, VGM, TCMH, CCMH avec examen du frottis)
- une enquête familiale.

Ces deux derniers éléments sont indispensables pour une interprétation sûre des résultats, dans certains cas d'hémoglobinopathies.

L'électrophorèse de l'hémoglobine doit être faite à priori systématiquement chez tous les sujets de race noire ou d'origine africaine et à postériori lors de la découverte :

- d'une microcytose fortuite
- d'une anémie hémolytique
- d'une polyglobulie vraie

Le diagnostic des anomalies qualitatives est relativement aisé car les mutants de l'hémoglobine que ce soit des mutants α , β , γ ou δ ont pour un grand nombre une mobilité électrophorétique différente de celle de l'hémoglobine A, donc facilement repérables à l'électrophorèse. Il s'agit principalement des hémoglobine S, C, D sous la forme homozygote (SS) ou double hétérozygote (SC, SD), ces associations sont des

hémoglobinopathies graves provoquant des crises vaso-occlusives qui nécessitent une surveillance accrue et des hospitalisations fréquentes. L'Hb K Woolwich quant à elle est le plus souvent de découverte fortuite, au cours d'un bilan de routine.

Le diagnostic des anomalies quantitatives, donc des thalassémies, est beaucoup plus difficile et l'électrophorèse apporte moins de renseignements car il s'agit de modifications de synthèse dans la production des chaînes de l'hémoglobine normale. Il y aura uniquement des variations de pourcentage des hémoglobines A, F et A2. L'hémogramme et l'enquête familiale sont des éléments très importants du diagnostic.

Le diagnostic des anomalies mixtes (qualitative et quantitative) avec la thalasso-drépanocytose comme représentant le plus fréquent, est relativement aisé en combinant les techniques électrophorétiques, l'enquête familiale et l'hémogramme. Ce dernier cas ne rentre pas dans le cadre de notre étude.

II-1-1- : Méthodes biochimiques

L'électrophorèse de l'hémoglobine est la technique de base pour la mise en évidence des anomalies de l'hémoglobine. Elles nécessitent pour sa réalisation la préparation d'un hémolysat.

Un lavage préalable des hématies n'est pas nécessaire car la tension des 450 volts utilisée pour l'électrophorèse à PH alcalin entraîne les protéines sériques dans la cuve et il ne reste plus sur la plaque d'acétate de cellulose après la migration, que les fractions hémoglobiniques.

II-1-1-1 : Electrophorèse de l'hémoglobine à PH alcalin (8,4)

1°) Matériel

Cuve	: Chambre Zip Zone
Générateur	: Titan Power Supply (0 - 500 Volts)
Acétate de cellulose	: Titan III H Support rigide (Réf. 3022)
Intégrateur	: Auto Scanner + Auto Print
Applicateur d'échantillons	: Super Z (8 ou 12 échantillons).

2°) Réactifs

a) - Tampon TEB PH 8,4

Tris	10,2g
EDTA.....	0,6g
Acide borique.....	3,2g
Eau distillée.....q.s.p.	1000 ml

b) - Réactif hémolysant :

Solution mère :

Saponine Blanche 1g

(Merck Erg B6)

Eau distillée q.s.p. 1000ml

Solution fille :

Solution mère..... 10ml

Eau distillée..... q.s.p. 100ml

KCN à 3% 2ml

c) - Colorant : Rouge Ponceau à 0,5%

Rouge Ponceau S..... 0,5g

Acide sulfosalicylique..... 10g

Eau distillée.....q.s.p. 100ml

d) - Décolorant

Acide acétique à 5%

e) - Transparisant.

Acide acétique cristallisable R.P	90ml
Méthanol anhydre R.P.	200ml
Clear Aide Helena	12ml

(à renouveler fréquemment, dès que les plaques sont légèrement opaques après la transparence).

3°) - Prélèvement

Prélever le sang sur ACD ou sur EDTA. Le prélèvement pour l'électrophorèse peut se conserver pendant plusieurs jours à + 4°C (sauf en cas d'Hb instable).

4°) - Hémolysat

La dilution du sang, la préparation de l'hémolysat sont importantes car une concentration adéquate en hémoglobine permettra une meilleure interprétation des fractions hémoglobiniques après électrophorèse.

La plus appropriée pour détecter facilement les augmentations de l'Hb F et de l'Hb A2, notamment dans les recherches des traits β Thal, est la suivante :

- Culot globulaire..... 5 microlitres (sang de cordon 10 microlitres)
- Réactif hémolysant.....100 microlitres

On utilise les hématies du culot globulaire après sédimentation, la centrifugation étant inutile.

Le fait d'utiliser des hématies et non pas du sang total permet d'obtenir une reproductibilité dans l'intensité des fractions hémoglobiniques, même chez les personnes anémiées. A cette dilution l'Hb F n'est pas visible tandis que l'Hb A2 est à peine visible. Toute augmentation de l'une de ces deux fractions, même de l'ordre de 1 à 2% sera facilement détectable.

Les hémolysats sont préparés dans une plaque à microtitration. Ajouter dans chaque puits un petit morceau de trombone inoxydable (ou de l'acier) et déposer la plaque sur un agitateur magnétique pendant 30 secondes.

5°) Témoin

L'utilisation d'un témoin est recommandée. Il devra contenir les quatre hémoglobines les plus fréquentes : A, F, S et C.

Il peut être fourni par des laboratoires spécialisés ou préparé au laboratoire en mélangeant des échantillons de sang les contenant. En fonction des éléments dont on dispose pour le réaliser, quatre possibilités sont rassemblées dans le Tableau I.

N°1	AA / 1V + F / 2V + SS / 2V + CC / 1V
N°2	AA / 1V + F / 2V + SC / 2V
N°3	AS / 2V + F / 2V + CC / 1V
N°4	AC / 2V + F / 2V + SS / 2V

Tableau I

Les hématies sont lavées et la conservation assurée en ajoutant au mélange :

Merseptyl 1ml

Nacl 1,5ml

Après essai électrophorétique l'on peut réajuster l'intensité des fractions en cas d'insuffisance de l'une ou l'autre d'entre d'elles.

La conservation est de plusieurs semaines.

6°) Electrophorèse

Mettre 50ml de tampon TEB dans chaque compartiment de la cuve.

Faire tremper les plaques Titan III H au moins 20 minutes dans le tampon TEB.

Les essorer entre deux buvards et les numéroter dans le coin droit qui correspond au premier échantillon lors du dépôt.

L'applicateur "Super Z" permet le dépôt de 0,25 microlitres pour 8 ou 12 échantillons simultanément, en fonction des plaques utilisées.

Faire le dépôt à 1,5cm du bord cathodique.

Disposer les plaques, sur les épaulements de la cuve recouverts d'un pont de papier filtre. Mettre l'acétate sur les ponts, le support plastique sera vers le couvercle de la cuve..

Faire migrer à 450 volts pendant 20 minutes. C'est le meilleur voltage pour avoir une séparation nette et sans distorsion, des fractions hémoglobiniques.

Colorer au rouge Ponceau S pendant 3 minutes.

Retirer l'excédent de colorant en trempant les bandes dans trois bains successifs d'acide d'acétate de cellulose.

Déshydrater les plaques dans la solution transparisante pendant 5 minutes. Les sortir, les égoutter et les faire sécher 5 minutes sur une plaque chauffante ou dans un four ventilé à la température de 80°C.

Etiqueter les plaques et numéroter les échantillons.

7°) Lecture

La lecture des fractions hémoglobiniques se fait au densitomètre à 525nm, filtre vert.

8°) Interprétation

Il faut distinguer les anomalies qualitatives ou anomalies de structure, facilement repérables à l'électrophorèse qui donnent des fractions importantes (mutants $\beta = 35$ à 45%, mutants $\alpha = 25$ à 35%) et les anomalies quantitatives comme les Thalassémies qui à l'état hétérozygote donnent de légères augmentations ou diminutions des constituants mineurs de l'hémoglobine (F et A2)

a) Anomalies de structure

Parmi les plus fréquentes, on retrouve l'Hb S qui donne la drépanocytose, les Hb C, D, O et E.

D'autres mutants appelés "Hémoglobines rapides" migrent plus en avant de A vers l'anode. Il s'agit principalement des hémoglobines K, J, I, N, K Woolwich.

On peut représenter de la façon suivante les résultats obtenus à l'électrophorèse à PH alcalin avec le matériel et les conditions opératoires précédemment décrits :

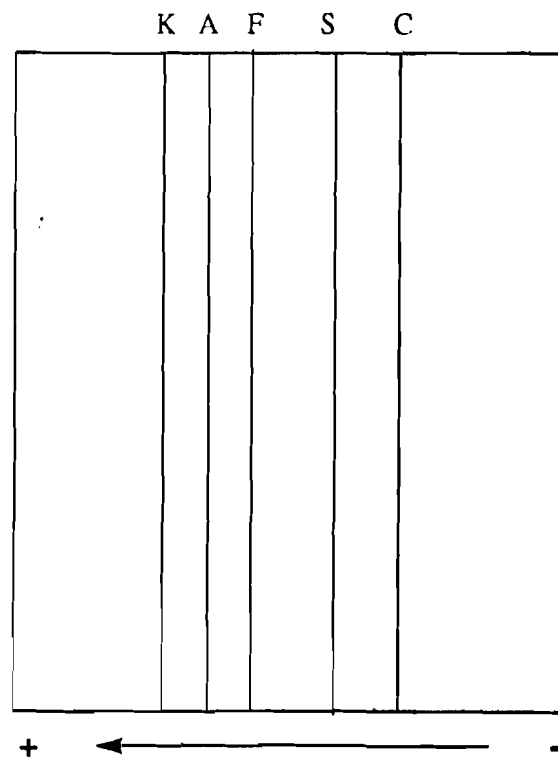


Figure n°3
Electrophorèse à PH alcalin

Les distances obtenues entre les principales fractions à 450 volts avec un temps de migration de 20 minutes sont les suivantes :

- AK : 5mm

- KF : 10mm

- KS : 15mm

- KC : 23mm

L'Hb K Woolwich migre donc à 5 mm en avant de l'HbA vers l'anode.

L'électrophorèse à PH alcalin sert à faire le "cribrage" entre ce qui est normal et ce qui est anormal, les anomalies qualitatives sur les chaînes d'acides aminés étant facilement repérables par les fractions qu'elles induisent. L'étape suivante de la différenciation est l'électrophorèse à PH acide.

II-1-1-2 : Electrophorèse de l'hémoglobine à PH acide (6,0)*

Elle donne une confirmation hautement spécifique de l'Hb K Woolwich.

1°) Matériel

C'est le même que celui utilisé pour l'électrophorèse à PH alcalin.

2°) Réactifs

a) Tampon citrate

- Citrate de Sodium Trisodique, 2H₂O..... 147g
 - Eau distillée..... 800g
- ajuster le PH à 6,6 avec de l'acide citrique à 30%. Puis ajouter :
- Eau distilléeq.s.p.1000ml

b) Bacto Agar Difco (Réf 0140-01)

c) Colorant

- Chlorure de Benzidine à 1% dans CH₃COOH à 25%
- Nitroprussiate de Sodium à 1%
- Eau oxygénée à 30%

3°) Préparation des plaques

Utiliser des plaques d'acétate de cellulose Titan III (Réf. 3023).

Les faire tremper 30 minutes dans le tampon PH 6 puis les plonger dans une solution chauffée à 80°C de tampon PH 6 contenant 1% de Bacto Agar. Ajouter 3ml de KCN à 5%. Les laisser 30 minutes, puis les retirer l'une après l'autre en les égouttant.

Les conserver séparément au réfrigérateur dans des pochettes en plastique fermées contenant chacune 1ml de tampon. La durée de conservation est de l'ordre de 1 mois.

4°) Migration

Préparer les hémolysats des échantillons à tester en utilisant 350 microlitres de réactif hémolysant et 5 microlitres de sang total. La migration, après dépôt des échantillons au centre de la plaque se fait à 80 volts pendant 30 minutes.

5°) Coloration

Après migration, révéler les plaques pendant 5 minutes avec le mélange suivant :

- Chlorure de Benzidine à 1%..... 5ml

- Nitroprussiate de Sodium à 1%..... 1ml
- Eau distillée 5ml
- Eau oxygénée à 30%.....1ml

Rincer les plaques abondamment à l'eau distillée et les laisser sécher à l'air. Numéroté les échantillons.

6°) Lecture

La lecture est qualitative et permet de confronter ou d'infirmer les résultats obtenus à l'électrophorèse en PH alcalin.

7°) Interprétation

Cette technique permet de différencier l'hémoglobine S des autres hémoglobines migrant au même niveau qu'elle, à PH alcalin. Elle permet aussi de différencier l'hémoglobine C des hémoglobines O Arabe, Tchad, C Ziguinchor. Deux hémoglobines "rapides" peuvent aussi être facilement mises en évidence, il s'agit des hémoglobines K Woolwich et Hope.

L'Hb K Woolwich migre au niveau de l'hémoglobine F. Un témoin de migration contenant de l'hémoglobine F, réalisé à partir d'un sang de cordon permettra de mieux situer l'HbF et l'Hb KW.

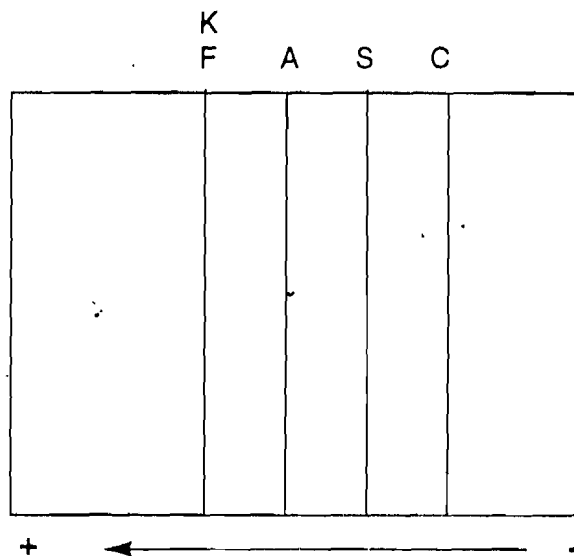


Figure n°4
Electrophorèse à PH acide

II-2 : L'ISOFOCALISATION

Cette technique permet de confirmer les résultats trouvés en électrophorèse.

Dans un gradient de PH 5,5 - 8,5, l'Hb K Woolwich migre légèrement au-dessus de la bande de dégradation "aging bad" que l'on retrouve dans tous les hémolysats c'est-à-dire à environ 4 mm de l'hémoglobine A, vers l'anode.

II-3 : L'HÉMOGRAMME

II-3-1 : Principe et technique de numération

Il existe plusieurs techniques, tant manuelles qu'automatiques. Nous avons utilisé la technique automatique avec un appareil de type Coulter Counter "Model S",

Le fonctionnement de ce modèle est basé sur le procédé de détection volumétrique des particules par variation d'impédance mis au point par Wallace Coulter en 1947.

Le modèle dispose de deux cuves distinctes utilisées respectivement pour le comptage de globules rouges et des globules blancs, dans lesquelles plongent trois tubes à orifice calibré de 100 unités. Ces bacs de comptage sont reliés à leur partie supérieure par un système d'aspiration, qui permet de faire passer un courant liquide à travers l'orifice. Deux électrodes (interne et externe) se trouvent de part et d'autre de l'orifice et permettent d'enregistrer le potentiel électrique.

Le passage de la particule globulaire à travers l'orifice déplace un volume égal d'électrolytes. ceci crée une variation d'intensité et de tension directement proportionnelle au volume de la cellule.

Ces modifications donnent également naissance à des impulsions qui sont amplifiées et visualisées sur l'écran sous forme de traits verticaux. L'appareil compte donc le nombre d'impulsions et mesure le volume de chaque particule globulaire.

II-4 : L'ENQUETE FAMILIALE.

A partir d'un propositus porteur de l'hémoglobinopathie, les autres membres de la famille sont convoqués afin de faire un dépistage systématique.

CHAPITRE III : RESULTATS

III - 1 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE K WOOLWICH.

III-1-1 Prévalence de l'hémoglobine K Woolwich.

Le service d'immunohématologie du CHU de Cocody à Abidjan, dans le cadre de ses activités de routine, à réaliser dans la période de 1968 à 1992, soit en 24 ans, 196.426 électrophorèses de l'hémoglobine.

Dans cet échantillon, nous avons repertorié 126 cas de sujets porteurs d'hémoglobine K Woolwich, tout type phénotypique confondu.

Nous y avons ajouté 4 autres cas dépistés au CHU de Yopougon dans la période de 1991 à 1992 sur un total de 1279 électrophorèses réalisées.

Ainsi, sur un total de 197.705 électrophorèses faites dans ces deux CHU, la prévalence est estimée à 0,65 ‰

III-1-2 Etude des paramètres épidémiologiques de l'hémoglobine K Woolwich.

La répartition des différents sujets retenus pour notre étude a pris en compte les paramètres épidémiologiques suivants :

- l'âge
- le sexe
- la nationalité
- le groupe ethnique et l'ethnie
- le phénotype hémoglobinique.

III -1-2-1 Répartition des sujets selon l'âge.

Le tableau n°1 nous donne la répartition des sujets selon l'âge.

Ces sujets sont classés par tranches d'âge de 5 ans.

Tableau n°1 : Répartition des sujets selon l'âge.

Tranches d'âge (année)	Nombre	Pourcentage
0 - 5	21	16,1538
6 - 10	13	10
11 - 15	12	9,2307
16 - 20	17	13,0769
21 - 25	23	17,6923
26 - 30	14	10,7692
31 - 35	8	6,1538
36 - 40	6	4,6153
41 - 45	3	2,3076
46 - 50	2	1,5384
51 - 55	0	0
56 - 60	0	0
61 - 65	1	0,7692
66 - 70	1	0,7692
71 - 75	1	0,7692
Non précisé	8	6,1538
Total	1 3 0	100

Remarques :

- Dans notre série, l'âge des sujets varie d'un jour à 74 ans avec une moyenne de 19,94 ans.
- Dans 76,90% des cas, le dépistage est fait entre 0

et 30 ans avec un léger pic chez les sujets de 21 à 25 ans.

- Dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans, 4,61% des cas sont représentés par des nouveaux-nés qui ont bénéficiés d'un dépistage néonatal systématique au sang du cordon.

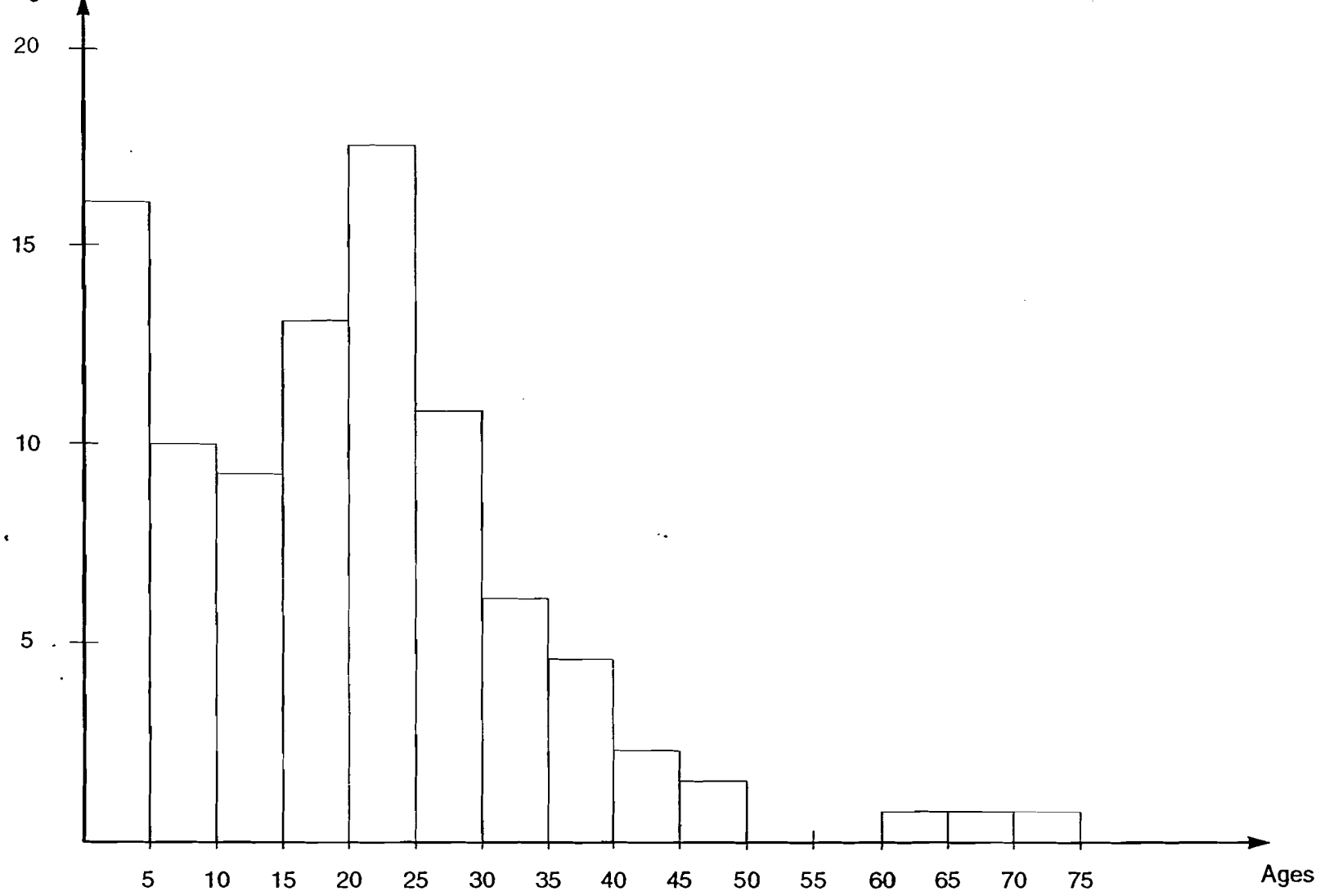


Figure n°5 :

Histogramme de la répartition des sujets en fonction de l'âge.

III -1-2-2 Répartition des sujets selon le sexe.

Le tableau n°2 résume la répartition des sujets en fonction du sexe.

Tableau n°2 : Répartition des sujets en fonction du sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	39	30
Féminin	82	63,0769
Non précisé	9	6,9230
Total	1 3 0	100

Remarques :

- L'anomalie hémogloginique K Woolwich s'observe aussi bien dans le sexe masculin que féminin.
- On note une nette prédominance féminine.

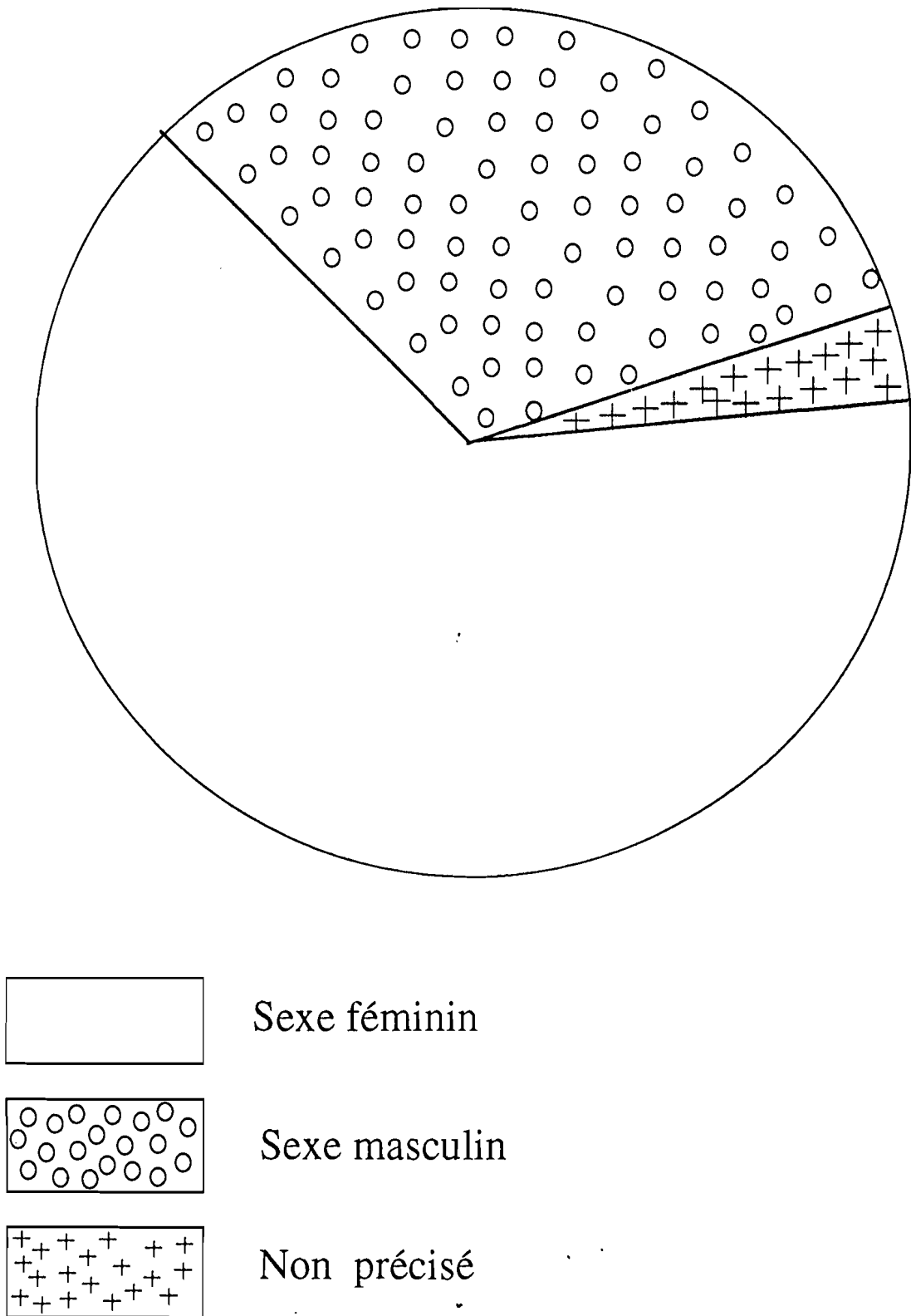


Figure n°6 :

Répartition des sujets en fonction du sexe

III - 1-2-3 Répartition des sujets selon la nationalité.

La tableau n°3 donne la répartition des sujets en fonction de la nationalité.

Tableau n°3 : Répartition des sujets en fonction de la nationalité.

Nationalité	Nombre	Pourcentage
Ivoirienne	103	79,2307
Burkinabée	20	15,3846
Béninoise	2	1,5384
Maliennne	1	0,7692
Mauritanienne	1	0,7692
Non précisée	3	2,3076
Total	130	100

Remarques :

- Nous précisons qu'il s'agit dans cette répartition des nationalités d'origine des sujets.
- L'hémoglobine K Woolwich est retrouvée dans les populations étrangères résidant en Côte d'Ivoire.
- Les populations de l'Afrique de l'Ouest sont les seules concernées dans cette étude.

III - 1-2-4 Répartition des sujets en fonction de l'ethnie.

Le tableau n°4 donne la répartition des sujets selon l'ethnie.

La Côte d'Ivoire est une mosaïque d'ethnies qui sont regroupées en six grands groupes.

1) - Le groupe Akan qui comporte les Abbey, Abidji, Abouré, Abron, Agni, Appolo, Attié, Baoulé, M'batto.

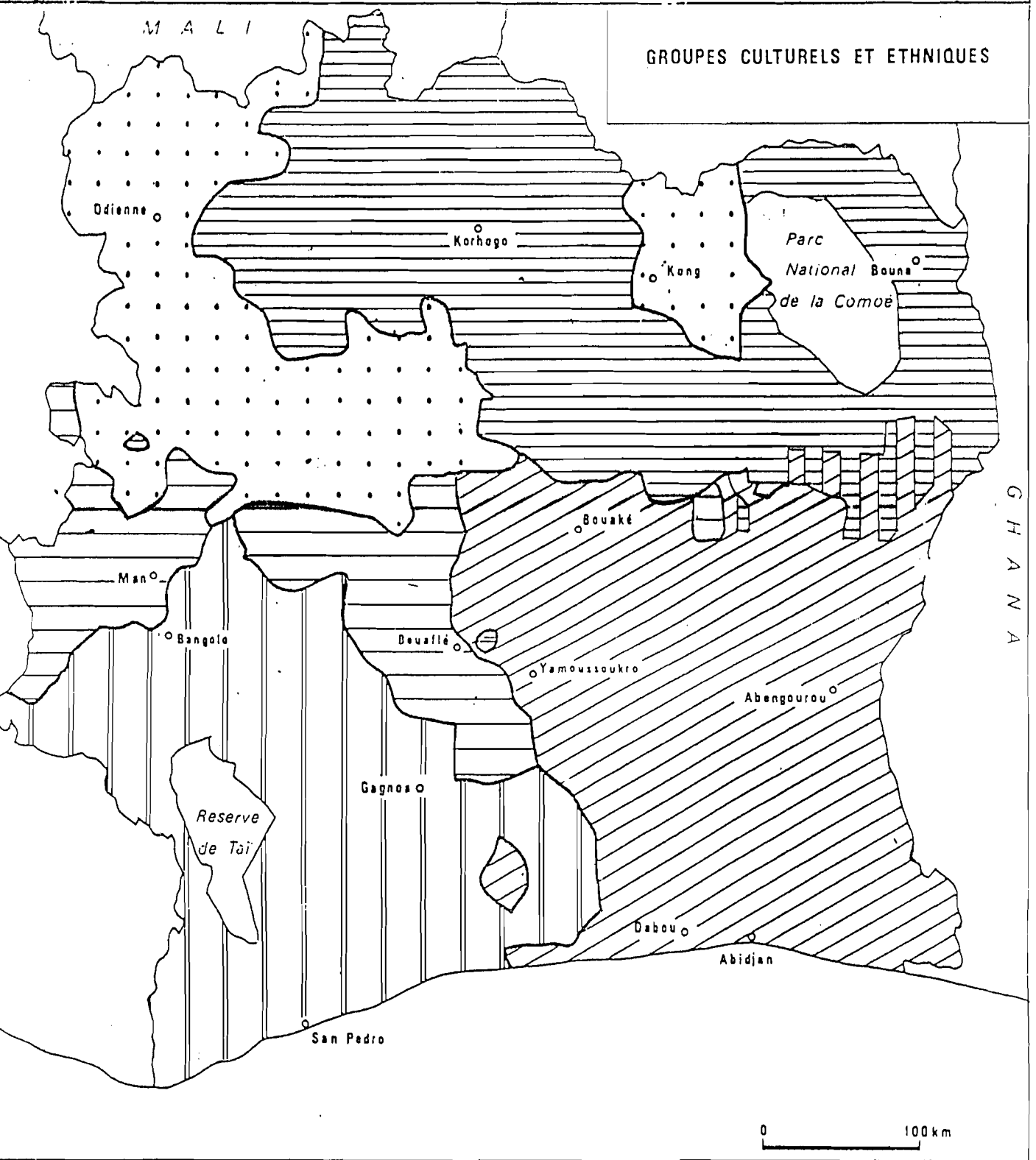
2) - Le groupe lagunaire qui est constitué par les Adjoukrou, Ahizi, Ebrié, Essouma.

3) - Le groupe Mandé-Fu avec les Gagou, Yacouba.

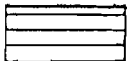
4) - Le groupe Krou qui se compose des Bété, Dida, Godié, Guéré, Kroumen, Neyo, Niaboua, Wobè.

5) - Le groupe Manding qui comporte les Dioula, Mahou, Malinké.

6) - Le groupe Voltaïque avec les Djimini, Koulango, Lobi, Sénoufo, Tagbana.



GROUPES VOLTAIQUES



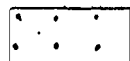
SENOUFO
KOULANGO
LOBI GOUIN
BIRIFOR-SITI

GRUPE AKAN



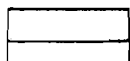
BADULE
AGNI
ABÉ
AKIÉ
DOMA (Abroun)
ADIOUKROU
ÉBRIÉ
N'ZIMA
ABOURÉ
ABIOJI
ALLAOIAN

GROUPES MANDE



Mandé
du nord

MALINKE
DIOULA



Mandé
du sud

DAN (Yacouba)
GOURO
GAGOU
CUAN
GAN

GRUPE KROU



WÉ (Wobé, Guéré)
BAKWE
KROU
DIDA
BÉTÉ
GODIÉ
NIEDEBOUA
NIAOJUA
KOUYA



Zone de peuplement
mélange

Tableau n°4 : Répartition des sujets selon l'ethnie.

Grand groupe ethnique	Ethnie	Nombre	Total par groupe ethnique	Pourcentage.
AKAN	Attié	72	97	74,6153
	Baoulé	13		
	M'batto	5		
	Agni	3		
	Abouré	2		
	Abbey	1		
	Appolo	1		
LAGUNAIRE	Ebrié	1	1	0,7692
KROU	Dida	1	1	0,7692
MANDING	Malinké	5	5	3,8461
MANDE-FU		0	0	0
VOLTAIQUE	Bissa	3	8	6,1538
	Mossi	5		
Non précisé		18		13,8461
Total		130		100

Remarques :

- L'hémoglobine K Woolwich se retrouve avec une grande fréquence dans le groupe Akan (74,61%) et intéresse plus précisément les Attié.
- L'anomalie n'a pas été retrouvée dans un groupe ethnique : le groupe Mandé-Fu.
- Les dix-huit cas où les ethnies n'ont pas été précisées concernent les populations étrangères.

III - 1-2-5 Répartition des sujets en fonction du :phénotype hémoglobinique.

Le tableau n°5 nous donne la répartition des sujets en fonction du phénotype hémoglobinique.

Tableau n°5 : Répartition des sujets en fonction du phénotype hémoglobinique.

Phénotype hémoglobinique	Nombre	Pourcentage
AKW	110	84,6153
SKW	9	6,9230
CKW	7	5,3846
KWKW	3	2,3076
AKW β + thal	1	0,7692
Total	130	100

Remarques :

- On note une nette prédominance des sujets hétérozygotes AK Woolwich, alors que l'homozygotie est rare.
- Des sujets doubles hétérozygotes (SKW, CKW) ont été retrouvés.
- On note un cas d'association avec la β^+ thalassémie.

III - 2 PROFIL CLINIQUE DE L'HÉMOGLOBINE K WOOLWICH.

III - 2-1 Les circonstances de découverte.

Les circonstances de découverte de l'hémoglobine K Woolwich chez nos sujets sont variables.

Ces circonstances sont résumées dans le tableau n°6.

Tableau n°6 : Répartition des sujets en fonction de circonstances de découverte.

Circonstance de découverte	Nombre	Pourcentage
Bilans des malades hospitalisés	27	20,7692
Autres bilans systématiques	42	32,3076
Enquêtes familiales	54	41,5384
Non précisée	7	5,3846
Total	130	100

Remarques :

* Chez les malades hospitalisés, l'électrophorèse de l'hémoglobine est demandée le plus souvent dans le cadre d'un bilan de routine ou d'un bilan préopératoire.

Rarement, il s'agit de sujets suspects d'hémoglobinopathies :

- bilan d'une anémie, d'un ictère
- bilan d'une adénopathie
- bilan d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie.

Seuls 2 sujets (soit 0,015%) ont été dépistés dans ce cadre.

* Dans 32,30%, il s'agit d'autres bilans systématiques :

- bilan d'aptitude
- bilan prénatal
- bilan pré-nuptial
- bilan pour la constitution de dossiers administratifs.

* Enquêtes familiales : à partir d'un propositus chez qui l'hémoglobine K Woolwich est mis en évidence, les membres de sa famille sont convoqués afin de faire un dépistage systématique.

* Dans 5,38% des cas, les circonstances du diagnostic n'ont pas été précisées.

III -2-2 Les signes cliniques.

L'examen clinique des sujets porteurs d'hémoglobine K Woolwich, tout type phénotypique confondu, a en dehors d'un examen systématique complet, recherché des signes spécifiques d'hémoglobinopathies .

Ces signes sont :

- l'anémie
- l'ictère
- la splénomégalie
- les douleurs osseuses ou ostéoarticulaires
- les modifications morphologiques
- le retard staturo-pondéral

Remarque :

- Dans notre étude, les sujets sont tous cliniquement asymptomatiques.

K WOOLWICK

III - 3-1 Paramètres érythrocytaires.

Les paramètres érythrocytaires obtenus à l'hémogramme sont résumés dans le tableau n°7. Pour chaque paramètre, la moyenne a été calculée ; les valeurs limites et l'écart-type ont été déterminés.

Tableau n°7 : Etude des paramètres érythrocytaires.

Paramètres	Moyennes	Ecart-types	Valeurs limites
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	5,011	0,381	5,88 - 4,56
Hb (g/dl)	12,701	1,101	14,2 - 11,2
Hte (%)	40,182	4,001	48,0 - 35,2
VGM (fl)	80,851	11,512	103 - 64
TCMH (pg)	25,732	1,702	30,2 - 25,2
CCMH (%)	31,902	1,710	34,2 - 29,5

Remarques :

- Nous précisons que l'hémogramme a été réalisé chez six sujets :

- . chez le sujet porteur d'hémoglobine K Woolwich associée à la β^+ thalassémie .
- . chez un sujet hétérozygote AK Woolwich.
- . et chez quatre sujets doubles hétérozygotes SK Woolwich.

- Les sujets doubles hétérozygotes CK Woolwich et

- Les sujets doubles hétérozygotes CK Woolwich et homozygotes K Woolwich K Woolwich n'ont pas bénéficié d'hémogramme.

III - 3-1-1 Les globules rouges (GR).

Le chiffre des globules rouges varie de $4,56 \times 10^6/\text{mm}^3$ à $5,88 \times 10^6/\text{mm}^3$.

La moyenne calculée est de $5,011 \times 10^6/\text{mm}^3$ avec un écart type de $0,381 \times 10^6/\text{mm}^3$.

Chez les six sujets, aucune anomalie n'a été constatée au niveau du chiffre des globules rouges.

III - 3-1-2 Le taux d'hémoglobine (Hb).

Pour des valeurs limites variant de 11,2g/dl à 14,2g/dl, la moyenne calculée est de 12,701g/dl avec un écart-type de 1,101g/dl.

Deux cas d'anémie modérée ont été constatés :

- une anémie à 11,2g/dl chez le sujet AK Woolwich β^+ thalassémie.

- une anémie à 11,5g/dl chez un sujet SK Woolwich.

III - 3-1-3 L'hématocrite (Hte)

Elle varie de 35,2% à 48%. La moyenne est de 40,182% et un écart-type de l'ordre de 4,001%.

Aucune anomalie n'a été constatée à ce niveau dans les six cas.

III - 3-1-4 Le volume globulaire moyen (VGM).

Pour des valeurs limites de 64 femtolitres et 103 femtolitres, la moyenne est de 80,851 femtolitres avec

un écart-type à 11,512 femtolitres.

Ainsi, nous avons constaté des anomalies du VGM :

- à type de microcytose à 64fl chez le sujet AK Woolwich β^+ thalassémie; 77,8fl et 77,1 fl chez deux sujets doubles hétérozygotes SK Woolwich.

- à type de macrocytose à 103fl chez un sujet SK Woolwich.

III - 3-1-5 La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

Pour des valeurs limites variant de 25,2pg à 30,2pg, la moyenne calculée est égale à 25,735pg avec un écart-type de l'ordre de 1,702pg.

Une diminution de la TCMH a été constatée dans trois cas :

- une TCMH égale à 25,4pg et à 25,2pg chez deux sujets SK Woolwich.

- une TCMH égale à 25,2pg chez le sujet AK Woolwich β^+ thalassémie.

III - 3-1-6 La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

La CCMH des sujets varie de 29,5% à 34,2%. La moyenne calculée est de 31,902% avec un écart-type égal à 1,710%.

Une légère baisse de la valeur normale (32 - 36%) a été constatée chez un sujet SK Woolwich (29,5%) et chez le sujet AK Woolwich β^+ thalassémie (29,6%).

III - 3-2 Paramètres électrophorétiques.

III - 3-2-1 Sujets hétérozygotes AK Woolwich.

Les pourcentages des différentes fractions hémoglobiniques obtenus à l'électrophorèse chez les sujets hétérozygotes AK Woolwich sont résumés dans le tableau n°8.

Tableau n°8 : Etude électrophorétique des sujets AK Woolwich.

90 cas	Hb A(%)	Hb KW (%)	Hb A ₂ (%)
Moyennes	61,517	35,410	3,073
Ecart-types	5,714	7,281	2,013
Valeurs limites	51,3 - 79,5	23,4 - 44,6	1,0 - 5,5

Remarques :

a) Le taux d'hémoglobine A.

Ce taux varie de 51,3% à 79,5% pour une valeur moyenne estimée à 61,517% et un écart-type égal à 5,714% chez les sujets hétérozygotes AK Woolwich.

b) Le taux d'hémoglobine K Woolwich.

Il varie de 23,4% à 44,6%.

La moyenne calculée est de 35,41% avec un écart-type de l'ordre de 7,281%.

c) Le taux d'hémoglobine A₂.

Le taux d'hémoglobine A₂ varie de 1 à 5,5%. Le taux moyen est de 3,073% avec un écart-type égal à 2,013%.

Dans 16 cas, le taux d'hémoglobine A₂ est supérieur à 4%.

III - 3-2-2 Sujets doubles hétérozygotes SK Woolwich.

Le tableau n°9 donne les pourcentages des différentes fractions hémoglobiniques obtenus à l'électrophorèse chez les sujets SK Woolwich.

Tableau n°9 : Etude électrophorétique des sujets SK Woolwich.

9 cas	Hb S(%)	Hb KW (%)	Hb A ₂ (%)
Moyennes	53,988	42,722	3,255
Ecart-types	8,906	9,634	1,511
Valeurs limites	50,2 - 66,0	30,0 - 47,6	2,0 - 4,0

Remarques :

a) Le taux d'hémoglobine S

Le taux d'hémoglobine S varie de 50,2% à 66%.

La valeur moyenne calculée est de 53,988% pour un écart-type égal à 8,906%.

b) Le taux d'hémoglobine K Woolwich.

Le taux varie de 30% à 47,6%. Le taux moyen calculé est de 42,722% avec un écart-type de l'ordre de 9,634%.

c) Le taux d'hémoglobine A₂.

Pour des valeurs limites variant de 2% à 4%, le taux moyen calculé est de 3,255% avec un écart-type égal à 1,511.

III - 3-2-3 Sujet doubles hétérozygotes CK Woolwich.

Le tableau n°10 donne les pourcentages des différentes fractions hémoglobiniques obtenus à l'électrophorèse chez les sujets CK Woolwich.

Tableau n°10 : Etude électrophorétique des sujets CK Woolwich.

7 cas	HbC (%)	Hb KW (%)
Moyennes	54,114	45,900
Ecart-types	2,495	2,507
Valeurs limites	52,8 - 57,4	42,6 - 47,2

Remarques :

a) Le taux d'hémoglobine C.

Le taux moyen calculé est égal à 54,114% pour des valeurs limites variant de 52,8% à 57,4% avec un écart-type de l'ordre de 2,495%.

b) Le taux d'hémoglobine K Woolwich.

Ce taux varie de 42,6% à 47,2% avec une moyenne calculée égale à 45,9% et un écart-type de l'ordre de 2,507%.

c) Il n'y a pas de fraction d'hémoglobine A₂

III - 3-2-4 Etude électrophorétique chez deux nouveaux-nés hétérozygotes AK Woolwich.

Cette étude est résumée dans le tableau n°11.

Tableau n°11 : Etude électrophorétique chez deux nouveaux nés hétérozygotes AK Woolwich.

2 cas	Hb A (%)	Hb KW (%)	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)
Moyennes	14,950	11,550	72,350	0,600
Ecart-types	2,450	0,050	3,550	0,500
Valeurs limites	12,5-17,4	11,5-11,6	68,8-75,9	0,1-1,1

Remarques :

a) Le taux d'hémoglobine A.

Ce taux varie de 12,5% à 17,4% pour une valeur moyenne de 14,950%.

L'écart-type est égal à 2,450%.

b) Le taux d'hémoglobine KW.

Pour des valeurs limites de 11,5% et 11,6%, le taux moyen est de 11,550% avec un écart-type de 0,050%.

c) Le taux d'hémoglobine F.

Le taux moyen est de 72,350%.

Les valeurs limites oscillent entre 68,8% et 75,9% avec un écart-type égal à 3,550%.

d) Le taux d'hémoglobine A₂

Le taux moyen est égal à 0,6%. Les valeurs limites varient de 0,1% à 1,1% avec un écart-type de l'ordre de 0,5%.

III - 3-2-5 Etude électrophorétique dans le cas AKW β+ thalassémie.

Ce cas unique donne les pourcentages suivants à l'électrophorèse.

- Hémoglobine KW	=	65,5%
- Hémoglobine A	=	24,8%
- Hémoglobine F	=	5,3%
- Hémoglobine A ₂	=	4,4%

III - 3-2-6 Etude électrophorétique d'un sujet
homozygote KW KW.

Les pourcentages des différentes fractions
hémoglobiniques ont été précisés chez un sujet :

- Hémoglobine KW = 96%
- Hémoglobine A₂ = 4%.

**CHAPITRE IV :
COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

Au cours de ce travail, nous avons analysé les profils épidémiologique, clinique et hématologique de l'hémoglobine K Woolwich.

Nos résultats obtenus conduisent à quelques commentaires que nous analyserons dans ce chapitre.

IV - 1 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE K WOOLWICH

IV - 1-1 Prévalence de l'hémoglobine K Woolwich.

L'hémoglobine K Woolwich est une hémoglobine rare. Sur un échantillon de 197.705 électrophorèses réalisées, la prévalence de l'hémoglobine K Woolwich est estimée à 0,65 ‰

Remarque : L'hémoglobine K Woolwich étant une anomalie héréditaire à transmission autosomale récessive, l'analyse de la répartition selon l'âge et selon le sexe n'offre aucun intérêt épidémiologique. Aussi, nous insisterons particulièrement sur sa distribution géographique.

IV - 1-2 Répartition des sujets en fonction de la nationalité.

Bien que de nombreux cas aient été décrits en Côte d'Ivoire, l'hémoglobine K Woolwich, dans notre étude, a été retrouvée chez des sujets ressortissants de pays voisins.

Il s'agit du Burkina-Faso, du Bénin, du Mali, de la Mauritanie.

* Selon RINGELHANN B. et COLL (27) plusieurs cas ont été décrits au Ghana chez des sujets appartenant à l'ethnie Akan.

* Selon FABRITIUS et COLL (20), des cas ont été décrits chez des Ghanéens, un cas chez un Nigérian, et 2 cas en Guadeloupe et aux Petites Antilles.

* Au Togo, AMEGNIZIN en 1980 a fait un travail de recherche hématologique sur des échantillons

systématiques d'hôpital et a identifié 3 cas d'hémoglobine K Woolwich.

IV - 1-3 Répartition des sujets en fonction de l'ethnie.

L'hémoglobine K Woolwich intéresse surtout les Akan. Dans ce groupe ethnique, les Attié viennent en tête, suivis de loin par les Baoulé, les M'Batto, les Agni, les Abouré, les Abbey.

En effet, sur les 97 Akan porteurs de cette hémoglobine, les Attié représentent 73,19%.

Des travaux effectués par différents auteurs confirment ce résultat.

Nous citerons :

- CABANNES R et COLL (4, 6, 7, 14)
- RINGELHANN B et COLL (27)
- CISSE M. (15)

Selon CISSE M., l'anomalie n'existerait que chez les Akan avec quelques cas sporadiques chez les Burkinabés, et elle constitue un marqueur génétique appartenant en propre à un groupe déterminé, les Attié du sud (Canton Lepin).

En effet, à l'issue de son enquête sur 231 personnes appartenant à cinq grandes familles de ce canton, CISSE M. a trouvé l'hémoglobine K Woolwich chez 83 sujets. le pourcentage de cette hémoglobine varie dans ces familles de 17,85 à 93,3% soit une moyenne de 44,58%.

Mais comment expliquer l'apparition de l'hémoglobine K Woolwich et sa prédominance au sein des familles du CANTON LEPIN, caractérisant ainsi les Attié du sud ?

Le polymorphisme des hémoglobines humaines relève de plusieurs facteurs qui s'additionnent et se complètent.

Ces facteurs sont de trois ordres :

- les mutations.
- les facteurs sélectifs de l'environnement.
- les facteurs génétiques

Dans le cas particulier de l'hémoglobine K Woolwich, la ségrégation du gène responsable dans le groupe des Attié du CANTON LEPIN est considérée comme le résultat d'une dérive génique c'est-à-dire la multiplication du gène dû à "l'effet du fondateur", sans qu'il soit possible de l'attribuer à des facteurs sélectifs.

Mais qui sont les Akan et comment peut-on envisager leur migration suivant leur origine supposée ?

Les hypothèses des historiens n'ont jamais reçu de confirmation, mais l'origine des Akan pour tous (MEYROWITZ, BOAHÈN, KONOTEY AHULU, DIABATE), (13) est l'Est de l'Afrique.

En comparant les faits biologiques avec les données des historiens, les Akan viennent de l'Afrique de l'Est, à partir d'une migration Bantoue qui a dû se faire selon deux axes (15).

Le premier le plus direct a utilisé la voie côtière entre mer et forêt pour peupler tous les pays depuis le Congo jusqu'à la Côte d'Ivoire. Cette première vague a donné le groupe KWA comprenant les populations du Cameroun, du Nigéria, du Bénin et du Togo jusqu'à l'embouchure de la volta.

Le second axe est celui que l'on peut revendiquer pour les Akan. Partie d'Afrique centrale, la vague Bantoue s'étant divisée en deux, une partie est remontée vers le Nord-Ouest, donnant ainsi ce groupe qui a contourné le Lac Tchad et s'est rabattue sur l'Ouest en cheminant sur la rive droite de l'actuel Bénoué. Ce groupe que certains ont dénommé Tchad Bénoué s'est installé d'abord sur le plateau voltaïque et dans la concavité de la boucle du Niger, débordant largement sur le territoire du Ghana

Médiéval. Là, il aurait donné les différents groupes Akan de part et d'autre de la volta. C'est ce groupe qui représente les Akan dont l'origine pour tous les auteurs se situe à l'Est.

Ainsi, l'importance anthropologique de l'hémoglobine K Woolwich est évidente car sa mise en évidence chez les Akan a permis de soulever des questions essentielles. De la confrontation des faits biologiques et de l'histoire on a pu mieux cerner l'histoire des Attié du sud (CANTON LEPIN) et des Akan d'une façon générale.

IV - 1-4 Répartition des sujets en fonction du phénotype hémoglobinique.

Cinq phénotypes hémoglobiniques ont été décrits :

- le phénotype AK Woolwich
- le phénotype SK Woolwich
- le phénotype CK Woolwich
- le phénotype K Woolwich K Woolwich.
- le phénotype AKW β^+ thalassémie.

avec une nette prédominance de la forme hétérozygote AK Woolwich qui représente 84,61% des cas.

Ces différents phénotypes ont été décrits par d'autres auteurs.

* Selon CABANNES R. et COLL (9)

A partir d'un propositus homozygote K Woolwich, l'enquête familiale faite a retrouvé six autres cas d'hétérozygotes AK Woolwich.

* Selon FABRITIUS H. et COLL (20,21)

Sur 170.000 échantillons de sang traités et identifiés au laboratoire d'Immuno-hématologie du CHU de Cocody à Abidjan, il a été mis en évidence :

- 53 cas d'hémoglobine AK Woolwich
- 4 cas d'hémoglobine CK Woolwich
- 1 cas d'hémoglobine SK Woolwich
- 3 cas d'hémoglobine K Woolwich K Woolwich

* Selon MOLEZ J.F et COLL (25)

Au Burkina-Faso, les formes AK Woolwich et CK Woolwich ont été décrites.

IV - 2 PROFIL CLINIQUE DE L'HEMOGLOBINE K WOOLWICH.

IV - 2-1 Les signes cliniques

L'hémoglobine K Woolwich est asymptomatique tant dans sa forme homozygote que hétérozygote, que dans les cas d'associations avec l'hémoglobine S, l'hémoglobine C, la β^+ thalassémie.

Les travaux de différents auteurs confirment nos résultats :

* Selon FABRTIUS H. et COLL (20)

"L'hémoglobine K Woolwich ne donne pas d'anomalies cliniques décélables".

* Selon CISSE M. (15)

Sur les 83 sujets porteurs d'hémoglobine K Woolwich (cinq phénotypes décrits comme dans nos résultats) au cours de l'enquête de Memmi, aucun n'était porteur de signes cliniques d'hémoglobinopathie :

- pas d'anémie
- pas d'ictère
- pas de splénomégalie
- pas d'adénopathies

Ce caractère asymptomatique de l'hémoglobine K Woolwich explique l'âge des sujets et les circonstances de découverte.

IV - 2-2 Les circonstances de découverte.

Quatre grands groupes de circonstances de découverte ont été notés.

1) Bilan de malades hospitalisés.

Il s'agit de malades hospitalisés dans les différents services des CHU, chez qui l'électrophorèse de l'hémoglobine fait partie du bilan biologique systématique.

Il faut signaler que ces sujets sont hospitalisés pour des affections diverses et variées ne rentrant pas le plus souvent dans le cadre des hémoglobinopathies.

2) Autres bilans systématiques.

Il existe d'autres bilans systématiques comportant une électrophorèse de l'hémoglobine, qui permettent de mettre en évidence l'hémoglobine K Woolwich. Ce sont :

- les bilans pour la constitution de dossiers administratifs.
- les bilans d'aptitude chez les militaires.
- les bilans prénataux qui occupent la première place dans ce groupe.
- les bilans pré-nuptiaux : l'hémoglobine K Woolwich est rarement découverte dans ce cadre.

Ainsi, au vue de ces circonstances de découverte, nous pouvons affirmer que la découverte de l'hémoglobine K Woolwich se fait de façon fortuite.

C'est cette découverte fortuite qui va occasionner l'enquête familiale.

3) Enquêtes familiales.

Ces enquêtes tiennent la première place dans les circonstances de découverte.

En effet, lorsque l'anomalie hémoglobinique est mise en évidence chez un sujet, les autres membres de la famille sont convoqués afin de faire un dépistage systématique.

Ces enquêtes représentant 41,53% des circonstances de découverte.

Nos résultats sont confirmés par les données de la littérature :

- * CABANNES R. et COLL (9)
- * FABRITIUS H et COLL (21)
- * MOLEZ J.F et COLL (25)

IV - 3 PROFIL HEMATOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE K WOOLWICH.

IV - 3-1 Paramètres érythrocytaires.

Bien que la faiblesse de notre échantillonnage (6 hémogrammes) ne puisse nous permettre de tirer des conclusions définitives, quelques anomalies de l'hémogramme ont été notées, à type :

- d'anémie dans deux cas. Il s'agit d'anémie modérée à 11,2g/dl et à 11,5g/dl.
- de microcytose à 64fl, 77,8fl et 77,1fl.
- de macrocytose à 103fl
- d'hypochromie à 25,2pg et 25,4pg de TCMH et 29,6% de CCMH
- chez le sujet AK Woolwich β^+ thalassémie, nous avons noté une anémie modérée hypochrome microcytaire.
- chez les 4 sujets SK Woolwich ayant bénéficié de l'hémogramme, on note :
 - . un cas d'anémie modérée associée à une microcytose avec baisse de la TCMH
 - . un cas avec hémogramme strictement normal
 - . un cas avec microcytose et baisse de la TCMH sans anémie
 - . un cas avec macrocytose.
- chez le sujet AK Woolwich, l'hémogramme est strictement normal.

Quelques travaux confirment nos résultats.

* Selon CABANNES R. et COLL (9)

Les hémogrammes de six sujets hétérozygotes AK Woolwich ont montré 2 cas de macrocytose à 100 fl, un cas où le CCMH était diminué à 29,6%.
Dans les autres cas, les hémogrammes étaient strictement normaux.

* Selon MOLEZ J.F et COLL (25).

Chez un nouveau-né double hétérozygote CK Woolwich, il a été noté une anémie modérée à 12,2g/dl à la naissance. Quatre mois après l'anémie s'est aggravée passant à 9,6g/dl.

Selon ces auteurs, l'anémie pourrait résulter d'une affinité diminuée pour l'oxygène.

L'hémogramme de la mère AK Woolwich était strictement normal.

* Selon CISSE M. (15)

Les hémogrammes des 83 sujets porteurs d'hémoglobine K Woolwich réalisés au cours de l'enquête sont sans particularité, hormis une microcytose constatée dans 30 cas.

Ainsi, des anomalies de l'hémogramme peuvent exister, sans manifestations cliniques, mais le problème serait de savoir si ces anomalies sont bien dues à l'hémoglobine K Woolwich ?

Au vue de ces résultats, on pourrait avancer que ces anomalies ne seraient pas spécifiques à l'hémoglobine K Woolwich puisque l'hémogramme est strictement normal dans certains cas.

IV - 3-2 Paramètres électrophorétiques.

IV - 3-2-1 Sujets hétérozygotes AK Woolwich.

Le taux d'hémoglobine A qui varie de 51,3% à 79,5% avec une moyenne de 61,517% est dans tous les cas supérieur à celui de l'hémoglobine muté K Woolwich qui varie de 23,4% à 44,6%.

Dans 16 cas, l'hémoglobine A₂ est supérieure à 4%.

C'est cette élévation de la fraction A₂ qui a fait discuter à LANG et COLL (25) le caractère β thalassémique intrinsèque de l'hémoglobine K Woolwich.

* Selon CABANNES R et COLL (9)

Le taux d'hémoglobine K Woolwich varie de 31 à 38%, celui de l'hémoglobine A de 61,5 à 68% , celui de l'hémoglobine A₂ de 1 à 2,5% chez les hétérozygotes A K Woolwich.

IV - 3-2-2 Sujets doubles hétérozygotes SK Woolwich.

Le taux d'hémoglobine S qui varie de 50,2 à 66% avec une moyenne de 53,988% est supérieur à celui de l'hémoglobine K Woolwich qui varie de 30 à 47,6% avec une moyenne de 42,722%.

IV - 3-2-3 Sujets doubles hétérozygotes C K Woolwich.

Le taux d'hémoglobine C qui varie de 52,8 à 57,4% avec une moyenne de 54,114% est supérieur à celui de l'hémoglobine K Woolwich qui varie de 42,6% à 47,2% avec une moyenne de 45,900%.

Il n'y a pas de fraction d'hémoglobine A₂.

IV - 3-2-4 Cas de 2 nouveaux-nés hétérozygotes
AK Woolwich.

Le taux d'hémoglobine F qui varie de 68,8 à 75,9% avec une moyenne de 72,350% est supérieur à celui de l'hémoglobine A qui varie de 12,5% à 17,4% avec une moyenne de 14,950%.

L'hémoglobine A a un taux supérieur à celui de l'hémoglobine K Woolwich qui varie de 11,5 à 11,6% avec une moyenne de 11,550%.

Une faible fraction d'hémoglobine A₂ est retrouvée (0,1 à 1,1%).

IV - 3-2-5 Cas du sujet AK Woolwich β^+ thalassémie.

C'est le seul cas où l'hémoglobine muté K Woolwich 65,5% est supérieur à l'hémoglobine A = 24,8%.

On retrouve une fraction d'hémoglobine F à 5,3% et une fraction d'hémoglobine A₂ à 4,4%.

Les données de la littérature confirment nos résultats avec les travaux :

- de CABANNES et COLL (9)
- de MOLEZ J.F et COLL (25)

Dans tous les cas, l'hémoglobine muté K Woolwich a un taux inférieur à celui de l'hémoglobine A., sauf dans le cas A K Woolwich β^+ thalassémie.

CONCLUSION

Tout au long de notre thèse, nous nous sommes proposés d'étudier puis d'élaborer un profil épidémiologique, clinique et hématologique de l'hémoglobine K Woolwich.

Pour mener à bien ce travail, nous avons colligé 130 cas d'hémoglobine K Woolwich dans deux CHU d'Abidjan.

Notre étude sur le plan épidémiologique a pris en compte les paramètres épidémiologiques suivants :

- l'âge
- le sexe
- le groupe ethnique et l'ethnie
- la nationalité
- le phénotype hémoglobinique

Sur le plan clinique, les sujets ont bénéficié d'un examen complet à la recherche de signes spécifiques d'hémoglobinopathies, notamment :

- anémie clinique
- ictère
- douleurs osseuses ou ostéoarticulaires
- splénomégalie
- retard staturo-pondéral.
- modifications morphologiques

Sur le plan paraclinique, le diagnostic a reposé sur l'électrophorèse de l'hémoglobine, avec dosage des fractions hémoglobiniques.

L'hémogramme n'a été réalisé que dans quelques cas.

Au terme de cette étude retrospective, nous avons tiré les conclusions suivantes :

- 1) Du point de vue épidémiologique.

* Les sujets originaires de l'Afrique Occidentale sont les plus concernés, la Côte d'Ivoire venant en première

position, bien que des cas sporadiques aient été décrits dans d'autres continents.

* En Côte d'Ivoire, le groupe ethnique Akan est de loin le plus touché, avec une nette prédominance des Attié.

* Plusieurs phénotypes hémoglobiniques sont rencontrés :

- AK Woolwich
- SK Woolwich
- CK Woolwich
- K Woolwich K Woolwich
- AK Woolwich β^+ thalassémie.

* L'hémoglobine K Woolwich fait partie des hémoglobines rares.

Sa prévalence est estimée à 0,65 ‰.

2) Du point de vue clinique.

* L'hémoglobine K Woolwich est complètement asymptomatique, dans toutes ses formes hémoglobiniques.

* Elle est découverte à n'importe quel âge, chez les sujets des deux sexes, le plus souvent au cours d'un bilan systématique.

Mais les enquêtes familiales faites à partir d'un propositus tiennent une place prépondérante.

3) Du point de vue hématologique.

* Les six hémogrammes réalisés ont permis de noter quelques anomalies des paramètres érythrocytaires, à type :

- d'anémie
- de microcytose

- de macrocytose
- d'hypochromie

Mais dans deux cas, les hémogrammes étaient strictement normaux.

* L'étude électrophorétique note :

- un taux d'hémoglobine A, S, C, supérieur au taux d'hémoglobine K Woolwich sauf dans le cas d'association avec la β^+ thalassémie.
- une augmentation de la fraction A₂ supérieur à 4% dans 16 cas chez les hétérozygotes AK Woolwich.
- l'absence de fraction A₂ dans les formes CK Woolwich.
- la nette prédominance de l'hémoglobine K Woolwich (96%) chez les homozygotes avec une fraction de A₂ (4%)



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLAN (W), BEALE (D), LEHMANN (H)

Three haemoglobins K Woolwich, an abnormal, Cameroun and Ibadan, two unusual variants of human haemoglobin A.

Nature, 1965, 208, 658-661.

- 2 - BERNARD (J) et RUFFIE (J).

In : Hématologie Géographique - Tome I.
Masson et Cie Paris, 1966, P.82-97.

- 3 - CABANNES (R), RENAUD (R), MAURAN (A), PENNORS (H),
CHARLES WORTH (D), PRICE (B.G) et LEHMANN (H).

Deux hémoglobines rapides en Côte d'Ivoire : l'hémoglobine K Woolwich et une nouvelle hémoglobine Hb J. Abidjan ($\alpha 51$ Gly ----> Asp).

Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1972, 12 (3), 289-300.

- 4 - CABANNES (R), ACCURSO (A), NICOLAS (C) et ARNE (D).

Répartition des hémoglobines anormales dans les populations Akan de Côte d'Ivoire.

Ann. Univ. Abidjan, Série B (Médecine), 1974 8, 158-168.

- 5 - CABANNES (R) et BUHR (J.L)

L'hémoglobine K Identification, incidences biologiques et pathologiques.

Le sang - 1958

- 6 - CABANNES (R), SY (B), MARTINEAUD (M), DE BOISSE ZON (J.F),
BLANC (M), CLERC (M), KETEKOU (F) MAURAN-SENDRAIL (A),
PENNORS (H), ARNE (D), MOUSSEAU (A) et GENDRON (C).
Etude hémotypologique et biologique des Attié du village
d'Attiékwa.
Méd. Afric. Noire, 1970, 17, 835-841
- 7 - CABANNES (R), NICOLAS (CH), HOUVET (D), FELLEN (CH) et
SANGARE (A).
Etude hémotypologique et biologique des Abrons et des métis
Koulango-Abron.
Ann. Univ. Abidjan, Série B (Médecine), 1978, 12, 119-141.
- 8 - CABANNES (R), SANGARE (A), FABRITIUS (H) et KPLE FAGET
(P).
Hemoglobin K Woolwich. A genetic marker restricted for Akan
populations.
Hypothesis on migration of these populations.
International symposium an abnormal, hemoglobins, Genetics
September 1981
Abst. Vol., 6-11 P.47.
- 9 - CABANNES (R), AMEGNIZIN (P), SANGARE (A), ARNE (D),
CASEY (R) and LEHMANN (H).
Haemoglobin K Woolwich, a study of the family of a
homozygote.
J. Méd. Genet., 1980, 17, (3), 183-186.

- 10 - CABANNES (R), SY (B) et SCHMITT-BEURRIER (A).
Etude des hémoglobines rares en Côte d'Ivoire.
Ann. Univ. Abidjan, Série B, (Médecine) 1968, 2, 108-115.
- 11 - CABANNES (R), SENDRAIL (A) et PENNORS (H).
Intérêt de la recherche des hémoglobines anormales en Côte d'Ivoire.
Ann. Univ. Abidjan, Série B (Médecine), 1969, 3, 107-116.
- 12 - CABANNES (R)
Methodologies suitable for détection of hemoglobinopathies in developing countries.
Symposium international sur les hémoglobinopathies et la thalassémie.
Istanbul, 26 Août 1974.
- 13 - CABANNES (R), FABRITIUS (H), SANGARE (A), CISSE (M).
Utilisation des hémoglobines en anthropobiologie.
17^e colloque des anthropobiologistes de langue Française -
Toulouse - Septembre 1985.
- 14 - CABANNES (R), SENDRAIL (A) PENE (F), SANGARE (A), SOMBO MAMBO (F) et KPLE FAGET (P).
Etude de l'hémostase des populations de l'Afrique de l'Ouest.
Référence particulière aux populations ivoiriennes et aux Peulh.
Ann. Univ. Abidjan, Série B (Médecine), 1979, 13, 105-135.

15 - CISSE (M)

L'hémoglobine K Woolwich marqueur génétique des Akan :
travaux effectués chez les Akié de Memni.

Thèse Méd. Abidjan, 1984, n°567.

16 - COQUELET (M.L), JAEGER (G) et MULLENDER (N)

Anomalies de l'hémoglobine et données médico-biologiques
chez 10.000 africains.

Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1978, 20, (3), 465-477.

17 - EMBERGER (J.M.)

Aspects génétiques des hémoglobinopathies.

Rev. Suisse Méd. (PRAXIS), 1977, 27, 823-829.

18 - FABRITIUS (H), LEPLEUX (C), CABANNES (R).

Préparation rapide de microhémolysats pour l'électrophorèse
de l'hémoglobine.

Ann. Biol. Clin., 1981, 39, 89.

19 - FABRITIUS (H) et CABANNES (R).

Protocole pour la détection et l'identification des anomalies
structurales de l'hémoglobine.

Application à l'Afrique de l'Ouest,

Méd. et Armées, 1983, 2, (3), 225-229.

- 20 - FABRITIUS (H), SANGARE (A), KPLE-FAGET (P),
CABANNES (R).
Les hémoglobines rares en Côte d'Ivoire et en Afrique
Occidentale.
Méd. Tropic., 1983, 43, (2), 149-158.
- 21 - FABRITIUS (H), MILLAN (J), BLOT (M), RIVAT (P), CHARLES-
GERVAIS (J), LACROIX (H) et LE CORROLLER (Y).
Hémoglobines rares en Guadeloupe et aux Petites Antilles.
Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1980, 22, 243-248.
- 22 - GOLIAS (T).
Helena electrophoresis manual.
Définitive electrophoresis. 1975, 5, (1), 1.
- 23 - IBRAHIMA (S).
Les hémoglobines rares en Côte d'Ivoire.
Incidence pathologique et anthropologique.
Thèse Méd. Abidjan, 1986, n°753.
- 24 - LANG (A), KING-LEWIS (P.A.), and LEHMANN (H)
Hb K Woolwich the cause of a thalassaemia.
Nature, 1974, 249, 467-469.



25 - MOLEZ (J.F), GALACTEROS (F.), BOSSENO (M.F.), HAUDRECHY (D), KOMPAORE (E).

Remarques à propos d'un hétérozygote composite présentant une hémoglobine K Woolwich et une hémoglobine C (Hb KW/HbC) dépisté à Bobo-Dioulasso (BURKINA-FASO).

Méd. Tropic., 1989, 49, (1), 33-36.

26 - O'GORMANN (R), ALLSOPP (K.M.), LEHMANN (H) et SUKUMARAN (P.K.).

Sickle Cell - Hb K disease.

Brit. Méd. J., 1963, 2, 1381-1382.

27 - RINGELHANN (B), KONOTEY-AHULU (F.I.D.), TALAPATRA (N.C), NKRUMAH (F.K.), WILTSHIRE (B.G), LEHMANN (H).

Haemoglobin K Woolwich ($\alpha_2 \beta_2$ 132 Lys----> Gln) in Ghana.

Acta. Haematol. 1971, 45, 250-258.

28 - ROBINSON (A.R), ROBSON (M), HARRISSON (A.P.), SUELZER (W.W)

A new technique for differenciation of hemoglobin.

J. Lab. Med, 1957, 50, 745-748.

29 - SANGARE (A), BUFFAM (F), KEITA (CH) et CABANNES (R).

A propos de 21 cas d'hémoglobinopathies observés au CHU de Cocody.

Ann. Univ. Abidjan, Série B (Médecine), 1976, 10.

- 30 - SCHMIDT (R.M), HOLLAND (S).
Standardisation in abnormal hemoglobin detection.
A evaluation of hemoglobin electrophoresis Kits.
Clin. Chem., 1974, 20, 591-593.
- 31 - SCHNEIDER (R.G), HOSTY (T.S), TOMLIN (G), ATKINS (R).
Identification of hemoglobins and hemoglobinopathies by
electrophoresis on cellulose acetate plates impregnated with
citrate Agar.
Clin. Chem., 1974, 20, (1), 74-77.
- 32 - SCHROEDER (W.A.), SHELTON (J.B), SHELTON (J.R.) and
POWARDS (D).
Separation of peptides by high pressure liquide
chromatography for the identification of a hemoglobin variant.
J. of chromatography, 1979, 174, 384-382.
- 33 - SODERHOLM (J.), ALLESTAM (P.), WADSTROM (T).
A rapid method for isoelectricfocusing in polyacrylamide gel.
FEBS Letters, 1972, 24, 89-92.
- 34 - TRINCAO (C), DE ALMEIDA FRANCO (L.T) et NOGEIRA (A.R)
L'hémoglobine K de la Guinée Portugaise.
SANGRE, 1959, 4, 163.

- 35 - TITUS (H.J), HUISMAN (J), JONXIS (J.H.P.)
Séparation and isolation of polypeptide chains in larger quantities using column chromatography.
In : the hemoglobinopathies
Techniques of identification. Edition 206-221.
- 36 - VESTERBERT (O.)
Isoelectric focusin of proteins in polyacrylamide gel.
Biochem. Biophys. Acta. , 1972, 257, 11-19.
- 37 - WAJCMAN (H.)
In : L'hémoglobine presse universitaire de France, Paris 1980,
108-109.
- 38 - WAJCMAN (H.), BOISSEL (J.P.).
Utilisation de la chromatographie liquide de haute performance pour la caractérisation des hémoglobines anormales.
In : INSERN, 1983, 115, 139-150.
- 39 - WILSON (J.B.), LAM (H). PRAVATMUANG (P.) and HUISMANN (T.H.J).
J. of chromatography, 1979, 179, 271-290.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses, que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

NOM = TOLO
 PREMON = AISSATA
 TITRE DE LA THESE = Profils épidémiologique, clinique et hématologique
 de l'hémoglobine K Woolwich.

ANNEE . = 1992 - 1993
 NUMERO =
 TOME =
 PAGINATION =
 VILLE DE SOUTENANCE = ABIDJAN
 PAYS D'ORIGINE = COTE D'IVOIRE
 LIEU DE DEPOT = BIBLIOTHEQUE - FACULTE DE MEDECINE
 SECTEUR D'INTERET = HEMATOLOGIE

RESUME = Ce travail porte sur l'étude des profils épidémiologique,
 clinique, et hématologique de l'hémoglobine K Woolwich.
 Au terme de cette étude, il ressort les conclusions suivantes :

- * Au point de vue épidémiologique
 - l'anomalie se localise essentiellement en Afrique de l'Ouest.
 - en Côte d'Ivoire, les Akan sont les premiers touchés, et plus précisément les Attié.
 - cinq phénotypes hémoglobiniques sont retrouvés : AK Woolwich, SK Woolwich, CK Woolwich, K Woolwich K Woolwich, AK Woolwich β^+ thalassémie.
- * Au point de vue clinique.
 - l'hémoglobine K Woolwich est complètement asymptomatique
 - la découverte est fortuite ou après enquêtes familiales.
- * Au point de vue hématologique.
 - quelques anomalies peuvent être rencontrées, à type d'anémie, de microcytose, de macrocytose, d'hypochromie.
 - l'hémoگرامme peut être strictement normal.

MOTS CLES = HEMOGLOBINE - ELECTROPHORESE -HEMOGRAMME.

RÉSUMÉ

Ce travail porte sur l'étude des profils épidémiologique, clinique et hématologique de l'hémoglobine K Woolwich.

Au terme de cette étude, il ressort les conclusions suivantes :

*** Au point de vue épidémiologique**

- l'anomalie se localise essentiellement en Afrique de l'Ouest ;
- en Côte d'Ivoire, les Akan sont les premiers touchés, et plus précisément les Attié ;
- cinq phénotypes hémoglobiniques sont retrouvés :
AK Woolwich, SK Woolwich, CK Woolwich, K Woolwich
K Woolwich, AK Woolwich β^+ thalassémie.

*** Au point de vue clinique**

- l'hémoglobine K Woolwich est complètement asymptomatique ;
- la découverte est fortuite ou après enquêtes familiales.

*** Au point de vue hématologique**

- quelques anomalies peuvent être rencontrées, à type d'anémie, de microcytose, de macrocytose, d'hypochromie ;
- l'hémogramme peut être strictement normal.

Mots clés : Hémoglobine - Electrophorèse - Hémogramme.