

الشعبية الجزائرية الديمقراطية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس  
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



**Faculté des Sciences - Département de Biologie**

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master en

**Domaine : Sciences de la nature et de la vie**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

Soutenue le 11 novembre 2020

**Réalisées par :**

ABDELLAOUI Cylia

HOU MIL Leila

SAIDI Ibtissam

**Thème**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES METHODES DE DIAGNOSTIC DE LA  
DREPANOCYTOSE CHEZ LA POPULATION ALGERIENNE (REGION  
D'ALGER)**

<b>Mme S.LAHIANI</b>	Maitre de conférences B FS-UMBB	Présidente
<b>Mme L. FELLA</b>	Maitre assistante en hémobiologie et transfusion sanguine	Examineur
<b>Mr N. BOULOUDENE</b>	Médecin spécialiste en hémobiologie et transfusion sanguine	Promoteur



# REMERCIEMENTS

*” Ils dirent gloire à toi nous n’avons de savoir que ce que tu nous a appris certes c’est toi  
l’omniscient le sage ”*

*[Sourate 2. Al- Baqara verset 32]*

*On remercie le dieu, ALLAH, le très haut, le tout puissant de nous donner la santé et la  
volonté d’entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d’abord, nous exprimons toutes nos gratitude et nos sincères remerciements à Dr F.  
FAZOUANE Pour ses conseils, et encouragements. Vos qualités humaines et professionnelles  
sont pour nous un exemple à suivre.*

*Ce travail n’aurait pas été riche et n’aurait pas pu avoir le jour sans l’aide et l’encadrement de  
Dr N. BOULOUDENE, vous nous avez accordé votre attention et guidé de vos conseils pour  
réaliser ce travail, en nous consacrant avec beaucoup d’amabilité une partie de votre  
précieux temps malgré vos multiples occupations. Nous vous remercions très vivement de la  
bienveillance et de l’attention dont vous nous entourez. Vos conseils ont été très précieux.*

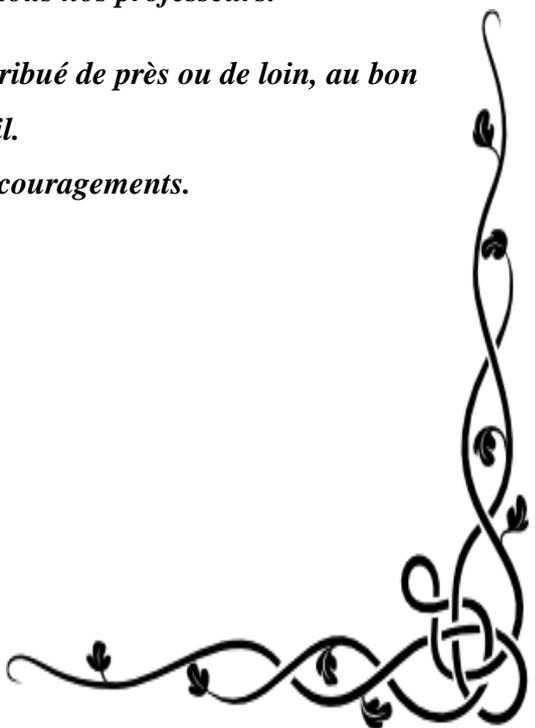
*Nous n’oublions pas son soutien moral et scientifique, qui nous a motivés avec passion à  
mener à bien ce travail ensemble et à atteindre l’objectif souhaité.*

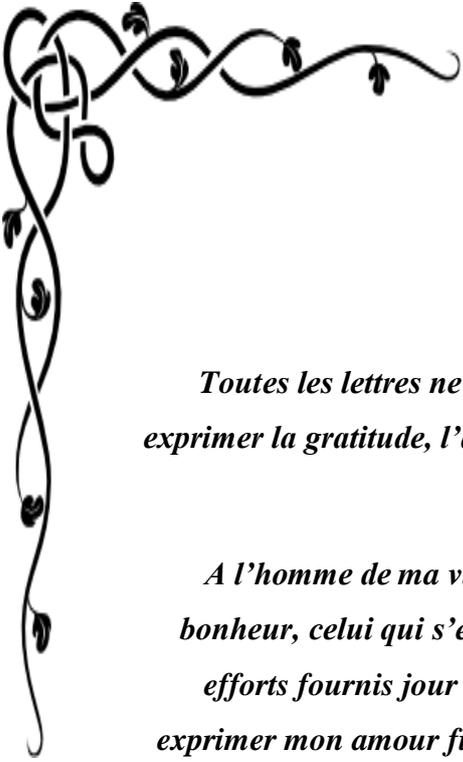
*Nos remerciements s’adressent également aux membres du jury, c’est un grand honneur pour  
nous de vous accueillir d’examiner et discuter notre travail.*

*Nos profonds remerciements vont également à tous nos professeurs.*

*En fin, nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, au bon  
déroulement de notre travail.*

*Merci à tous pour leurs aides et leurs encouragements.*





# DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la connaissance... aussi, c'est tout simplement que :  
je dédie cette thèse...*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance. Que dieu te protège et d'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*Mon père Saad.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, La femme qui m'a bien élevé ; maman que j'adore. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Puisse dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*Ma mère Messaouda.*

*A mes beaux frères et mes belles sœurs, ainsi que leurs enfants, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous les membres de la grande famille SAIDI et la grande famille MADANI petites et grands.*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ma vie, à mes amis de toujours : Amira,*

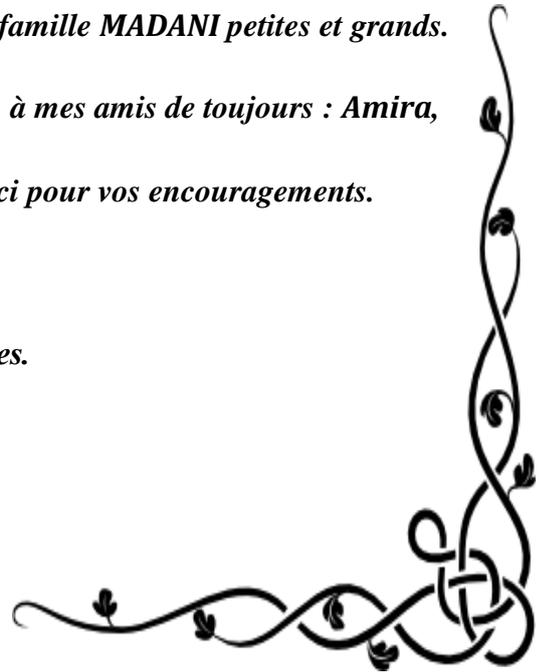
*El khansae, Halima, Nessrine, Mira, Tassnim. Merci pour vos encouragements.*

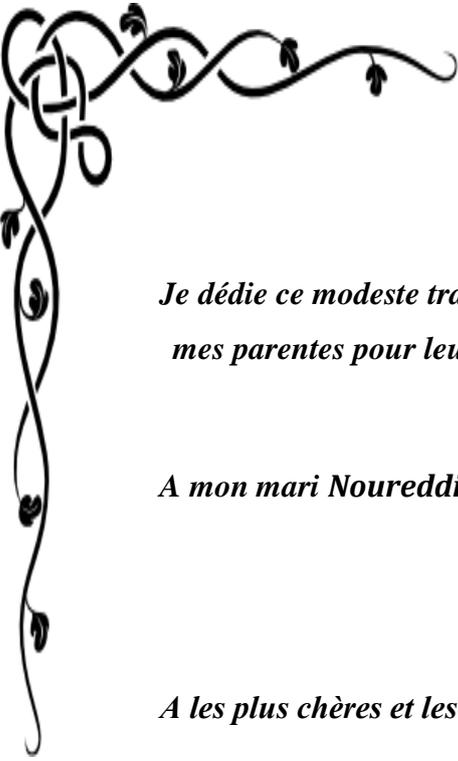
*A tous les membres de ma promotion.*

*A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*

*SAIDI Ibtissam*





# DÉDICACES

*Je dédie ce modeste travail à ceux qui possèdent un bon cœur plein d'amour et de douceur, à mes parentes pour leur amour, leur compréhension, leur sacrifice et soutien qu'ils m'ont donné pendant tous les moments de ma vie.*

*A mon mari Nouredine pour ces encouragements et sa patience durant la période de mes études en magistère.*

*A mon père Abdelkder et ma mère Fatiha.*

*A les plus chères et les plus proches personnes dans le monde mes sœurs : Naziha, Samia, Amel.*

*A ma chère amie et sœur Linda qui m'a beaucoup aidé.*

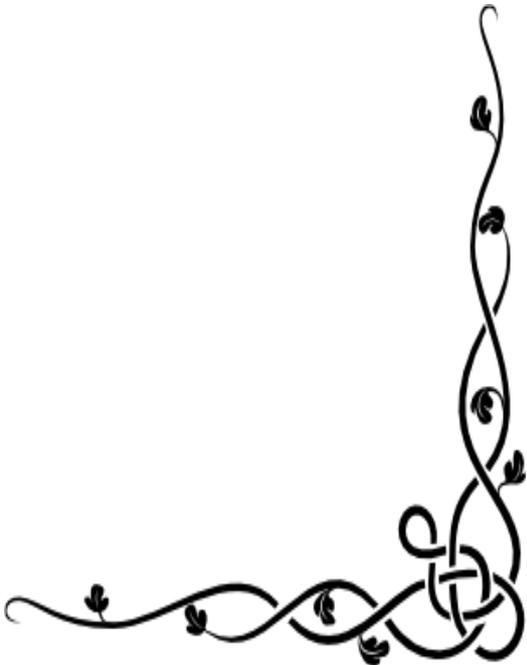
*A mon cher frère Mohamed.*

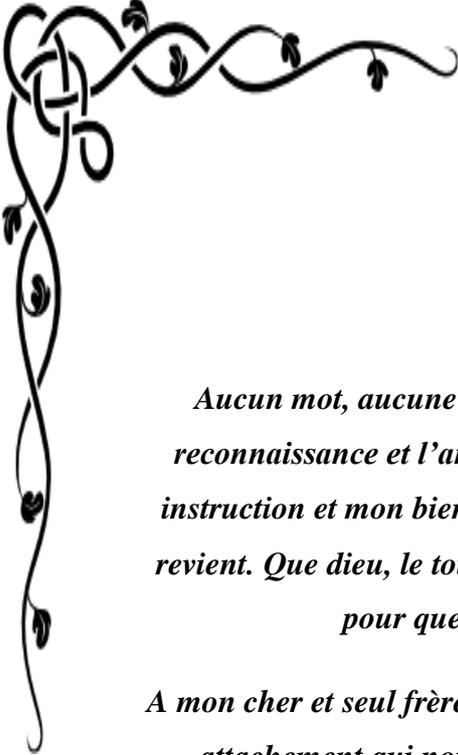
*A mon grand père et ma grand-mère.*

*A toute ma belle-famille HOUMIL de plus grand au plus petit.*

*A tous mes meilleures amies.*

*Houmíl Leíla*





# DÉDICACES

*A mes très chers parents*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération, ma reconnaissance et l'amour éternel, pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Ce travail vous est particulièrement dédié, tout le mérite vous revient. Que dieu, le tout puissant, vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeurez le flambeau illuminant notre chemin.*

*A mon cher et seul frère Mohamed, en témoignage de la profonde affection et l'indéfectible attachement qui nous lie. Je te souhaite une vie pleine de succès, santé et prospérité.*

*A la mémoire de ma chère sœur Saliha, que dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde, que dieu t'accueille dans son vaste paradis.*

*A mes très chères sœurs, Lynda, Nadjet et petite Soumia, en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A toute la famille, avec mes sentiments de respect et d'affection.*

*A mes deux copine qui m'on accompagnée dans ce travail Ibtissam et Leila*

*Que ce travail soit un gage d'amitié, en vous souhaitant le bonheur et la réussite.*

*A l'amie de mon chemin Asma, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moment agréable que nous avons passées ensemble, ton soutien et tes conseils, je te remercié infiniment ma chère Asma, je te souhaite un avenir plein de joie et de réussite et que tout tes ambitions seront réalisés.*

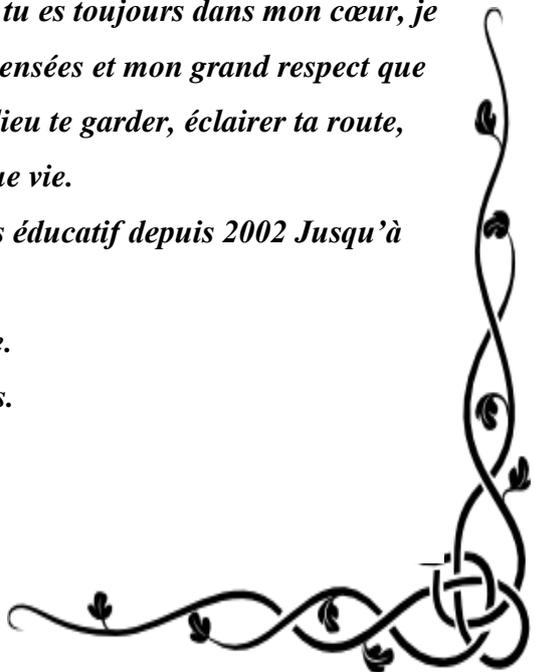
*A mon âme sœur Mouna, malgré la distance qui nous sépare tu es toujours dans mon cœur, je ne peux trouver le mot juste et sincère pour t'exprimer mes pensées et mon grand respect que j'ai pour toi, ta gentillesse et ton soutien sans égal, puisse dieu te garder, éclairer ta route, t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A tous les enseignants, mes collègues durant mon parcours éducatif depuis 2002 Jusqu'à 2020.*

*A ma promotion de biochimie.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*ABDELLAOUI Cylia*



# Sommaire

<i>Introduction</i> .....	1
<i>Objectifs</i> .....	2

## ***PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE***

### ***Première Chapitre: Physiologie De L'hémoglobine***

<i>CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE</i> .....	3
I. Généralité.....	3
II. L'hémoglobine (Hb).....	3
II.1. Définition .....	3
II.2. Structure de l'hémoglobine .....	3
II.3. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines .....	5
II.4. Les gènes de globine.....	8
II.4.1. Structure et localisation des gènes de globine .....	8
II.5. Le taux normal de l'hémoglobine .....	10
II.6. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine .....	11
II.6.1. Biosynthèse de l'Hb .....	11
II.6.2. Catabolisme de l'Hb.....	12
II.7. Fonction .....	13

### ***Deuxième Chapitre: Drépanocytose***

<i>CHAPITRE II : DREPANOCYTOSE</i> .....	14
I. Les hémoglobinopathies .....	14
I.1. Les hémoglobinopathies quantitatives .....	14
I.2. Les hémoglobinopathies qualitatives.....	14
II. Drépanocytose.....	15
II.1. Définition .....	15
II.2. Historique.....	16
II.3. Epidémiologie .....	17
II.3.1. Répartition géographique .....	17

II.3.2. Fréquence.....	19
II.4. Génétique et physiopathologie .....	19
II.4.1. Génétique.....	19
II.4.2. Physiopathologie de la drépanocytose (moléculaire, cellulaire et vasculaire) .....	22
II.4.3. Génétique Polymérisation de l'hémoglobine S .....	24
II.4.4. Mécanisme d'hémolyse .....	25
II.5. Diagnostique biologique .....	26
II.5.1. Circonstances de découverte.....	26
II.5.2. Diagnostic positif .....	28
II.5.3. L'enquête familiale .....	32
II.6. complication de la drépanocytose .....	34
II.6.1. Complication aiguës.....	34
II.6.2. Complications chronique.....	36
II.7. Traitement .....	38
II.7.1. Transfusion sanguine.....	38
II.7.2. Traitements pharmacologiques .....	41
II.7.3. La greffe de moelle .....	42
II.7.4. L'éducation sanitaire .....	43
 <b><i>PARTIE EXPERIMENTALE</i></b>	
<b><i>MATERIELS ET METHODES</i></b> .....	44
I. Cadre d'étude.....	44
II. Sujets, matériel et méthode d'étude .....	44
II.1. Patients.....	44
II.2. Matériel et méthodes de l'étude .....	44
II.2.1. Le prélèvement sanguin.....	44
II.2.2. Le test de falciformation.....	44
II.2.3. L'hémogramme.....	45
II.2.4. L'électrophorèse de l'hémoglobine .....	46

II.2.5. Le dosage du fer sérique.....	46
RESULTATS ET DISCUSSION.....	47
I. Premier cas.....	47
I.1. Symptômes .....	47
I.2. Arbre généalogique.....	47
I.3. Histoire de la maladie .....	48
I.4. Diagnostic.....	48
I.5. Conclusion.....	49
II. Deuxième cas.....	49
II.1. Symptômes .....	49
II.2. Arbre généalogique.....	49
II.3. Historique de la maladie .....	50
II.4. Diagnostic .....	50
II.5. Conclusion .....	51
<b>Conclusion</b> .....	52

**Annexe vii**

**Références bibliographiques viii**

**Résumé**

## *Liste des tableaux*

---

<b>Tableau 1</b> : Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie.....	7
<b>Tableau 2</b> : Les valeurs normales de l'hémoglobine selon l'âge. ....	11
<b>Tableau 3</b> : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents.....	21
<b>Tableau 4</b> : Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis Sanguin en fonction du type d'atteinte génétique .....	28
<b>Tableau 5</b> : Indications des échanges transfusionnels.....	40

## Liste des figures

---

<b>Figure 1 :</b> Représentation tridimensionnelle d'un tétramère d'hémoglobine.....	5
<b>Figure 2 :</b> Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte .....	6
<b>Figure 3 :</b> Localisation des gènes de globine.....	8
<b>Figure 4 :</b> Structure et organisation schématique des deux familles de la globine.....	10
<b>Figure 5 :</b> Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants.....	10
<b>Figure 6:</b> Frottis sanguin d'un sujet drépanocytaire à gauche. Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage à droite. ....	11
<b>Figure 7 :</b> La répartition géographique de l'hémoglobine S dans le monde. ....	18
<b>Figure 8 :</b> La drépanocytose au niveau du génotype.....	19
<b>Figure 9 :</b> La drépanocytose au phénotype moléculaire.....	20
<b>Figure 10 :</b> Mode de transmission génétique de la drépanocytose.....	21
<b>Figure 11:</b> Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose .....	23
<b>Figure 12 :</b> Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	24
<b>Figure 13 :</b> Altérations membranaires du globule rouge drépanocytaire.....	25
<b>Figure 14 :</b> Migration électrophorétique des hémoglobines.....	30
<b>Figure 15 :</b> Test d'Itano .....	31
<b>Figure 16 :</b> Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin au MGG Gx1000.....	31
<b>Figure 17 :</b> Profil d'une IEF utilisée pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose.....	32

## *Liste des abréviations*

---

- % :** Pour cent.
- °C:** Degré Celsius.
- 2,3 DPG :** 2,3 diphosphoglycérate.
- Å :** Ångström.
- AA :** Acide aminé.
- ADN :** Acide Désoxyribonucléique.
- ALA :** δ-amino-lévulinique.
- Arg :** Arginine.
- ARNm :** Acide ribonucléique messenger.
- AVC :** Accidents Vasculaires Cérébraux.
- AVO :** Accidents vaso-occlusifs.
- Ca<sup>2+</sup> :** Calcium.
- CCMH :** Concentration corpusculaire moyenne en Hb.
- CD36:** Cluster of differentiation 36.
- CLHP :** Chromatographie Liquide Haute Performance.
- CO<sub>2</sub> :** Dioxyde de carbone.
- CSH :** Cellules souches hématopoïétiques
- Cys β93 :** Cystéine β 93.
- DOM:** D'Outre-mer.
- Fe<sup>++</sup> :** Fer.
- g :** Gramme.

***g/dl*** : Gramme par décilitre.

***g/l*** : Gramme par litre.

***Glu*** : Acide glutamique.

***GMPc*** : Guanosine Monophosphate Cyclique.

***GR*** : Globule rouge.

***Hb*** : Hémoglobine.

***Hb A*** : Hémoglobine adulte.

***Hb F*** : Hémoglobine fœtale.

***Hb S*** : Hémoglobine S, drépanocytose.

***His E7*** : Histidine distale, histidine sur la position 7 du segment hélicoïdal E.

***His F8*** : Histidine proximale, histidine sur la position 8 du segment hélicoïdal F.

***His*** : Histidine.

***HLA*** : Human leucocyte antigen.

***Hp*** : Haptoglobine.

***HPLC*** : Chromatographie Liquide Haute Pression.

***HS40*** : Site hypersensible à 40 Kb.

***HTAP*** : Hypertension artérielle pulmonaire.

***HU*** : Hydroxyurée.

***ICAM-1*** : Intercellular Adhesion Molecule -1.

***IEF*** : Isoélectrofocalisation.

***IgG*** : Immunoglobuline G

***IL-6*** : Interleukine 6.

***K<sup>+</sup>*** : Potassium.

***kDa*** : kilo Dalton.

**LCR :** Locus control région.

**M/ $\mu$ L :** Mole par microlitre.

**mg :** Milligramme.

**mg/l :** Milligramme par litre.

**Mg<sup>2+</sup>:** Magnésium.

**ml/kg :** Millilitre par kilogramme.

**Mst II :** Enzyme de restriction extrait de *Microcoleus species*.

**Na<sup>+</sup>:** Sodium.

**NADPH :** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NFS :** Numération formule sanguine.

**NO:** Monoxyde d'azote.

**O<sub>2</sub>:** Oxygène.

**ORL:** Oto-rhino-laryngologie.

**PCR :** Polymérase Chain Réaction.

**PH :** Potentiel hydrogène.

**PPIX:** Protoporphyrine IX.

**SCA:** Sickle- cell anemia.

**SCD:** Sickle- cell disease.

**SDM :** Syndrome drépanocytaire majeur.

**SRE :** Système réticuloendothélial.

**STA :** Syndrome thoracique aiguë.

**TNF-  $\alpha$ :** Tumor necrosis factor-  $\alpha$ .

**Val :** Valine.

**VCAM-1:** Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

***VGM*** : Volume globulaire moyen.

***$\alpha$*** : Alpha.

***$\beta$*** : Bêta.

***$\gamma$*** : Gamma.

***$\delta$*** : Delta.

***$\varepsilon$*** : Epsilon.

***$\zeta$*** : Zêta.

***$\psi$*** : Psi.

مرض الخلايا المنجلية هو اضطراب وراثي في الهيموغلوبين يتم توريثه بطريقة وراثية متنحية و ينتج عن طفرة نقطية في الكودون السادس لجين الغلوبين. تسبب هذه الطفرة تخليق هيموغلوبين غير طبيعي هيموغلوبين S.

في الواقع ، في الحالة غير المؤكسجة تتسبب بلمرة الهيموجلوبين S في انجلاء خلايا الدم الحمراء مما يفقدها خصائصها المرنة في تغيير بنيتها اللازمة للمرور عبر الأوعية الصغيرة مما تسبب فقر الدم الانحلالي الذي يفسر مضاعفات الانحلالي الأوعية الدموية لهذا المرض. بالإضافة إلى ذلك، زيادة في لزوجة الدم و اكتساب خاصية الالتصاق ببطانة الأوعية الدموية. ثلاثة أعراض أساسية تميز هذا المرض (الألم وفقر الدم و الالتهابات) تؤدي في الغالب إلى تشخيص بيولوجي قائم على البحث و تقدير كمية الهيموغلوبين S. حاليا هناك العديد من المواقف العلاجية التي تجعل من الممكن تحسين إدارة علاجية للمرضى. و مع ذلك، يجب أن تكون هذه الإدارة متعددة التخصصات و تتألف من الوقاية من مضاعفات لهذا المرض.

الكلمات المفتاحية : فقر الدم المنجلي، وراثي، الهيموغلوبين S، انجلاء.

## *INTRODUCTION*

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques dans lesquelles il existe une anomalie héréditaire de l'hémoglobine, sont le plus souvent responsable d'anémies hémolytiques, les thalassémies et les hémoglobines anormales (hémoglobine C; Hémoglobine D; hémoglobine E) (**Galactose et al, 1996**). Ces pathologies constituent un problème de santé publique dans de vastes parties de monde. Elles représentent une variation significative de la sévérité clinique, il est maintenant évident que le patrimoine génétique des individus touchés donne une partie importante de la variation dans le phénotype clinique.

La drépanocytose fait partie de la famille des hémoglobinopathies, la première description de cette maladie a été faite en 1904 par Herrick qu'il a découvert suite à une observation d'un frottis sanguin qui a montré des hématies en forme de faucille. Par la suite en 1949 Pauling découvrit que la drépanocytose était une maladie de l'hémoglobine (**Iltime et Noui, 2017**).

La drépanocytose ou sickle-cell disease est une maladie génétique de l'hémoglobine à transmission autosomique récessive co-dominante, cette maladie résulte d'une mutation ponctuelle du gène de la  $\beta$ - globine qui provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale (HbS) différente de l'hémoglobine normale (HbA) caractérisée par sa capacité de se polymériser dans certaines circonstances induit à la modifications morphologiques des globules rouges. En raison des nombreux mouvements récents des populations qui caractérisent notre époque, la maladie existe aujourd'hui sur tous les continents.

Les crises douloureuses intenses ; une anémie hémolytique ; les accidents vaso-occlusifs graves et les infections, sont les complications aiguës les plus fréquentes. Cependant des complications viscérales chroniques d'origine ischémique pouvant toucher pratiquement tous les organes.

A ce jour aucun traitement universel n'est proposé pour les patients drépanocytaires, malgré de nombreuses recherches et une accumulation considérable de connaissances depuis le niveau physiologique et clinique jusqu'au niveau moléculaire, néanmoins des thérapeutiques spécifiques telles que la transfusion sanguine, l'hydroxyurée et la greffe de moelle osseuse, n'existent que pour soulager l'état du patient car la drépanocytose est une maladie dont on ne guérit pas.

### *OBJECTIFS*

Malgré toutes les difficultés que nous avons à la lumière de l'épidémie du coronavirus, nous avons essayé autant que possible en insistant pour continuer et en défiant toutes ces difficultés.

L'objectif poursuivi à travers ce travail est double. Il s'agit d'abord, d'établir une revue des connaissances relatives aux hémoglobines humaines normales, puis le but ultime de ce travail sera de contribuer à une meilleure compréhension de la drépanocytose, l'exploration des causes, mécanismes génétiques, symptômes et traitements, et l'étude des différentes méthodes de diagnostic. Car l'identification précise de la drépanocytose permet non seulement une prise en charge optimale des patients mais également l'évaluation du risque de transmission de cette maladie et d'une survie prolongée. C'est dans ce contexte que notre étude s'inscrit.

## *CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE*

### **I. Généralité**

Le sang est un liquide organique plus ou moins épais de couleur rouge qui circule dans les vaisseaux à travers tout l'organisme où il joue des rôles essentiels et multiples : nutrition, respiration, régulation, défense... Le volume de cette masse sanguine (qui varie en fonction du sexe, du poids et de la taille) se situe en général, pour un adulte entre 3,5 et 5 litres. C'est un tissu vivant, composé de cellules, qui baignent dans un liquide appelé plasma. Parmi ces cellules, les globules rouges (GR).

Un globule rouge aussi appelé hématie ou érythrocyte, est une cellule très simplifiée, disque biconcave, anucléé chez l'homme et les mammifères, elle possède une membrane déformable ce qui lui permet de circuler vers les capillaires sanguins et va permettre d'atteindre et d'irriguer les tissus du corps. Le globule rouge a une durée de vie très courte : 120 jours, donc une production permanente est nécessaire, assurée par la moelle osseuse. Il contient également un composant très essentiel dit «*Hémoglobine*».

### **II. L'hémoglobine (Hb)**

#### **II.1. Définition**

Le terme « hémoglobine » (Hb) a été introduit en 1862 par le médecin et physiologiste allemand, le **Dr Felix Hoppe-Seyler**, pour désigner la macromolécule protéique de la famille des pigments respiratoires présente à très forte concentration dans les globules rouges, où elle représente 33% de leur poids. Sa concentration moyenne est de 14 à 16 g/dl (**Wajcman, 2005**). Les valeurs normales du taux de l'hémoglobine dépendent du sexe et de l'âge du sujet. Un taux d'Hb inférieur à la norme définit une anémie (**Bernard et al, 1998**).

L'hémoglobine est présente chez presque toutes les espèces vivantes, qu'il s'agisse de micro-organismes, de plantes ou d'animaux. Toutes ces molécules ont en commun une même structure spatiale (**Laouali, 2016**).

#### **II.2. Structure de l'hémoglobine**

L'hémoglobine est un hétéro tétramère de structure globulaire d'environ 65 kDa (**Soulaimana, 2018**). Elle est constituée d'une partie protéique, **la globine**, et d'une partie non

protéique, l'**hème**. La globine est un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (**Vanhoute, 2010**), deux protomères de type **alpha** et deux protomères **non alpha** (**bêta** pour l'Hb adulte A, **gamma** pour l'Hb fœtale et **delta** pour l'HbA<sub>2</sub>) unies par des liaisons non covalentes (**Beutler et al, 2001**). Chaque protomère adopte une configuration spatiale lui donnant une forme globulaire et ménageant une « poche » superficielle dans laquelle se loge l'hème (**Figure 1**) (**Vanhoute, 2010**). L'hème est une ferroporphyrine de type IX composée également d'une partie organique dite, **protoporphyrine IX (PPIX)**, et de **fer**. Il s'agit d'une molécule aromatique constituée de quatre noyaux pyrroliques à sommet azoté réunis par des ponts méthane (-CH-); huit chaînes latérales (quatre méthyles, deux vinyles, deux acides propioniques) (**Yameogo, 2009**), ayant en son centre un atome de **fer** sous forme réduit (Fe<sup>++</sup>) (**Figure 1**).

La **structure primaire**, est représentée par l'enchaînement des acides aminés liés les uns aux autres par des liaisons covalentes. La chaîne alpha de **141** résidus d'acide aminé (AA) avec une Arginine (Arg) en position C-terminale, tandis que les chaînes, bêta, delta et gamma possèdent **146** AA et se terminent par une Histidine (His) (**Soulaimana, 2018**), et y ont beaucoup de similitudes (**Zaher, 2011**).

Dans la **structure secondaire**, les chaînes de globine adoptent une configuration en hélices discontinues. Ces dernières sont constituées des segments hélicoïdaux (sept ou huit segments) (désignés par des lettres de A à H) séparés par des segments non hélicoïdaux (**Soulaimana, 2018**). À l'intérieur de chacun de ces segments, les résidus sont numérotés d'après leur position (**Zaher, 2011**). Cette structure est stabilisée par des liaisons électrostatiques de faible énergie s'établissent entre acides aminés de deux spires voisines.

La **structure tertiaire** est compacte. Elle représente la conformation tridimensionnelle du monomère de globine. En effet, au niveau des segments non hélicoïdaux, la molécule se replie sur elle-même en une structure globulaire permettant de délimiter au centre une poche où est enfouie la molécule d'hème (**Soulaimana, 2018**). Des nombreuses liaisons s'interviennent pour stabiliser cette structure :

- Quatre liaisons interviennent au niveau du sommet des noyaux pyrroliques pour stabiliser la structure de l'hème.
- L'association entre l'hème et la globine s'effectue grâce à une liaison située au niveau de l'His F8 dite « Histidine proximale ».
- Une valence libre permet de fixer le ligand **oxygène**, qui est lui-même en rapport avec l'His E7 appelée encore « histidine distale ».

La **structure quaternaire**, est la structure de l'hémoglobine complète où les chaînes sont assemblées selon une symétrie tétraédrique, pour former à la fin un tétramère. Des contacts très rigides et apolaires prennent place dans le tétramère pour stabiliser la molécule :

- Des liaisons électrostatiques fortes mais, qui se mettent en place entre les sous-unités d'un même dimère ( $\alpha 1-\beta 1$  et  $\alpha 2-\beta 2$ ).
- Des liaisons faibles et peu rigides, impliquant essentiellement des résidus des hélices C et G et du segment FG, s'établissent entre les sous-unités de deux dimères voisins ( $\alpha 1-\beta 2$  et  $\alpha 2-\beta 1$ ) pour permettre le processus de transition allostérique (Soulaimana, 2018).
- Une molécule de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) s'y insère pour former un clamp électrostatique entre les deux chaînes  $\beta$  (Zaher, 2011).

Il existe également une **structure supra-quaternaire**. Elle représente le mode de répartition des molécules d'hémoglobine à l'intérieur des érythrocytes. Les hémoglobines sont éloignées entre elles de 8 Å et se répartissent essentiellement en périphérie pour donner la forme des hématies. Dans cette structure, l'hémoglobine peut être considérée comme une micelle avec des groupements hydrophiles situés à l'extérieur et des groupements hydrophobes localisés à l'intérieur de la molécule plus particulièrement au niveau de la poche de l'hème (Soulaimana, 2018).

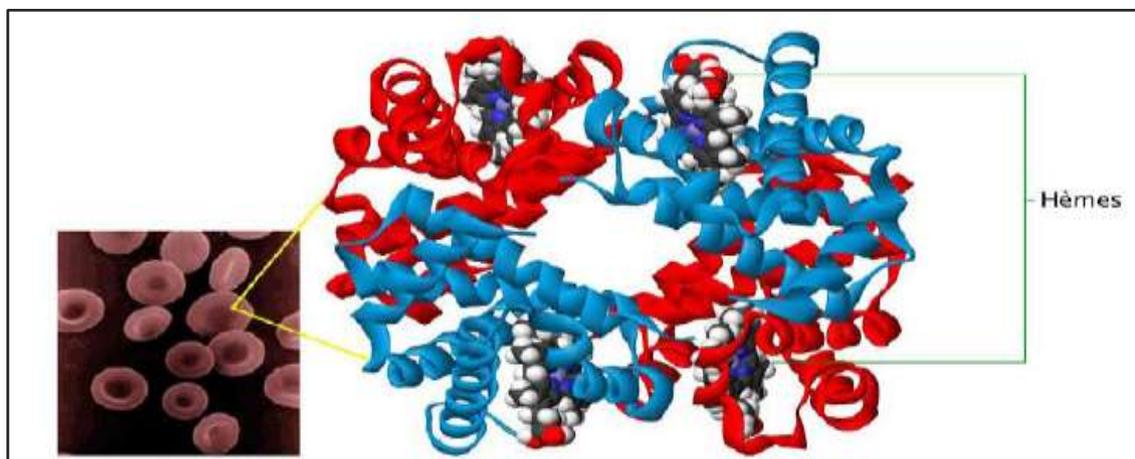


Figure 1 : Représentation tridimensionnelle d'un tétramère d'hémoglobine. (Hamiche et Zegai, 2016)

### II.3. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Chez l'homme différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours de la vie, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Deux chaînes de type  $\alpha$  ( $\zeta$  ou  $\alpha$ ) s'apparient systématiquement à deux chaînes non  $\alpha$  ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , ou  $\beta$ ) et permettent la production successive de diverses hémoglobines présentes à chaque stade de vie (Issaka, 2015).

Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change par deux commutations. La première de ces commutations (ou « Switch ») coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la seconde avec celui de la vie fœtale à la vie (Chabi, 2014). La proportion relative des hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie (Figure 2).

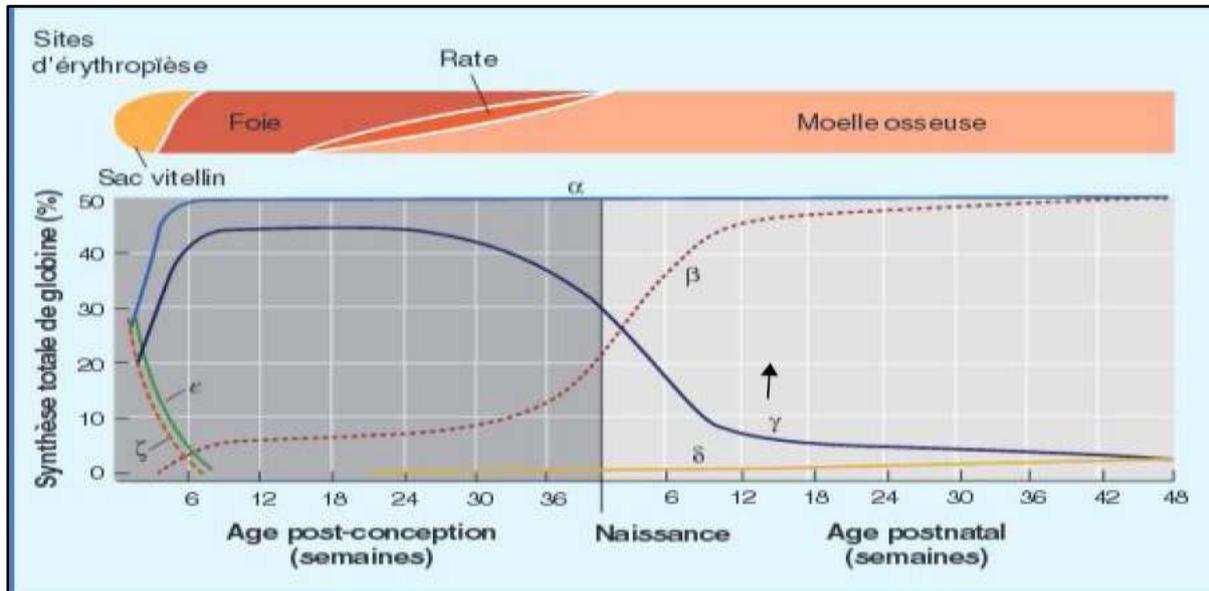


Figure 2 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte. (Joly et *al*, 2014)

#### ✓ Chez l'embryon

Durant la vie embryonnaire, L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin et les GR contiennent totalement des Hb embryonnaires. Deux types de chaîne de la famille alpha coexistent,  $\zeta$  qui apparaît la première, puis  $\alpha$ . De même il existe deux chaînes de type bêta:  $\epsilon$  et  $\gamma$ . Ces diverses sous unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon (Eleftheriou, 2007) :

L'Hb Gower 1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ).

L'Hb Gower 2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ).

L'Hb Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ).

#### ✓ Chez le fœtus

C'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse. La vie fœtale se caractérise essentiellement par la présence d'Hémoglobine fœtale ou HbF de structure  $\alpha_2 \gamma_2$ . Un faible taux d'HbF est détecté à partir de la cinquième semaine de vie intra-utérine, puis sera augmenté au cours de 8<sup>ème</sup> jusqu'à 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée à un taux de 90% (Panja et *al*, 2012) et (Wajcman, 2005).

Peu avant la naissance, entre les 32<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaines de gestation, les chaînes  $\gamma$  sont progressivement remplacées par les chaînes  $\beta$  de l'adulte (Atul et al, 2003).

✓ *A la naissance et chez l'adulte*

La synthèse des hémoglobines se poursuit dans la moelle osseuse.

Chez le **nouveau-né**, la proportion de l'**HbF** est de 75 à 85%. L'enfant atteint son profil hémoglobinique adulte vers l'âge de 6 mois, où les proportions des HbA, A2, et l'HbF de l'adulte s'équilibrent.

Chez l'**adulte**, l'HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) représente plus de 95% de la totalité des Hb. Il existe un constituant mineur, l'HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), dont la synthèse débute pendant la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ de 2,5% (Chabi, 2014). L'HbF présente avec un taux faible, qui demeure à l'état de traces <1%.

Le tableau suivant présente les formules et les proportions des différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie.

**Tableau 1: Profil des Hb normales exprimées au cours de la vie.** (Chabi, 2014) et (Laanait, 2018)

stade de développement	Type d'hémoglobines rencontrées	Formule	Proportion
<i>Stade embryonnaire</i>	<i>Hb Gower 1</i>	$\zeta_2 \epsilon_2$	..
	<i>Hb Gower 2</i>	$\alpha_2 \epsilon_2$	..
	<i>Hb Portland</i>	$\zeta_2 \gamma_2$	..
<i>Stade fœtal</i>	<i>Hb fœtal</i>	$\alpha_2 \gamma_2$	(80-95%)
	<i>HbA</i>	$\alpha_2 \beta_2$	(5-20%)
<i>à la naissance (sang du cordon)</i>	<i>HbF</i>	$\alpha_2 \gamma_2$	(75 - 85%)
	<i>HbA</i>	$\alpha_2 \beta_2$	(20 - 25%)
	<i>HbA2</i>	$\alpha_2 \delta_2$	(Traces)
<i>Stade « adulte » (au-delà de 2 ans)</i>	<i>HbA</i>	$\alpha_2 \beta_2$	(97%)
	<i>HbA2</i>	$\alpha_2 \delta_2$	(2 - 3%)
	<i>HbF</i>	$\alpha_2 \gamma_2$	(< 1%)

## II.4. Les gènes de globine

### II.4.1. Structure et localisation des gènes de globine

La synthèse de globine humaine se déroule au niveau des érythroblastes. Chaque chaîne de globine est codée par un gène différent, ces gènes sont regroupés en deux familles (cluster).

Le cluster  $\alpha$  et le cluster  $\beta$ ; qui sont relativement petits, respectivement de 35 kb et 60 kb (Soulaimana, 2018). Ces clusters ont également une structure similaire : chacun est formé de trois exons (régions codantes) séparés par deux introns (régions non codantes), Cependant le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes  $\beta$  globine ; la région transcrite est précédée d'un promoteur (boîtes TATAA et CCAAT) et de séquences régulatrices en amont qui synchronisent l'expression des gènes des différentes globines en fonction des cellules érythropoïétiques (Laanait, 2018).

Par ailleurs, au niveau des deux clusters, les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans lequel ils s'expriment au cours du développement ontogénique et leur expression est coordonnée précisément pour aboutir à une synthèse équivalente des globines de la famille  $\alpha$  et de la famille  $\beta$ . L'organisation des familles des gènes de globine est illustrée par les figures 3, 4 et 5 (Issaka, 2015).

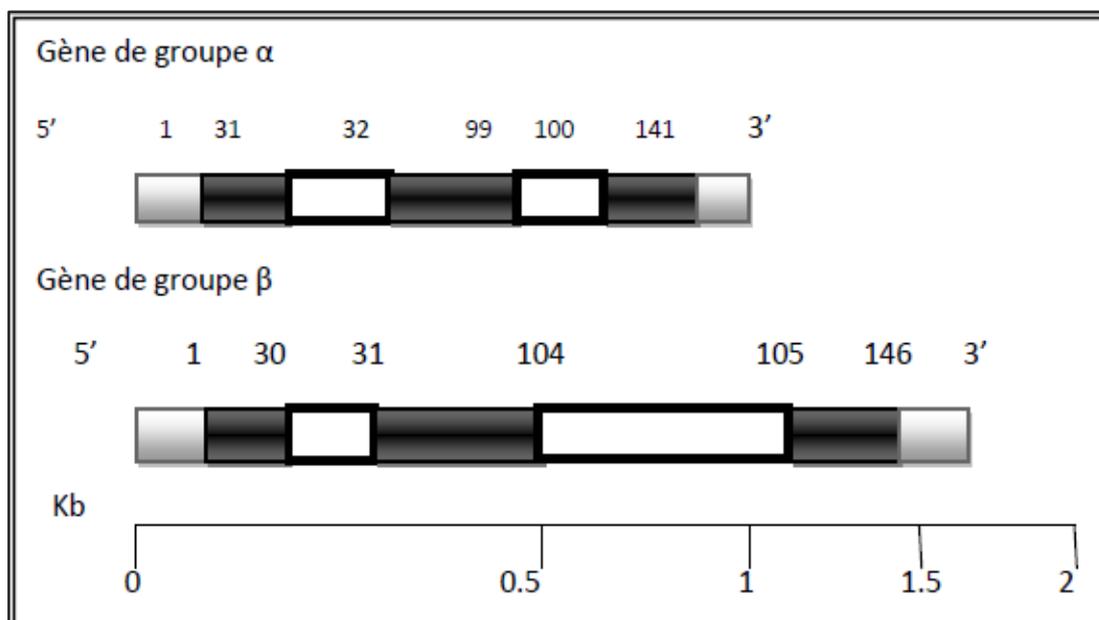


Figure 3 : Localisation des gènes de globine. (Raisonnier, 2002)

Les carrés noirs correspondent aux exons. Les carrés gris sont les séquences non traduites et les carrés blancs les intron.

#### II.4.1.1. La famille des gènes $\alpha$ globines

Le cluster  $\alpha$  est localisé sur la partie distale du bras court du chromosome 16 (16p13.3) (Deisseroth et al, 1977), il est composé, de 5' à 3': trois gènes fonctionnels ( $\zeta$ ,  $\alpha^1$ ,  $\alpha^2$ ), trois pseudo-gènes non fonctionnels ( $\Psi\zeta$ ,  $\Psi\alpha^1$  et  $\Psi\alpha^2$ ) s'intercalent entre  $\zeta$  et  $\alpha_2$  et. Une région cis-régulatrice a été identifiée en amont de  $\zeta$  nommée **HS40** (Site hypersensible à 40 Kb), elle contrôle l'expression des gènes  $\zeta$  et  $\alpha$ . Le gène  $\zeta$ , le plus télomérique, est le premier exprimé durant l'embryogenèse qui remplace les chaînes  $\alpha$  au cours des premières semaines de la vie embryonnaire. Les gènes  $\alpha^1$  et  $\alpha^2$  sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte, tous les deux codent pour la même chaîne de globine  $\alpha$ . Le phénomène de la commutation des gènes (le Switch), c'est-à-dire le passage de l'expression du gène  $\zeta$  à celle des gènes  $\alpha$ , au début de la vie fœtale, n'est pas encore clairement décrypté (Djamaa, 2012).

#### II.4.1.2. La famille des gènes $\beta$ globines

Le cluster  $\beta$  se trouve à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (11p15.5) qui comprend de 5' vers 3' (Deisseroth et al, 1977): cinq gènes fonctionnels ( $\epsilon$ ,  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ ), un pseudo-gène non fonctionnel ( $\Psi\beta$ ) localisé entre les paires  $G\gamma / A\gamma$  et  $\delta / \beta$  (Figure 4) et une région régulatrice appelée **LCR** (Locus control région) composée de plusieurs sites en amont et d'au moins un site en 3' du locus  $\beta$ .

Le gène  $\epsilon$ , le plus proche en 5' du complexe, est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire. Les gènes  $G\gamma$  et  $A\gamma$  s'expriment durant la vie fœtale et ils ne diffèrent que dans le codon 136 (glycine pour la chaîne  $G\gamma$  et alanine pour la chaîne  $A\gamma$ ). L'expression du gène  $\beta$  commence dès la vie fœtale et atteindra son plateau d'expression quelques mois après la naissance. Le gène  $\delta$ , dont l'expression débute seulement après la naissance, est faiblement transcrit.

La commutation des gènes de la famille  $\beta$ , sous le contrôle des éléments du LCR entre autres, se fait en deux étapes :  $\epsilon$  vers  $G\gamma$  et  $A\gamma$ , au début de la vie fœtale, puis  $\beta$  et  $\delta$  dans la période périnatale (Djamaa, 2012).

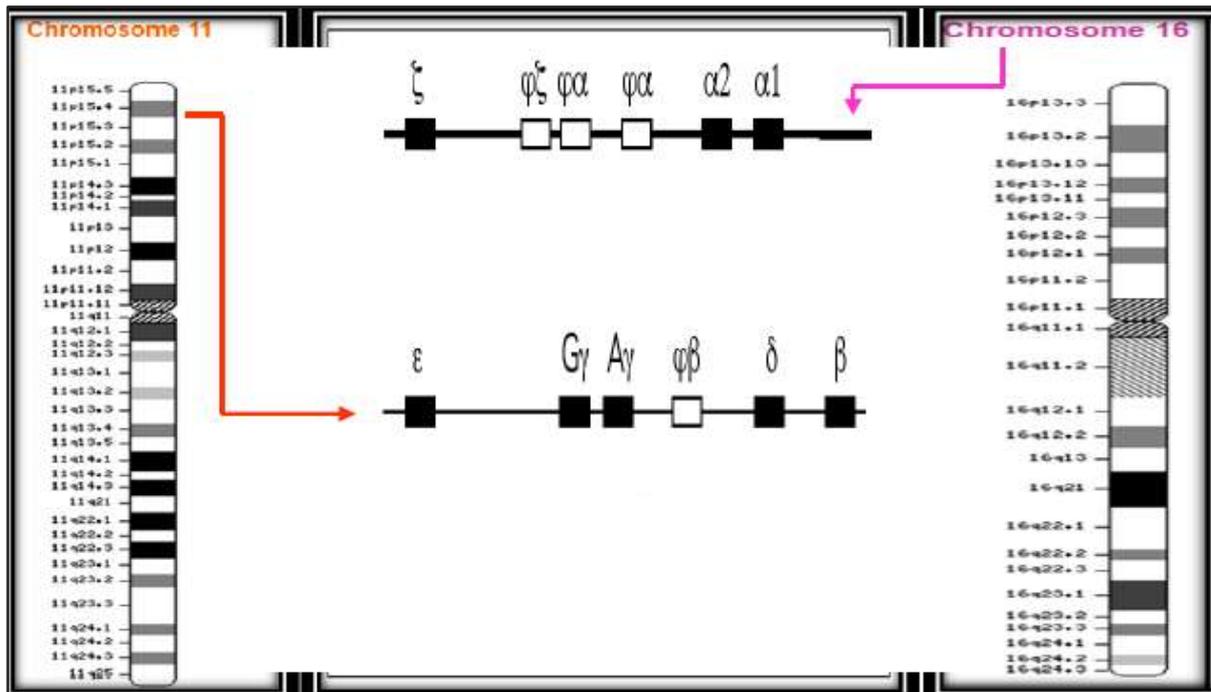


Figure 4: Structure et organisation schématique des deux familles de la globine. (Barrère, 2005)

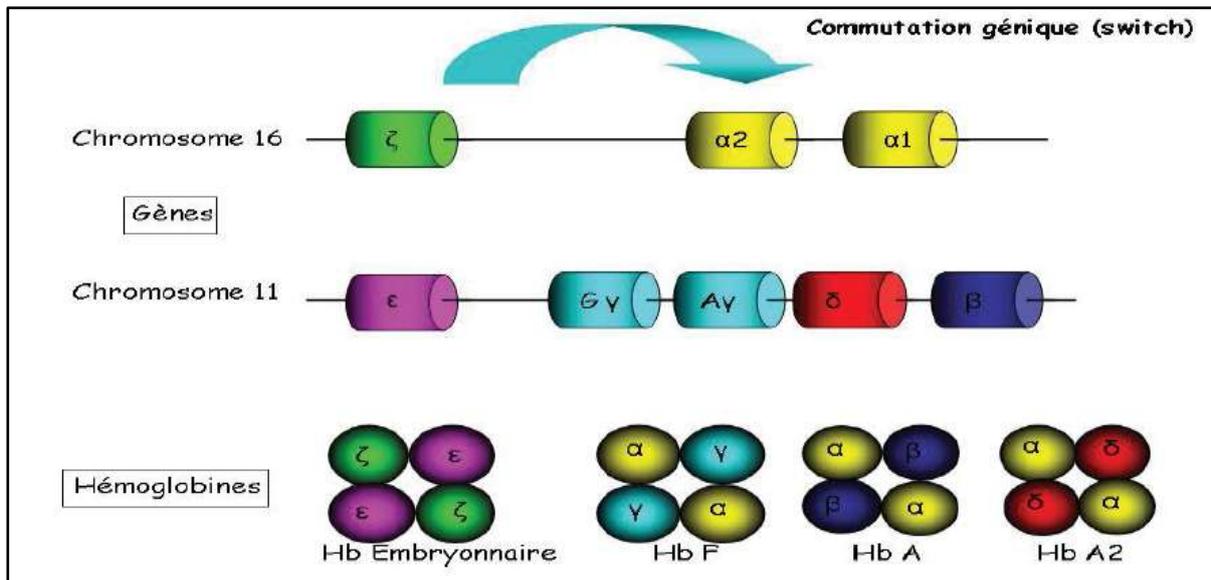


Figure 5: Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants. (Bonello-Palot et Badens, 2010)

### II.5. Le taux normal de l'hémoglobine

Les taux d'hémoglobine normaux varient en fonction de l'âge et du sexe d'un individu. Elles sont énumérées suivant:

**Tableau 2 : Les valeurs normales de l'hémoglobine selon l'âge.** (Armari, 2004) et (Jutras et al, 2014)

Le taux normal d'hémoglobine	Age	Valeur d'Hb (g/l)
<i>Chez les nouveaux nés</i>	1 jour	170-200
	7 jours	170-210
	21 jours	130-180
	3 mois	100-130
	6 mois	110-140
	1 an	110-150
<i>Chez les enfants</i>	6 ans	125-150
	10 ans	135-150
<i>Chez l'adulte</i>	Femme	120-160
	Homme	140-180
	Femme enceinte	110

## II.6. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine

### II.6.1. Biosynthèse de l'Hb

L'érythrocyte humain est une cellule anucléée, donc dépourvue de l'équipement nucléaire et enzymatique nécessaire à la synthèse des protéines. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a donc été synthétisée au cours des étapes de l'érythropoïèse qui ont conduit à la formation de l'hématie mature (Zaher, 2011).

La synthèse de l'Hb a lieu dans le cytoplasme des érythroblastes et des réticulocytes de la moelle osseuse.

#### II.6.1.1. La synthèse des chaînes de globines

La synthèse de la globine suit le schéma de la synthèse des protéines comme chez tous les eucaryotes et est sous la dépendance de deux gènes de structure autosomique. Dans le noyau de cellule l'information génétique nécessaire à l'élaboration d'une chaîne de globine est transcrite

en ARNm, ce dernier subit une migration dans le cytoplasme où il sera traduit en protéine par les ribosomes des érythroblastes et réticulocytes.

### *II.6.1.2. La synthèse de l'hème*

La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine. L'hème est issu d'une suite de réactions qui commencent dans les mitochondries et poursuivent dans le cytosol.

A l'intérieur de la mitochondrie, une molécule de la glycine et de l'acide succinique et sous l'influence d'enzyme ALA synthétase conduisent la formation d'acide  $\delta$ -amino-lévulinique (ALA). Deux molécule d' $\delta$ -amino-lévulinique s'unissent pour former le porphobilinogène à l'extérieur de la mitochondrie, se dernier à poursuivre plusieurs réactions dans le cytosol pour aboutir à la fin à la formation de coproporphyrinogène. En fin dans la mitochondrie, le coproporphyrinogène est transformé en protoporphyrine qui après incorporation du fer devient l'hème (**Coujard et al, 1980**). L'hème sort des mitochondries, s'associe à la globine et forme une sous-unité. L'association de quatre sous-unités constitue le tétramère (**Voir annexe**).

### **II.6.2. Catabolisme de l'Hb**

Les érythrocytes vieux ou endommagés, après une durée de vie de 120 jours, sont détruits par les macrophages, les cellules phagocytaires de la rate et du foie ou ce qu'on appelle *le système réticuloendothélial* (SRE). Chez un sujet normal, 1 /120 globules rouges sont détruites chaque jour, libère 6 à 8 g d'hémoglobine. Cette hémoglobine va être catabolisée (**Otmani, 2008**). La globine est décomposée en acide aminé (**Hamiche et Zegai, 2016**), tandis que l'hème va suivre des voies complexes de dégradation. La dégradation de l'hème par une enzyme hémooxygénase conduit la libération des pigments de la bilirubine et la biliverdine qui sont lies ou conjugués à l'acide glycuronique dans le foie, puis passent dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile (**Brooker, 2000**). Le fer libéré est réutilisé par l'hématopoïèse pour la synthèse d'une nouvelle molécule d'Hb.

Une hémolyse intravasculaire entraîne la libération d'Hb dans le plasma qui est captée par l'haptoglobine (Hp). Le complexe Hp-Hb est capté par l'hépatocyte du foie, au niveau du quel l'hémoglobine est dégradée (**Otmani, 2008**).

L'haptoglobine est une glycoprotéine sérique synthétisée par le foie. Sa structure biochimique associe une chaîne beta à deux types de chaînes alpha. Elle permet également de suspecter un phénomène d'hémolyse intra-vasculaire.

### II.7. Fonction

La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus (**Gulbis et al, 2004**). L'Hb est encore impliquée dans le transport du gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) des tissus aux poumons, et dans le maintien de l'équilibre acido-basique intra-érythrocytaire (**Hessissen et Harif, 2010**).

En plus de ses fonctions physiologiques de transporteur d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>, l'hémoglobine pourrait avoir un rôle dans le stockage et le transport du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier se lierait à la Cys β93 de l'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) et s'en détacherait lors de la désoxygénation, permettant alors une meilleure oxygénation des tissus périphériques par son effet vasodilatateur (**Wajcman, 2005**).

L'hémoglobine étant le composant principal du globule rouge, c'est elle qui lui donne la coloration rouge, elle affecte la taille de la cellule, sa forme, sa déformabilité et sa fonction.

---

## CHAPITRE II : DREPANOCYTOSE

### I. Les hémoglobinopathies

Les notions fondamentales de la structure, la synthèse et le fonctionnement de la molécule de l'Hb permettent de comprendre la physiopathologie des hémoglobinopathies. En effet, des défauts génétiques au niveau des gènes gouvernant la synthèse des chaînes de globines aboutissent aux anomalies de l'hémoglobine (Issaka, 2015). Elles se répartissent en deux grands groupes :

- Les hémoglobinopathies quantitatives.
- Les hémoglobinopathies qualitatives.

#### I.1. Les hémoglobinopathies quantitatives

Elles constituent un groupe d'affections caractérisées par une absence, une insuffisance ou une anomalie de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine, sans altération de la protéine, ce qui a pour conséquence un déséquilibre entre les chaînes  $\alpha$  et non  $\alpha$ . Nous parlons des syndromes thalassémiques.

Selon la chaîne de globine touchée on distingue les  $\alpha$ -thalassémies, les  $\beta$ -thalassémies, les  $\delta$ - et  $\gamma$ -thalassémies (sans effet clinique), les  $\delta\beta$ -thalassémies (quand les chaînes  $\delta$  et  $\beta$  sont touchées). Du point de vue de la santé publique, seules les  $\alpha$  et  $\beta$  thalassémies ont un impact socioéconomique important (Badens, 2000) et (Khadijetou, 2013).

#### I.2. Les hémoglobinopathies qualitatives

Les anomalies qualitatives conduisent à la production d'une structure anormale de l'hémoglobine, la plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement par mutation d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. Les variants les plus connus sont : *L'hémoglobine C*; *L'hémoglobine D*; *L'hémoglobine E*; *L'hémoglobine O-Arab* et *L'hémoglobine S (Drépanocytose)*.

## II. Drépanocytose

### II.1. Définition

Le mot drépanocytose est composé de deux mots grecs « drepanon » qui signifie faucille, et « kutos » pour cellule (Bizot, 2018). La drépanocytose est également appelée : **une anémie à hématies falciformes, sickle cell anemia (SCA)**. Il s'agit d'une maladie génétique héréditaire caractérisée par l'altération de l'hémoglobine (Hb) sous l'effet d'une mutation unique, ponctuelle du sixième codon du gène  $\beta$  globine, responsable à la synthèse d'une **hémoglobine anormale HbS**. Dans des conditions de désoxygénation, cette hémoglobine se polymérise, ce qui rigidifie les érythrocytes et les déforment en faucille (Gulbis et al, 2005) avec une diminution de leur durée de vie : 30 à 60 jours. Ils ont, alors, des difficultés à circuler et peuvent occasionner des caillots dans les vaisseaux (Figure 6), à l'origine de nombreuses complications et douleurs.

Les syndromes drépanocytaires « majeurs » (SDM) regroupent la forme homozygote **S/S** et les formes hétérozygotes composites **S/C** et **S $\beta$ <sup>+</sup>** ou **S $\beta$ <sup>0</sup>** thalassémie. La forme homozygote **SS** a une évolution plus sévère, mais la plupart des complications y compris les plus graves peuvent être observées au cours des formes hétérozygotes composites. Par opposition, les sujets hétérozygotes **AS** (transmetteurs sains) sont en règle générale asymptomatiques (Habibi et al, 2007).

Cliniquement la drépanocytose se manifeste souvent par une anémie chronique, une sensibilité accrue aux infections et des accidents vaso-occlusifs (AVO) micro vasculaires.



**Figure 6: Frottis sanguin d'un sujet drépanocyttaire à gauche. (Giroto et al, 2003) Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage à droite. (Rees et al, 2018)**

## II.2. Historique

La drépanocytose est la première maladie moléculaire décrit à **Chicago** en **1910** par **HERRICK** chez un étudiant noir de vingt ans présentant une anémie sévère avec des hématies en forme de faucille. A partir de ce moment, des cas d'anémies à hématies falciformes ont été trouvés de plus en plus fréquemment, ils concernaient tous des sujets noirs ou des métis (**Keita, 2009**).

En **1917**, le Dr **EMMEL** découvre que les hématies des patients atteints de drépanocytose ont une forme normale en présence d'oxygène. Il montre que la forme des érythrocytes est dépendante du taux d'oxygène et il introduit les notions de falciformation et défalciformation : test d'Emmel (**Emmel, 1917**). En **1923**, **TALIAFERO** et **HUCK** proposent à la lumière des faits cliniques la notion d'anomalie héréditaire à transmission semi-dominance.

Le terme « d'anémie drépanocytaire » a été proposé par **HANN** en **1928** ; les anglo-saxons disent « sickle cell disease », les francophones utilisent plus volontiers le terme de « drépanocytose » (**Keita, 2009**).

En **1929**, **HAHN** et **GILLEPSIE** remarquaient que la déformation des globules rouges n'a lieu que lorsque la pression en oxygène dans le sang est inférieure à 50 mm de mercure. Ceci est réversible lors de l'augmentation de la pression en oxygène (**Ouakasse, 2015**).

Dès **1940**, **Irving SHERMAN**, alors étudiant à l'université Johns HOPKING constate que les hématies des patients atteints de drépanocytose ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimique que celles des patients sains (**Sherman, 1940**). Ainsi, en **1948**, **Janet WATSON**, pédiatre hématologiste à New-York, suggère que la présence de l'hémoglobine foétale chez les nouveau-nés de parents atteints, les protège transitoirement de la falciformation (**Rasolofonirina, 2019**).

Ensuite, ce n'est qu'en **1949** que les travaux de **PAULING**, **SINGER** et **ITANO** mettent en évidence la synthèse par les sujets malades d'une hémoglobine anormale (l'hémoglobine S) supposée responsable de l'anémie falciforme. Cette molécule présente des propriétés électrophorétiques différentes de celles de l'hémoglobine normale (**Rasolofonirina, 2019**), dans cette année aussi le monsieur **James NEEL** découvre que la drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive.

En **1956**, **Vernon INGRAM** complète la découverte du professeur **PAULING** et découvre que les deux types d'hémoglobines n'ont qu'un acide aminé différent. Dans les années **1960**, le projet mondial de séquençage du génome humain a permis aux scientifiques de mettre en évidence le gène de la chaîne bêta de globine sur le chromosome 11. En **1978**, **Tom MANIATIS**

isole et séquence les gènes des chaînes bêta et delta de l'hémoglobine. La même année, **Richard RIFKIND** découvre le fonctionnement de l'érythropoïèse et différencié des cellules en érythrocyte *in vitro* (**Bizot, 2018**).

À partir du milieu des années **1980**, les médecins ont traité les patients à l'aide d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de moelle osseuse. Les cellules sont prélevées chez des donneurs apparentés sains dont le groupe HLA (human leucocyte antigen) est le plus proche possible de celui du patient. Seuls les patients présentant les symptômes les plus graves, nécessitant plusieurs transfusions sanguines par semaine étaient éligibles à ce traitement à cause des effets secondaires graves associés (**Bizot, 2018**). Alors en **1998**, les protocoles de greffes de CSH de moelle osseuse commencent à être maîtrisés, et en **1995**, l'hydroxyurée devient le premier et le seul médicament permettant de prévenir les complications dues à la maladie (**Neel, 1949**) et (**Ingram, 1956**).

### II.3. Epidémiologie

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente et la plus grave, qui concerne des millions de familles porteurs de traits drépanocytaires dans plusieurs dizaines de pays dans le monde (**Laouali.2016**). Près de 120 millions de personnes seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire (sujets hétérozygotes) (**Lelong et al.2009**), et environ 50 millions de sujets sont atteints de drépanocytose (sujets homozygotes). Donc elle considérée comme un problème mondial de santé publique.

#### II.3.1. Répartition géographique

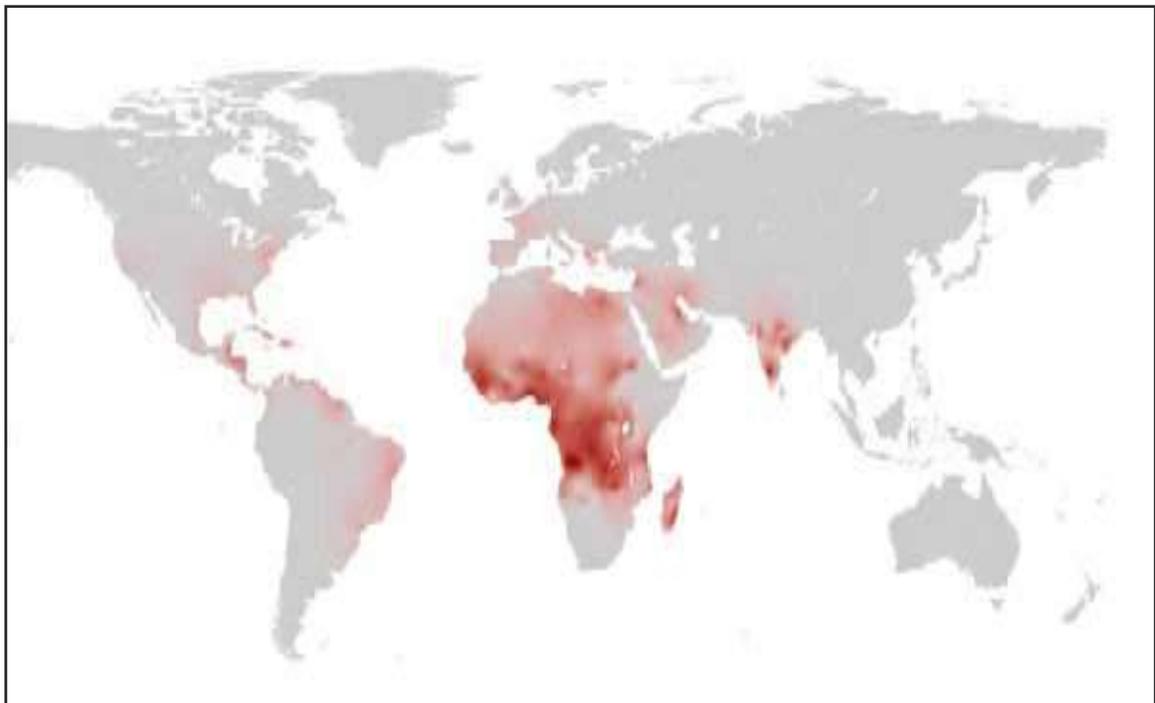
La distribution du gène de l'HbS est ubiquitaire, il est particulièrement fréquent chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie saoudite et de pays méditerranéens (Maghreb, Italie du Sud, Grèce), à Madagascar, aux Antilles et en Amérique du Nord et du Sud (**Figure 7**) (**Djamaa, 2012**).

A la fin des années 40, une hypothèse selon laquelle ces foyers de forte concentration de l'HbS coïncideraient avec la distribution du paludisme, a été formulée. Les individus hétérozygotes A/S bénéficieraient d'une protection élevée contre le paludisme en comparaison aux sujets sains A/A sensibles au parasite *Plasmodium falciparum* dans les régions endémiques pour le paludisme et aux malades S/S protégés du parasite mais mourant prématurément de la drépanocytose. Ainsi, la fréquence de la drépanocytose serait élevée dans les populations africaines soumises à une forte pression du paludisme en raison de l'avantage sélectif des

porteurs du trait drépanocytaire A/S, permettant la pérennisation du gène  $\beta^S$  dans les régions impaludées (**Hierso, 2015**). La relative protection face au parasite serait due d'une part, à la diminution du pH des cellules infectées facilitant la destruction des hématies et donc interrompant le cycle de vie du parasite et, d'autre part, à la faible concentration intracellulaire en potassium des hématies portant l'HbS conduisant également à la mort du parasite (**Charrin, 2016**).

L'origine multicentrique de la mutation drépanocytaire a été établie par la découverte d'haplotypes de restriction différents liés à la mutation drépanocytaire. Cinq foyers ont été identifiés: haplotype Sénégal, Bénin, Bantu, Cameroun, et asiatique. Le gène présent dans le pourtour méditerranéen et dans l'ouest de l'Arabie Saoudite est lié à l'haplotype Bénin ; celui présent dans l'est de l'Arabie saoudite et sur le continent indien est lié à l'haplotype asiatique (**Arnal et Girot, 2002**).

En Algérie, Les hémoglobinopathies sont très fréquentes dans la zone frontalière algéro-tunisienne, dont 95% sont des SDM (**Mekouba et al, 2013**). La drépanocytose est fréquente notamment à l'Est du pays (Annaba, Skikda et El Tarf) ainsi que Cherchell au centre, où dénombre le plus grand nombre des malades. Comme pour toutes les maladies génétiques à transmission récessive, en raison de la fréquence des mariages consanguins, encore élevé dans notre pays (**Bradai, 2013**).



**Figure 7 : La répartition géographique de l'hémoglobine S dans le monde. (Frédéric et al, 2016)**

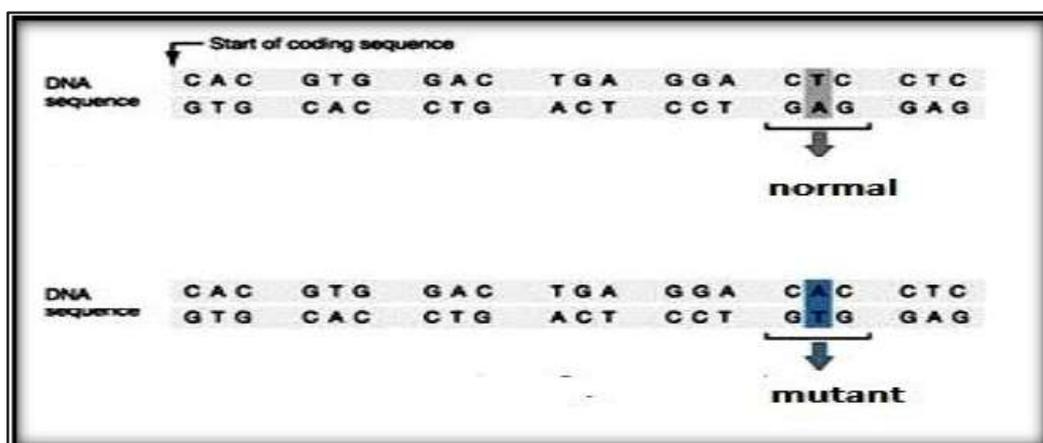
### II.3.2. Fréquence

La prévalence du trait drépanocytaire en Europe est estimée à environ 1/850, en Afrique centrale et de l'ouest à 15-25 %, dans les DOM d'Amérique à 10-12 % et selon les régions méditerranéennes entre 1 et 15 %. Une forte prévalence est observée dans les zones étant où ayant été impaludées (**Focus, 2019**). Il s'agit d'une maladie de l'enfant. Plus de 500 000 enfants drépanocytaire naissent chaque année, dont 300 000 en Afrique dont la moitié meurt avant l'âge de 5 ans. En France métropolitaine, l'Île-de-France est la région de prédominance avec 1/892 nouveau-nés atteints (**Focus, 2019**). L'espérance de vie dépend de la prise en charge et est d'autant plus élevée que le pays est développé. Aux Etats-Unis, elle est de 40 à 50 ans pour les malades SS et de 65 ans pour les SC (**Aubry et Gauzère, 2019**).

## II.4. Génétique et physiopathologie

### II.4.1. Génétique

La drépanocytose est une pathologie génétique due à la mutation du gène qui code pour la chaîne bêta de l'hémoglobine et porté sur le chromosome 11p15.5. Une unique substitution au niveau du nucléotide en dix-septième position (sixième codon) du gène bêta globine conduit le remplacement de l'adénine par une thymine (**GAG →GTG**) (**Figure 8**).



**Figure 8 : La drépanocytose au niveau du génotype. (Faure et al, 2011)**

Ce remplacement induit un changement de l'acide aminé en sixième position sur la protéine de l'hémoglobine: l'acide glutamique est substitué par une valine (**Figure 9**). L'hémoglobine qui résulte de cette substitution, appelée HbS responsable de la drépanocytose.

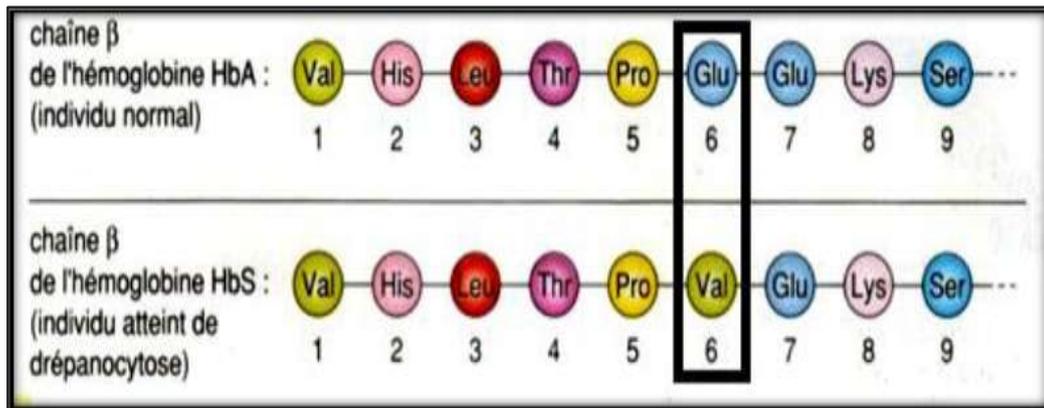


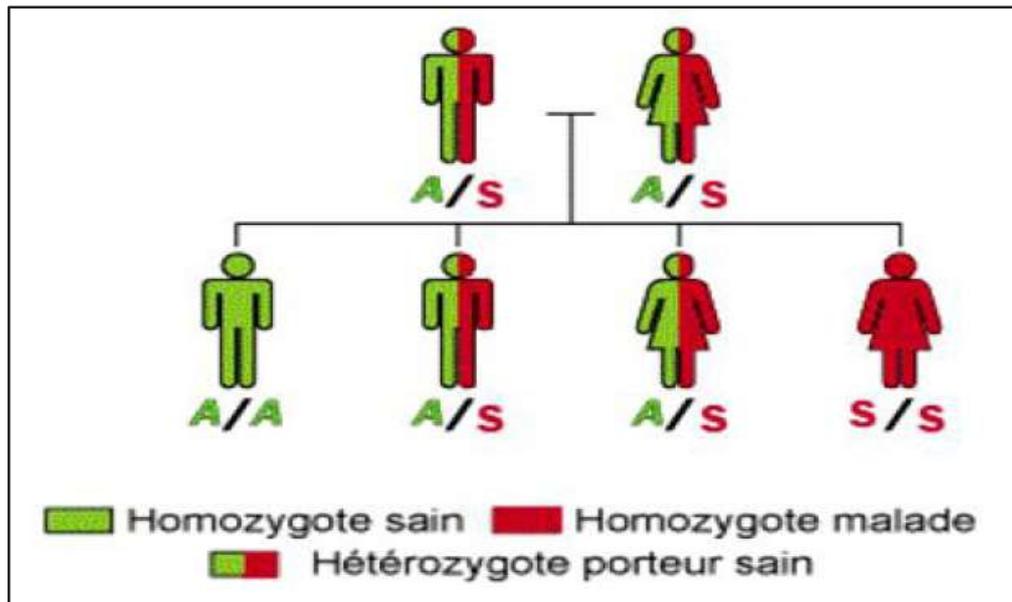
Figure 9 : La drépanocytose au phénotype moléculaire. (Faure et al, 2011)

Les conséquences de cette mutation sont l'apparition d'un site hydrophobe au niveau de la globine Bêta S, lorsqu'elle est désoxygénée et va alors se lier à un site hydrophobe d'une autre Bêta S, entraînant ainsi, par liaisons successives, la polymérisation de l'HbS (Aufradet, 2012).

#### II.4.1.1. Mode de transmission

Il existe plusieurs formes génétiques de drépanocytose. *L'homozygotie SS*, Qui est la forme la plus fréquente et la plus grave. *Les hétérozygoties composites* (Une copie du gène muté S et une copie d'une autre forme d'hémoglobine) :  $S\beta^0$ ,  $S\beta^+$ , SC et d'autres formes beaucoup plus rares.

La drépanocytose est une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif. Deux gènes bêta hémoglobiniens s'expriment à égalité, l'un de provenance paternelle, l'autre d'origine maternelle (Ouakasse, 2015). Un enfant ne peut être malade que si les deux parents sont porteurs du gène de l'HbS. Le plus souvent, les parents d'enfants malades sont hétérozygotes, c'est-à-dire qu'ils possèdent dans leur patrimoine génétique, un gène normal et un gène drépanocytaire (Itim et Noui, 2017), les deux parents hétérozygotes conduirait donc à la probabilité de donner naissance à : 25 % de sujets *homozygotes AA*, 25 % de sujets *homozygotes SS*, 50 % de sujets *hétérozygotes AS* (Figure 10) (Odièvre et al, 2011).



**Figure 10 : Mode de transmission génétique de la drépanocytose.**  
 (Rasolofonirina, 2019)

Les possibilités d’atteinte des enfants en fonction du génotype des parents sont indiquées dans le tableau ci-dessus.

**Tableau 3 : Risque d’attente des enfants en fonction du génotype des parents.**  
 (Baledent, 2006)

Père Mère	AA	AS	SS
AA	AA= 100%	AA= 50% AS= 50%	AS= 100%
AS	AA= 50% AS= 50%	AA= 25% SS= 25% AS= 50%	AS= 50% SS= 50%
SS	AS= 100%	AS= 50% SS= 50%	SS= 100%

Les formes hétérozygoties composites SC et Sβ thalassémique résulte lorsqu’un sujet drépanocytaire AS ou SS contracte une union avec un sujet hétérozygote AC ou β thalassémique hétérozygote (Ouakasse, 2015).

### II.4.2. Physiopathologie de la drépanocytose (moléculaire, cellulaire et vasculaire)

La drépanocytose est une hémoglobinopathie grave dont la sévérité est tributaire de l'interaction de multiples mécanismes propres au déclenchement des événements vaso-occlusifs (Kochkar *et al*, 2008).

#### II.4.2.1. Echelon moléculaire

La polymérisation. En milieu désoxygéné, l'HbS se polymérise et se colle à la membrane du GR. Cette polymérisation dépend de la concentration en Hb (concentration corpusculaire moyenne en Hb [CCMH]), de la composition de l'Hb (présence d'autre Hb : HbF et C notamment), de la saturation en oxygène (O<sub>2</sub>), de la température, du PH, de l'équilibre ionique...etc.

La polymérisation aura pour conséquence :

- ✓ Cristallisation de l'Hb et déformation caractéristique irréversible du GR en faucille : **la drépanocytose**.
- ✓ Augmentation de la rigidité des GR favorisant leur accumulation dans la microcirculation.
- ✓ Augmentation de la viscosité sanguine.
- ✓ Rupture et fragmentation des érythrocytes.
- ✓ Augmentation de la perméabilité cationique de GR induisant sa déshydratation.

#### II.4.2.2. Echelon cellulaire

##### A. Globules rouges

La déshydratation, phénomène important dans la constitution de l'anémie et la diminution de durée de vie érythrocytaire est le résultat de l'augmentation de la perméabilité du GR aux cations (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) (Embury *et al*, 1994).

##### ➤ Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire

La surface des GR SS est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline (IgG), proportionnelle à la densité globulaire. Cela favoriserait leur séquestration et leur destruction par les macrophages du système réticuloendothélial (Green, 1993).

##### ➤ Hyperviscosité

La rhéologie des GR SS dépend de multiples paramètres : viscosité sanguine, hématocrite, CCMH, propriétés mécaniques. La viscosité sanguine moyenne est plus élevée chez un sujet drépanocytaire que chez un sujet normal. La diminution de la déformabilité des GR, déjà présente en phase d'oxygénation, est aggravée par la désoxygénation, ce qui augmente la

viscosité et l'incapacité des érythrocytes à traverser la microcirculation (Ballas et al, 1988) et (Platt et al, 1991).

**B. Globules Blancs**

Il existe fréquemment une hyperleucocytose au cours des crises douloureuses : les patients ayant les leucocytes les plus élevés ont une mortalité plus élevée (Serjeant, 2001).

Les monocytes impliqués dans le phénomène de vaso-occlusion en activant l'endothélium par l'intermédiaire du facteur *Kappa nucléaire endothélial B* (John D et al, 2000) et (Ted wun et al, 2002).

**II.4.2.3. Echelon vasculaire**

Le premier mécanisme du complexe physiopathologique décrit depuis 1980 est souligné par l'adhérence anormale du globule rouge drépanocytaire aux cellules de l'endothélium vasculaire (Labie et Elion, 1998). En effet, le globule rouge drépanocytaire S/S adhère anormalement à l'endothélium et aux protéines de la matrice extracellulaire par le biais de molécules telles que le CD36 et VCAM-1, ICAM-1 (John D et al, 2000) et (Janeway et al, 2003).

Cette activation est induite par des interactions avec des cytokines proinflammatoires des macrophages, en particulier le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Yan-ting et al, 2000) et (Jens et al, 1996).

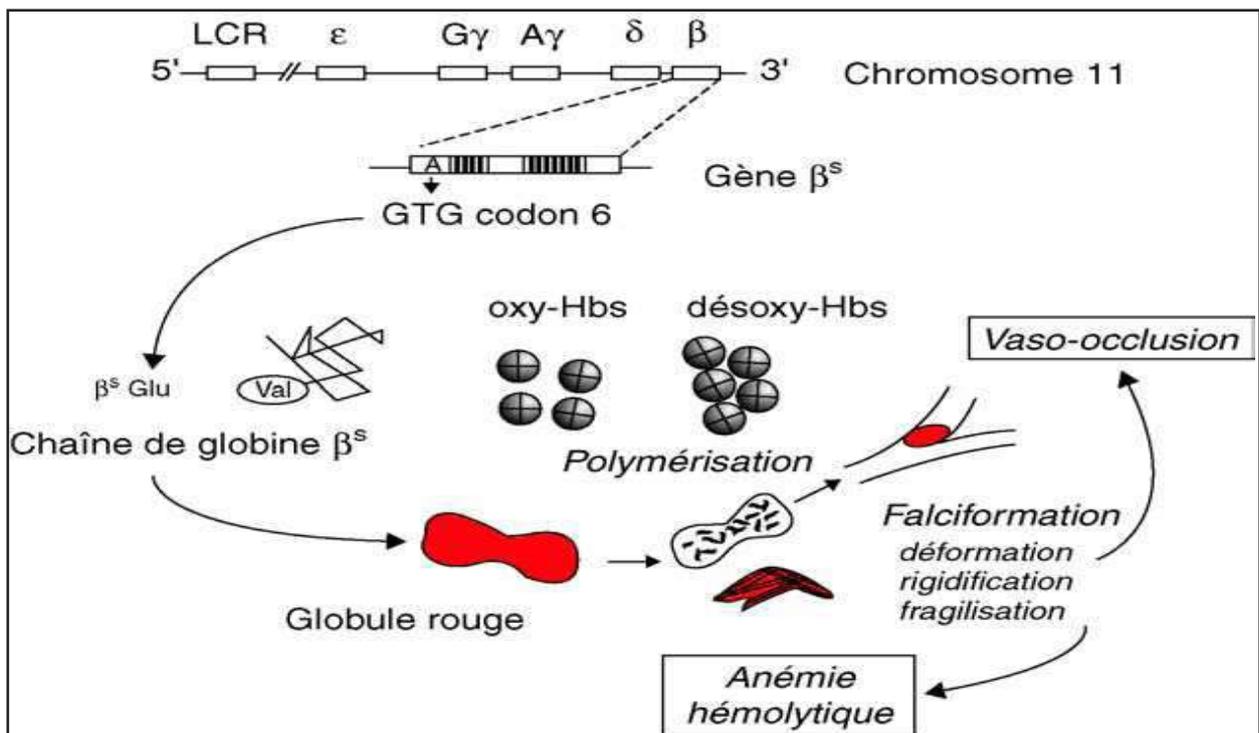
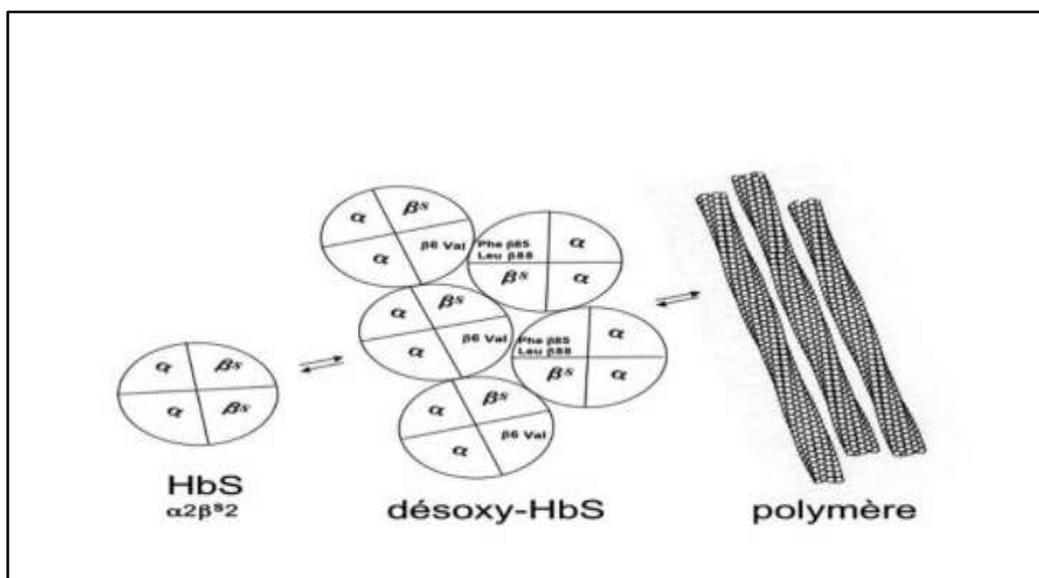


Figure 11 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. (Labie et al, 2005)

### II.4.3. Génétique Polymérisation de l'hémoglobine S

Au cours de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, la molécule d'HbS subit un changement de conformation. Le remplacement de l'acide glutamique  $\beta 6$  hydrophile par une valine hydrophobe fait que cette dernière établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule de désoxy-Hb (**Figure 12**). Un polymère se forme et s'allonge en fibres hélicoïdales qui se regroupent, se rigidifient, et provoquent la falciformation, déformation cellulaire caractéristique des globules rouges classiquement en forme de faucille (**Edelstein et al, 1973**).

Le processus prend un certain temps à s'amorcer (*delay time*), qui est inversement proportionnel à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine.



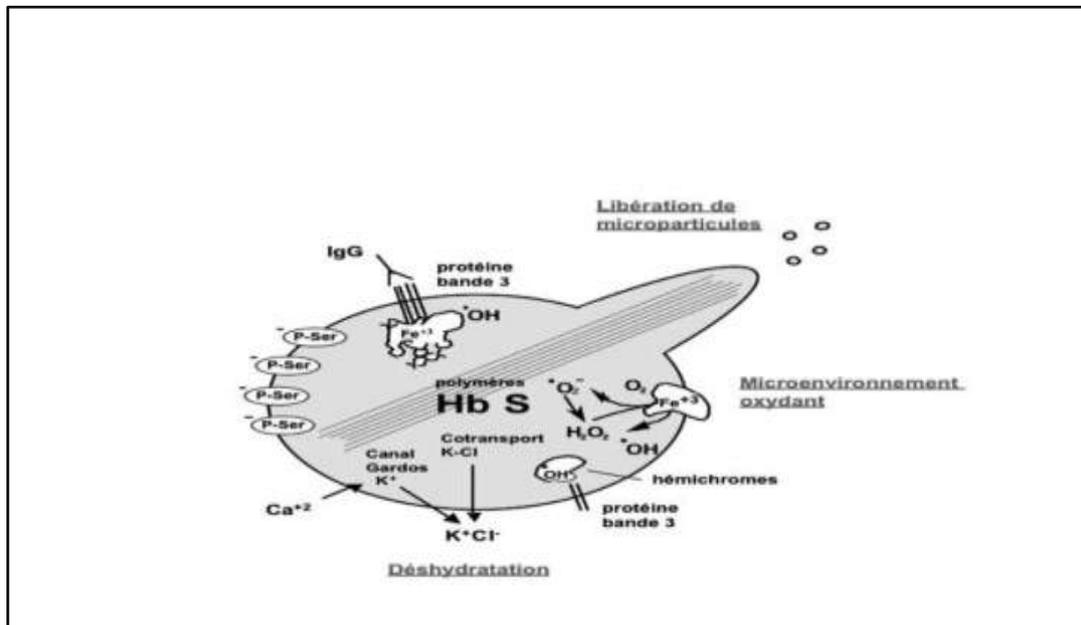
**Figure 12 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. (Elion et al, 2010)**

La désoxy-HbS polymérise et s'organise en grandes fibres de polymères qui déforment, rigidifient et fragilisent le globule rouge. Ce processus représente la base physiopathologique de l'anémie hémolytique et de la vaso-occlusion.

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique (**Figure 12**). Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques, cotransport K-Cl et canal potassique dépendant du calcium (*Canal Gardos*), entraîne notamment la perte de potassium et une déshydratation cellulaire qui, en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS. L'Hb se dénature et des hémichromes s'agglomèrent à la face interne de la membrane avec les protéines du cytosquelette, en particulier la protéine bande 3. Ce processus s'accompagne de la perte d'hème et de la libération de  $\text{Fe}^{3+}$  qui favorise l'existence d'un

microenvironnement oxydant. L'asymétrie normale des phospholipides membranaires est perturbée avec exposition à la surface cellulaire de phosphatidylsérines anioniques. Des IgG anti-bande 3 s'accumulent en surface au niveau des agglomérats de protéine bande 3, exacerbant l'érythrophagocytose par les macrophages (Stuart et Nagel, 2004).

Enfin, toutes ces altérations membranaires s'accompagnent de la libération de microparticules. Rigidification et fragilisation des GR sont à la base de la vaso-occlusion d'une part, et de l'anémie hémolytique d'autre part. Cependant, le mécanisme décrit plus haut, s'il constitue bien la base physiopathologique de la drépanocytose, ne rend pas compte du déclenchement des CVO. En effet, en conditions basales, le delay-time, nécessaire pour la polymérisation de la désoxy-HbS est supérieur au temps de passage du GR dans la microcirculation. Les données récentes ont fourni des éléments sur divers mécanismes adjutants, susceptibles, en ralentissant le flux circulatoire, de précipiter les CVO.



**Figure 13 : Altérations membranaires du globule rouge drépanocytaire.**  
(Elion et al, 2010)

#### II.4.4. Mécanisme d'hémolyse

En dehors du phénomène de polymérisation de l'hémoglobine S, il y a aussi une altération irréversible de membrane des hématies, qui entraîne une hémolyse importante ce qui explique l'existence d'une population importante de réticulocytes chez le patient drépanocytaire. Or les hématies très jeunes peuvent se transformer de façon très rapide en drépanocytes avec une densité cellulaire élevée (Galacteros, 2004). Il y aurait donc un rôle péjoratif des hématies jeunes dans la physiopathologie de la drépanocytose. La présence d'une hémolyse pathologique

fait partie du diagnostic de drépanocytose, l'existence de crises vaso-obstructives ou ischémiques s'accompagne d'une hémolyse. L'hémolyse est d'environ 10% de la masse érythrocytaire par jour chez les sujets homozygotes, elle est beaucoup plus atténuée chez les hétérozygotes composites.

C'est une anémie hémolytique intra- vasculaire et intra-tissulaire régénérative, une hématie SS a une durée de vie moyenne de 12,6 jours dans la circulation contre 25-30 jours pour un GR normal (soit au total une durée de vie moyenne de 30-60 jours contre 100-120 jours) (**Galacteros, 2004**).

Il est donc important pour les personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur d'éviter toute situation pouvant entraîner une polymérisation de l'hémoglobine, c'est-à-dire l'hypoxie, l'altitude, le froid, la déshydratation...etc.

Ainsi, l'hémoglobine et l'arginase libérées par l'hémolyse se répandent dans le plasma. La liaison de l'hémoglobine libre au NO est environ 1000 fois plus forte que celle de l'hémoglobine intracellulaire. L'arginase dégrade l'arginine nécessaire à la synthèse du NO. De plus, le taux accru de xanthine-oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosées) dans le plasma entraîne des concentrations élevées de radicaux d'oxygène, dont la réaction avec le NO produit du nitrate. La combinaison de ces processus provoque une forte chute de la concentration de NO. La réduction de la concentration du vasodilatateur NO dans les vaisseaux conduit à une vasoconstriction qui, au niveau clinique, peut à son tour entraîner l'infarctus cérébral, l'hypertension pulmonaire, le priapisme ou l'ulcération (**Schmuggea et al, 2008**).

### **II.5. Diagnostique biologique**

#### **II.5.1. Circonstances de découverte**

##### **II.5.1.1. Les formes de la drépanocytose**

###### **A. La drépanocytose homozygote**

Les symptômes apparaissent dans les premiers mois voir les premières années de vie, l'installation des signes cliniques correspond au remplacement progressif de l'hémoglobine fœtal par l'hémoglobine drépanocytaire. En effet, comme nous l'avons vu plutôt l'hémoglobine fœtale a un effet protecteur sur le développement de la maladie drépanocytaire, notamment sur les complications aiguës. Les premières complications surviennent entre 6 mois et 2 ans en moyenne, chez ces enfants on constate une pâleur des téguments et des muqueuses liées à une anémie qui est constante, il existe notamment un ictère conjonctival qui est variable dans le temps et d'un sujet à l'autre. Une splénomégalie s'installe dès les premiers mois de vie en même

temps que l'anémie et l'ictère, elle persistera quelques années pour ensuite disparaître dans 90 à 95% des cas, (c'est ce qu'on appelle l'autosplénectomie) (**Girot et De Montalembert, 2006**).

### **B. La drépanocytose hétérozygote composite**

#### ➤ **La drépanocytose hétérozygote composite S /C**

Elle représente 20 à 30% des syndromes drépanocytaires majeurs. Cette maladie est différente de la drépanocytose homozygote, l'anémie est moins importante voire n'existe pas, les signes d'hémolyse sont plus discrets. De fait du chiffre élevé de l'hémoglobine et de la faible hémolyse, la physiopathologie de la drépanocytose S/C repose surtout sur l'hyperviscosité sanguine. Toutes les complications observées précédemment liées à la drépanocytose homozygote sont retrouvées mais à plus basse fréquence, sauf pour deux d'entre elles, à savoir l'ostéonécrose aseptique de la hanche et la rétinopathie qui sont particulièrement fréquente chez ces sujets (**Koduri et al, 2001**).

La symptomatologie étant faiblement exprimée chez ces patients, avec des anomalies hématologiques modérées, il peut arriver que le diagnostic ne soit posé qu'à l'âge adulte. Ceci entraîne une perte de chance du fait de l'absence de prévention.

#### ➤ **Drépanocytose hétérozygote composite S/ $\beta$ -thalassémie**

C'est le troisième syndrome drépanocytaire majeur par sa fréquence, elle est représentée par deux génotypes très différents par leur expression clinique : la  $S\beta^0$  et  $S\beta^+$ . Dans la  $S\beta^0$ , il n'y a plus de synthèse d'hémoglobine A, l'expression clinique ressemble à celle de la drépanocytose homozygote, et le seul moyen de le différencier d'une drépanocytose S/S c'est de faire une étude de génotype par biologie moléculaire. Dans le second cas  $S\beta^+$ , il y'a une synthèse d'hémoglobine A qui est variable allant de 3 à 25% de l'hémoglobine circulante. Donc la sévérité clinique et biologique de cette maladie est inversement proportionnelle au taux d'hémoglobine A circulante. Elle est marquée par la présence fréquente d'une splénomégalie, un risque plus élevé d'atteinte rétinienne, une moins grande fréquence des crises vaso-occlusives que dans la drépanocytose homozygote S/S, et la présence d'un syndrome thoracique aigu (**Platt et al, 1991**) et (**serjeant et al, 1979**).

### **C. Drépanocytose hétérozygote**

Elle est asymptomatique de découverte fortuite lors d'un bilan de routine ou au cours d'une enquête familiale.

## II.5.2. Diagnostic positif

### II.5.2.1. Les examens d'orientation

#### A. Hémogramme

L'hémogramme est le test de laboratoire le plus fréquemment prescrit : il oriente les examens complémentaires essentiels au diagnostic et au suivi du patient (**Troussard et al, 2014**). L'hémogramme d'un drépanocytaire varie en fonction de l'évolution de la maladie et peut présenter de profondes perturbations selon que le malade se trouve à l'état stationnaire ou en crise aiguë. Les paramètres de l'hémogramme varient de la manière suivante :

Le taux d'Hb : varie de 6 à 11 g/dl avec un pic se situant entre 7-8 g/dl. La numération des GR varie de 2-3,8 M/ $\mu$ L avec une moyenne de 2,5 M/ $\mu$ L. L'hématocrite : varie de 16 à 30 % avec une moyenne à 23 %. Le volume globulaire moyen; varie de 80 à 100 femtolitres. La concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) varie de 32-35g/dl. Le taux de réticulocyte, varie de 5 à 40 % avec une moyenne située à 10%. De ces valeurs, on peut constater que le drépanocytaire présente une anémie normocytaire, normochrome régénérative dont le degré est variable d'un patient à un autre et pour le même patient en fonction de l'état de crise ou de l'état stationnaire de la maladie (**Essono et al, 2004**).

Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin varient en fonction du type d'atteinte génétique (**Tableau 4**) (**Nicol, 2000**).

**Tableau 4 : Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis Sanguin en fonction du type d'atteinte génétique. (Nicol, 2000)**

Anomalie	Numération	Aspect sur lame
A/S	Hb : Normale VGM : Normal	Normal
S/S	Hb : 6-10 g/dl VGM : N ou un peu	drépanocytes cellules cibles corps de Jolly érythroblastes
S/ $\beta^0$ thal	Hb : 6-10 g/dl VGM : 65-75 fl	anisocytose poïkilocytose cellules cibles drépanocytes corps de Jolly
S/ $\beta^+$ thal	Hb : 7-11 g/dl VGM : 75 fl	anisocytose poïkilocytose cellules cibles drépanocytes corps de Jolly
S/C	Hb : 9-12 g/dl VGM : N ou un peu	cellules cibles drépanocytes

**B. Bilan d'hémolyse**

La bilirubine totale est généralement élevée. Elle est le reflet biologique de l'ictère conjonctival du drépanocytaire. Son taux est variable d'un patient à un autre ; des taux extrêmes de 500 mg/l peuvent être observés lorsque le patient développe une lithiase du cholédoque. L'hyperbilirubinémie du drépanocytaire est à prédominance bilirubine libre. Une hyperbilirubinémie conjuguée traduit une atteinte hépatique ou biliaire. Les crises hémolytiques tissulaires de la drépanocytose entraînent une forte élévation de la bilirubine libre.

➤ La ferritine sérique a un taux généralement normal, son élévation traduit une surcharge martiale qui peut être post-transfusionnelle ou être l'expression d'une cytolyse hépatique aiguë ou d'une hémolyse tissulaire

Le malade drépanocytaire présente le plus souvent une carence en folates. Celle-ci se traduit biologiquement par une forte baisse du taux de l'Hb et une macrocytose sur le frottis sanguin (Essonno *et al*, 2004).

**II.5.2.2. Les examens de conformation****A. L'électrophorèse de l'Hb**

C'est la technique la plus utilisée pour le diagnostic de la drépanocytose et la détermination de ses formes homo ou hétérozygotes. Le principe de l'électrophorèse est basé sur la migration des différents types d'Hb dans un champ électrique sur un support approprié, en fonction de leur charge électrique et de leur solubilité (Essonno *et al*, 2004).

**❖ L'électrophorèse à pH alcalin sur support d'acétate de cellulose**

L'HbS est caractérisée par une mobilité plus lente que l'HbA. Cependant, environ 250 mutations ponctuelles de l'hémoglobine peuvent engendrer un changement de charge analogue et donc une migration identique à celle de l'HbS. Il faut donc au moins un autre critère pour pouvoir affirmer la présence d'HbS (Alioune, 2006).

**❖ L'électrophorèse en citrate agar à pH acide**

Cette technique complète l'électrophorèse à pH alcalin. La migration d'une hémoglobine anormale en agar dépend d'abord de la localisation de la mutation et secondairement du changement de charge ; cette migration résulte de l'électroendosmose, de la liaison à l'agaropectine et de l'effet de l'ion citrate. En effet, elle permet de différencier les hémoglobines C, E, O, Arab et les hémoglobines D, G et S qui ont la même migration sur acétate de cellulose à pH alcalin, ainsi qu'une très bonne séparation des hémoglobines A et F. Cependant la mise en

évidence de mutants de même mobilité que l'hémoglobine A n'est pas possible par cette seule technique. De plus, les anomalies qualitatives observées sur les tracés doivent être précisées par dosage (Figure 14) (Alioune, 2006).

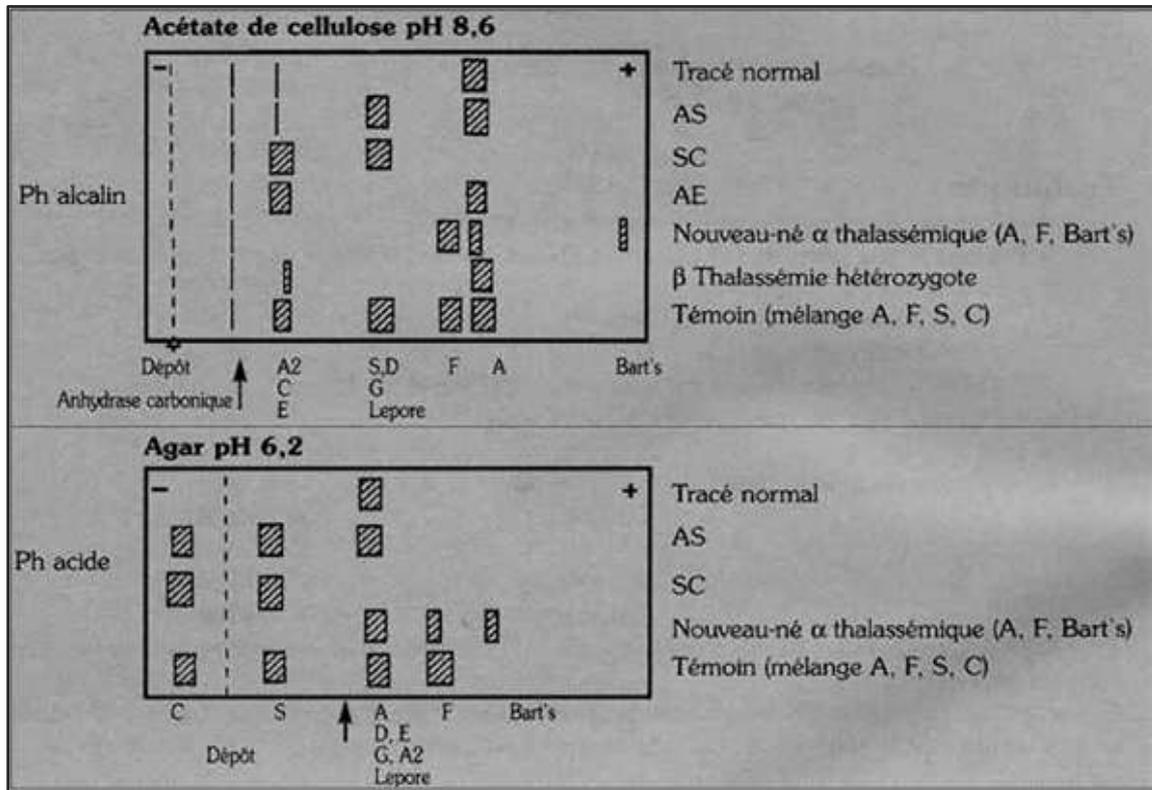


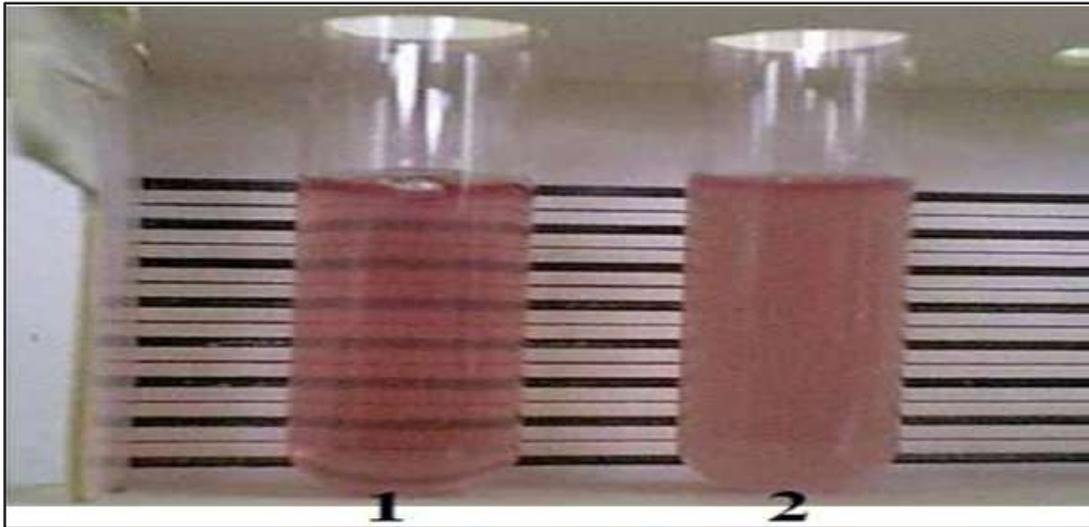
Figure 14 : Migration électrophorétique des hémoglobines. (Françoise, 2006)

### B. Chromatographie Liquide Haute Pression (HPLC)

Très sensible et très spécifique, cette technique permet la séparation d'un très grand nombre d'hémoglobines, par échange sur des résines cationiques (Kete, 1998). De plus, les différentes fractions HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF et HbS, présentent même à des faibles taux, peuvent être quantifiées. Un patient hétérozygote A/S présente un taux d'hémoglobine S entre 35 et 45 %. Pour un taux d'hémoglobine S inférieur à 35 % (en dehors de toute transfusion sanguine), on peut évoquer l'existence d'une carence martiale ou d'une  $\alpha$ -thalassémie associée. Quand la concentration d'hémoglobine S dépasse celle de l'hémoglobine A, plusieurs situations sont possibles, dont l'association S $\beta^+$  thalassémie (et éventuellement l'association S hémoglobine instable) (Ainouiche, 2011).

### C. Test d'Itano (test de solubilité)

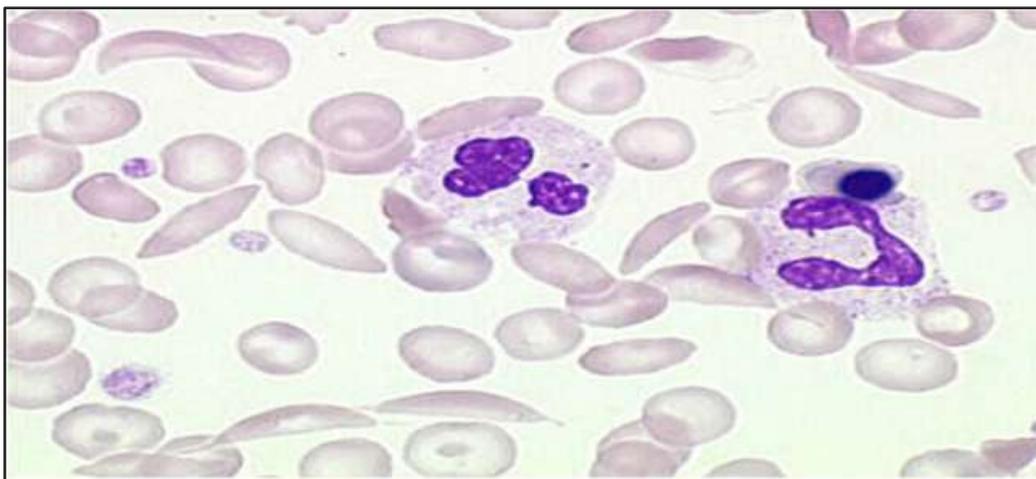
Il consiste à mélanger un hémolysat de globules rouges avec un tampon phosphate concentré en présence d'un réducteur, l'hydrosulfate de sodium. L'apparition d'un trouble dans le milieu indique l'existence d'une Hb anormale : HbS (Figure 15) (Gérard, 2000).



**Figure 15 :** Test d'Itano (Ainouiche, 2011), Témoin normal (1), Présence d'HbS (2).

#### **D. Le test de falciformation ou test d'Emmel**

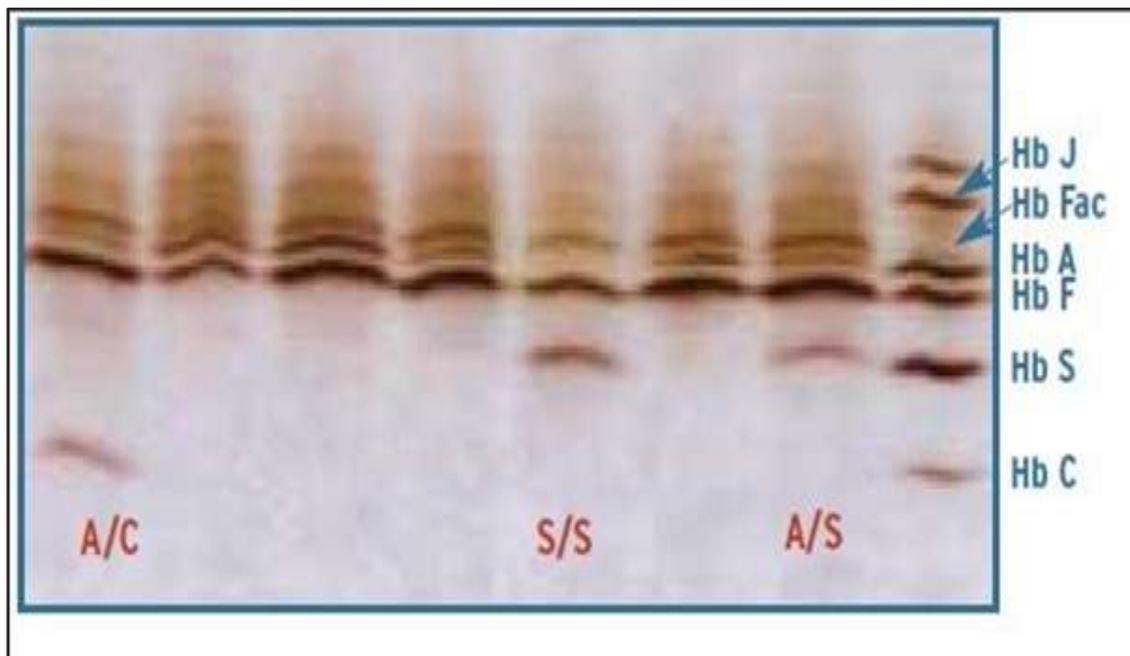
Il a été mis au point en 1917 par Emmel qui a constaté la déformation en faucille des hématies des sujets atteints de drépanocytose lorsque celles-ci sont placées dans un milieu pauvre en oxygène. Ce test biologique consiste à mettre les hématies à étudier dans une atmosphère désoxygénée qui provoque la polymérisation suivie de la gélification de l'HbS intraérythrocytaire entraînant la falciformation des hématies. La désoxygénation du milieu dans lequel sont placées les hématies est accélérée par un réducteur puissant, le métabisulfite de sodium. Ce test rapide et simple permet de reconnaître en quelques instants au laboratoire la présence de l'HbS dans les hématies sans toutefois distinguer la forme homozygote de la forme hétérozygote (Figure 16) (Gérand, 2000) et (Labie et Wajcman, 1984).



**Figure 16 :** Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin en MGG Gx1000. (Thomas et al, 2007)

### E. Isoélectrofocalisation (IEF)

Cette technique de migration en deux dimensions est plus résolutive que l'électrophorèse à pH alcalin, elle est effectuée sur un support de polyacrylamide chargé d'ampholytes et en présence d'un gradient de pH (**Figure 17**), permettant de distinguer les HbD et G de l'HbS. De même, l'IEF est une technique très sensible, plus spécifique mais également plus coûteuse et nécessitant une personne expérimentée de ce fait elle est abandonnée. C'est la méthode de référence pour le diagnostic néonatal des hémoglobinopathies. Le prélèvement consiste en une simple goutte de sang prélevée au talon et absorbée sur papier buvard. Comparée à une électrophorèse simple, l'IEF permet la réalisation d'un plus grand nombre de tests en une seule série, ce qui est intéressant pour les dépistages massifs de la drépanocytose au sein d'une population (**Alioune, 2006**).



**Figure 17: Profil d'une IEF utilisée pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose Plus de 90 échantillons sont analysés sur une même plaque. (Nicol, 2000)**

#### II.5.3. L'enquête familiale

C'est un geste absolument nécessaire devant un cas de drépanocytose. La grande majorité des problèmes diagnostiques est résolue par cette seule démarche. Cependant, elle n'est pas toujours possible. Une étude génomique est alors envisageable (**Old, 2003**).

##### II.5.3.1. Diagnostic génotypique

Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène (**Old, 2003**). L'étude du génotype des

patients drépanocytaires doit comporter l'identification de la mutation drépanocytaire et la recherche d'un alpha -thalassémie associée (**Ainouiche, 2011**). Les mutations ponctuelles (y compris les insertions et les délétions courtes) sont responsables de la majorité des variantes de l'Hb et des  $\beta$ -thalassémies (**Martinez et al, 2010**).

Le diagnostic est effectué par PCR (polymérase chain réaction) en utilisant des sondes nucléotidiques de synthèse reconnaissant les séquences mutées et normales. Le diagnostic est effectué après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés (**Emmel, 1933**).

### II.5.3.2. Diagnostique prénatale

Le manque d'efficacité thérapeutique de la maladie drépanocytaire a conduit à la conception des programmes préventifs (**Labie et Wajcman, 1984**), basés sur la possibilité d'un diagnostic prénatal chez les femmes à risque en vue de réduire l'apparition des formes homozygotes. Le diagnostic anténatal de la drépanocytose peut se faire selon 2 méthodes :

- La mise en évidence de la protéine anormale (HbS) à partir du sang fœtal.
- L'étude de l'ADN génomique fœtal par biologie moléculaire.

#### ❖ Mise en évidence de l'HbS à partir du sang fœtal :

Elle nécessite le recueil du sang fœtal qui peut se faire à partir de la 18<sup>e</sup> semaine de gestation. Le prélèvement du sang fœtal est réalisé grâce à une fœtoscopie guidée par échographie. On ponctionne alors une veine à proximité de l'insertion du cordon. Cet acte requiert une bonne technicité et une grande compétence obstétricale car il présente des risques énormes pour le fœtus. En cas d'insertion dystocique du placenta, on peut réaliser une placentocentèse et effectuer des aspirations répétées qui vont ramener un mélange de sang fœtal et maternel. Des techniques appropriées, basées sur le volume globulaire moyen (VGM) élevé des hématies fœtales ou sur la concentration élevée des hématies maternelles en anhydrase carbonique permettent de purifier le sang fœtal (**Labie et Wajcman, 1984**) et (**Embury, 1986**). Quelque soit le moyen par lequel les hématies fœtales ont été obtenues, elles vont subir différentes analyses permettant de déterminer la présence de l'hémoglobine S et identifier sa forme homo ou hétérozygote :

- Les hématies fœtales peuvent être incubées en présence d'un précurseur radioactif (leucine  $^3\text{H}$ ) qui va marquer les chaînes néosynthétisées par chromatographie d'échange d'ions. Avec cette technique, les chaînes  $\beta^{\text{S}}$  ont une élution tardive par rapport aux chaînes  $\beta^{\text{A}}$ . Le résultat détermine rapidement le phénotype AA, AS, ou SS.

- On peut aussi procéder à l'analyse des chaînes de globine par électrophorèse ou surtout par Isoélectrofocalisation sur gel d'acrylamide dans un gradient de PH (Essonno *et al*, 2004).

❖ **Etude de l'ADN des cellules fœtales**

Compte tenu des difficultés d'obtention du sang fœtal et surtout du risque fœtal non négligeable encouru, on peut être amené à utiliser les méthodes d'exploration permettant l'analyse des gènes codant pour la globine et principalement dans le cas de la drépanocytose. Cette analyse portant sur les gènes peut être pratiquée sur toute cellule diploïde fœtale, que celle-ci exprime ou non les gènes de globine (Labis *et Wacjman*, 1984) et (Wacjman *et Labis*, 1981).

L'obtention des cellules diploïdes fœtales se fait par amniocentèse vers la 16e semaine ou par biopsie et aspiration de la plaque chorale à l'aide d'un cathéter transcervical sous contrôle échographique. Cette dernière technique étant possible dès la 8<sup>ème</sup> semaine. Les cellules ainsi recueillies peuvent secondairement être cultivées. Les cellules obtenues sont homogénéisées dans une solution lysante qui sera ensuite traitée par la protéinase potassique et l'ADN sera extrait par le mélange phénol-chloroforme et précipité par l'alcool éthylique à basse température (-20°C). La méthode de biologie moléculaire la plus commune est celle utilisant les enzymes de restriction. La substitution de l'acide glutamique (GLU) par la valine (VAL) en position  $\beta$  6 dans l'HbS résulte du changement d'une seule base : La Thymines à la place de l'Adénine. Cette mutation peut être détectée par clivage de l'ADN avec une enzyme de restriction qui reconnaît la séquence de cette région. On soumet ainsi cet ADN à l'action d'une endonucléase telle le « Mst II », qui reconnaît un site spécifique dans le gène  $\beta^A$  (contenant le codon de l'Acide glutamique) ; site qui est changé et donc n'est pas reconnu lorsqu'il s'agit du gène  $\beta^S$ . La digestion complète du gène par l'endonucléase « Mst II » produit ainsi des fragments différents selon qu'il s'agit du gène  $\beta^A$  ou  $\beta^S$ , fragments qui sont séparés par électrophorèse sur gel et visualisés par méthode « Southern Blot » avec une sonde d'ADN marquée au <sup>32</sup>P qui est complémentaire du site spécifique.

Un autoradiogramme révèle par la suite la présence du gène  $\beta^A$ , du gène  $\beta^S$  ou des deux (Essonno *et al*, 2004).

## **II.6. complication de la drépanocytose**

### **II.6.1. Complication aiguës**

Ces différents phénomènes entraînent un grand nombre de complications aiguës que nous allons brièvement exposer.

### **II.6.1.1. La crise vaso-occlusive**

Elles sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie drépanocytaire. Quasi pathognomoniques, elles sont la traduction clinique de l'obstruction des microvaisseaux par les GR rigidifiés lors de la polymérisation de l'HbS. Chez le jeune enfant, le tableau le plus typique, et souvent révélateur de la maladie, est la dactylite aiguë ou syndrome pied-main, qui est une atteinte inflammatoire des extrémités, souvent associée à un syndrome fébrile. La rate, les os longs et le parenchyme pulmonaire sont les sites privilégiés d'accidents vaso-occlusifs à cette période de la vie ; l'atteinte des ganglions mésentériques réalise une crise douloureuse abdominale et peut simuler un tableau pseudo-chirurgical. Le priapisme peut aussi se rencontrer chez le jeune enfant (**El badaoui, 2008**).

### **II.6.1.2. Le syndrome thoracique aigu**

Il s'agit de la survenue d'un infiltrat pulmonaire associé à différents symptômes tels que la fièvre, une dyspnée, des expectorations, une douleur thoracique...etc. L'hospitalisation est alors immédiate. Il peut, en effet, être responsable d'hypoventilation alvéolaire, d'embolie graisseuse, de thrombose et d'infection. Dans le cas d'un syndrome thoracique aigu, la kinésithérapie respiratoire est prescrite dans le but de réaliser un travail d'ampliation thoracique.

### **II.6.1.3. Le priapisme**

C'est une complication très fréquente de la drépanocytose il s'agit d'une érection anormalement prolongée qui n'a généralement pas lieu après l'activité sexuelle il existe deux types de priapisme : intermittent et aigu qui se différencient par leur durée il faut traiter cette complication en urgence car elle peut être responsable d'une impuissance irréversible et d'une sclérose des corps caverneux.

### **II.6.1.4. L'aggravation aiguë de l'anémie**

Elle est caractérisée par une baisse du taux d'hémoglobine de deux grammes par décilitre ou plus par rapport aux valeurs de base. Cette mesure s'effectue par une numération formule sanguine (NFS) ou hémogramme.

Cette complication nécessite elle aussi une hospitalisation.

### **II.6.1.5. Les complications neurologiques**

Elles comprennent entre autres les accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui concernent 10 à 15% des drépanocytaires homozygotes. Dans le cas d'atteinte neurologique, le kinésithérapeute se charge d'effectuer la rééducation fonctionnelle du patient au sien d'une équipe pluridisciplinaire.

### II.6.1.6. Les complications infectieuses

Elles sont diverses et rendent le patient plus vulnérable aux risques vaso-occlusifs.

Les infarctus cérébraux touchent principalement les patients drépanocytaires au cours des premières et deuxième décennies de leur vie avec une moyenne d'âge à quatorze ans. Les maladies peuvent également souffrir d'une hémorragie intracrânienne aux alentours de trente ans. En plus de toutes ces complications passagères, s'installent des complications chroniques qui ont augmenté au fil des années de vie (**Powars et al, 2005**).

### II.6.2. Complications chronique

On observe chez l'adulte, des complications dites chroniques, qui sont liées aux atteintes organiques induites par la maladie, essentiellement du fait de la vasculopathie, leur incidence augmente donc avec l'âge, du fait de la « durée d'exposition à la maladie ».

#### II.6.2.1. L'atteinte ostéo-aticulaire chronique

La plus fréquente de ces complications est l'ostéonécrose aseptique épiphysaire, qui peut être extrêmement invalidante quand elle atteint les têtes fémorales pouvant donner lieu à une pose de prothèse de hanche. A noter que ces complications ont une résonance particulière en obstétrique, en effet une ostéonécrose aseptique de la hanche pris en charge tardivement peut mettre en jeu le pronostic obstétrical (voie basse) d'une patiente.

#### II.6.2.2. L'atteinte rénale

Environ 79% des adultes drépanocytaires homozygotes ont une micro- ou macro-albuminurie (**Guasch et al, 2006**). Il y aurait à la fois une altération glomérulaire et tubulaire. La néphropathie drépanocytaire est le plus souvent infra-clinique et doit être recherchées de façon systématique à chaque consultation, elle sera diagnostiquée par la présence de protéinurie, de troubles ioniques. Il faut donc prévenir tout facteur aggravant de la néphropathie comme la déshydratation, les infections. Les infections urinaires à répétition sont fréquentes chez ces patients, en effet une bactériurie devient plus fréquemment symptomatique chez les patients drépanocytaires, de plus cela peut aggraver une néphropathie sous-jacente.

#### II.6.2.3. L'atteinte cardiaque

Du fait de l'anémie chronique il y a une adaptation du cœur, qui compense l'anémie par une augmentation du débit cardiaque engendrant ainsi progressivement une dilatation du ventricule gauche qui évolue rarement vers une insuffisance cardiaque (**Gerry et al, 1978**).

La complication cardio-vasculaire la plus fréquemment retrouvée chez les drépanocytaires c'est l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qui pourrait être à l'origine de la plupart des

morts subites chez les patients drépanocytaires. La fréquence de l'HTAP serait estimée entre 20 et 40% dans cette population (**Gladwin et al, 2004**).

### **II.6.2.4. L'atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire radiologique et fonctionnelle augmente avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aiguë, le tissu pulmonaire est alors le siège d'une altération progressive pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire, la physiopathologie de cette altération est mal connue et serait le résultat de phénomènes vaso-occlusifs locaux, d'infections parenchymateuses et d'embolies graisseuses.

### **II.6.2.5. L'atteinte oculaire**

C'est une atteinte essentiellement rétinienne, elle est le plus souvent asymptomatique, et se révèle souvent suite à une complication laissant des séquelles irréversibles, à type d'hémorragie intra-vitréenne et de décollement de la rétine, ces lésions doivent donc être systématiquement dépistées. Il existe des phénomènes vaso-occlusifs qui entraînent l'apparition de zones non perfusées dans la rétine, suite à cela on assiste à la formation de néo-vaisseaux, fragiles, qui se développent à la limite des zones normales et non perfusées donnant ainsi une rétinopathie proliférative.

L'examen de la rétine doit au moins être annuel, le traitement repose sur le laser qui permet d'éviter ou de faire régresser la néo-vascularisation rétinienne par traitement des ischémies rétiniennes.

### **II.6.2.6. Ulcères cutanés**

Ils concernent environ 5 à 20% de la population drépanocytaire, selon les études, ils sont plus fréquents chez l'homme, en zone tropicale. Ils sont la plupart du temps localisés dans la région malléolaire, les ulcères sont souvent bilatéraux, il existe deux sortes d'ulcères : des ulcères de petite taille qui cicatriseront rapidement mais qui peuvent récidiver et des ulcères de grande taille qui ne cicatrisent pas et qui ont un important retentissement fonctionnel et social, entraînant des douleurs chroniques et intenses, pouvant être une porte d'entrée infectieuse (**Koduri et al, 2001**).

### **II.6.2.7. Les atteintes hépatiques**

Il s'agit le plus souvent d'hémochromatose post- transfusionnelle.

### II.6.2.8. Les complications ORL

Certains symptômes sont plus fréquents chez les patients drépanocytaires que parmi le reste de la population, tels que, la diminution de l'acuité auditive mais aussi les infections ORL et les syndromes obstructifs des voies aériennes supérieures (Odièvre *et al*, 2011).

## II.7. Traitement

Depuis sa caractérisation, la drépanocytose fait l'objet de nombreuses recherches visant à en développer un traitement. Plusieurs méthodes ont été mises au point et se sont utilisées, mais aucune thérapeutique ne s'avère parfaitement efficace, ni parfaitement tolérée. Les principaux traitements utilisés sont la transfusion sanguine, la greffe de moelle osseuse, et les molécules pharmacologiques (Ainouiche, 2011).

### II.7.1. Transfusion sanguine

En règle générale, le produit sanguin utilisé est le concentré déleucocyté. Avant toute transfusion, les malades doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd et Lewis.

Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles dans les systèmes ABO, Rh et Kell au minimum. Dans tous les cas, la recherche d'agglutinines irrégulières doit être faite systématiquement avant et si possible après toute transfusion.

La surveillance sérologique (VIH, Human T-cell lymphoma virus [HTLV]- 1, VHC) doit être faite régulièrement. Tous les patients drépanocytaires doivent être immunisés contre le VHB.

Chez la majorité des patients drépanocytaires homozygotes, le taux d'hémoglobine en phase stationnaire est situé autour de 8 g/dl avec des extrêmes de 6 à 10 g/dl. Un tel taux d'hémoglobine permet aux patients d'avoir une activité physique normale et ne nécessite pas de transfusion sanguine au seul titre que leur taux d'hémoglobine est abaissé par rapport à la normale.

#### II.7.1.1. Modalités de la transfusion sanguine

Il existe trois modalités différentes de la transfusion sanguine dans la drépanocytose : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel et la transfusion sanguine chronique.

#### A. Transfusion sanguine simple

Le taux de l'Hb habituel des drépanocytaires homozygotes SS est compris entre 6 et 9 g/dL, celui des autres syndromes drépanocytaires composites étant plus élevé.

L'objectif de la transfusion sanguine simple est de ramener un taux d'Hb abaissé à sa valeur habituelle. En effet, il n'est pas souhaitable de dépasser le chiffre habituel car le pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles, même faible, peuvent provoquer des accidents vaso-occlusifs sévères en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent lorsque l'hématocrite s'élève.

### **B. Échange transfusionnel**

L'objectif de l'échange transfusionnel est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'HbA. Cet échange doit se faire en règle générale à hématocrite constante. Il suppose de pouvoir mesurer le pourcentage de l'HbS drépanocytairé dans des délais raisonnables après les manœuvres transfusionnelles. Les techniques manuelles supposent deux voies d'abord veineuses, l'une pour la soustraction (saignée) l'autre pour les apports (transfusion). On procède en trois temps :

- Saignée de 10 à 15 ml/kg associée à une perfusion concomitante de même volume de soluté isotonique par la seconde voie d'abord.
- Transfusion réglée au même débit que la saignée jusqu'à obtention du volume à déléter.
- Poursuite de la transfusion jusqu'à obtention du volume que l'on veut apporter.

Si le taux de l'HbS résiduel souhaité est de l'ordre de 40 %, on doit soustraire environ 40 ml/kg et apporter environ 30 ml/kg.

Si le taux souhaité est de l'ordre de 25 % d'HbS résiduelle, on doit soustraire environ 60 ml/kg et apporter environ 45 ml/kg.

Deux variantes de cette technique peuvent être utilisées :

- Chez l'enfant, lorsqu'une seule voie d'abord est disponible, on peut faire plusieurs gestes successifs à 24 ou 48 heures d'intervalle, alternant saignées et transfusions de plus petits volumes respectivement de l'ordre de 10-15 et 20-25 ml/kg.
- Lorsque les voies d'abord le permettent, on peut utiliser des techniques d'érythraphérèse à l'aide d'un séparateur de cellules. La méthode permet d'obtenir une réduction importante et rapide des GR drépanocytaires en une seule séance.

### **C. Programmes de transfusion sanguine au long cours**

Ces programmes ont pour objectif de maintenir en permanence le taux d'HbS au-dessous de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique.

Plusieurs modalités sont proposées. La première consiste à faire des transfusions simples régulières toutes les 3-4 semaines, éventuellement précédées d'une saignée de 10 à 15 ml/kg de poids pour ralentir la progression de la surcharge en fer. La seconde modalité consiste à faire des

érythraphères sur machine qui permettent d'espacer les séances de transfusion toutes les 6 à 8 semaines et de réduire l'évolution de l'hémochromatose post transfusionnelle puisque la méthode permet un échange de GR de volume à volume (Arnal et Girot, 2002).

### II.7.1.2. Indications de la transfusion sanguine

Les indications de la transfusion sanguine simple, unique ou répétée sont les épisodes d'érythroblastopénie due au parvovirus B19, les aggravations mal tolérées de l'anémie, les situations cliniques graves (septicémie, insuffisance respiratoire aiguë, décompensation cardiaque, etc.), les autres causes d'anémie hémolytique acquise et les situations d'anémie chronique résistant à l'érythropoïétine (formes anémiques de la drépanocytose, anémie de l'insuffisance rénale, etc.). Le **tableau 5** résume les principales indications des échanges transfusionnels uniques et des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an) et de longue durée (> 1 an). Le pourcentage de l'hémoglobine S recherché par les échanges transfusionnels est variable selon les indications. Par exemple, on cherche à être en permanence au-dessous de 30 % pour protéger la rechute d'un accident vasculaire cérébral. En revanche, un taux d'hémoglobine S inférieur à 40 % est suffisant pour protéger contre les rechutes de crises vaso-occlusives douloureuses (Ohene, 2001).

**Tableau 5: Indications des échanges transfusionnels (Lionnet et al, 2009)**

<p><b>Indications de l'échange transfusionnel unique <sup>a</sup></b></p> <p>Syndrome thoracique aigu</p> <p>Crise douloureuse hyperalgique résistant aux morphiniques</p> <p>Priapisme résistant à l'étiléfrine</p> <p>Préparation préopératoire (chirurgie viscérale et orthopédique)</p> <p>Vertige ou surdité aigu</p> <p><b>Indications des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (&lt; 1 an)</b></p> <p>Crises douloureuses itératives (en cas d'échec ou de contre-indications à l'hydroxyurée)</p> <p>Syndromes thoraciques aigus sévères</p> <p>Grossesse</p> <p>Ulcères drépanocytaires</p> <p><b>Indications des échanges transfusionnels itératifs de longue durée (&gt; 1 an)</b></p> <p>Vasculopathie cérébrale</p> <p>Syndromes thoraciques aigus</p> <p>Hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>Autres atteintes viscérales (cœur, etc.)</p>
---

## II.7.2. Traitements pharmacologiques

### II.7.2.1. Induction d'HbF (hémoglobine non-polymérisante)

#### A. Hydroxyurée(HU)

L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide) fut synthétisé pour la première fois en 1869 en Allemagne à partir d'expériences sur des dérivées de l'urée, puis utilisé dès les années 1960 dans les syndromes myéloprolifératifs. L'idée de l'utiliser dans la drépanocytose s'est imposée à partir du milieu des années 1980 (**Rasolofonirina, 2019**). Il s'agit d'un antimétabolite, inhibiteur de la synthèse d'ADN (par l'inhibition de la ribonucléotide réductase), commercialisé sous le nom de **SIKLOS® (Souannavong, 2016)**. Les mécanismes d'actions de l'HU sont incomplètement connus. Le mécanisme principal repose sur l'augmentation de l'hémoglobine F. L'hydroxyurée conduisait à la formation d'oxyde nitrique qui semble stimuler la production de guanosine monophosphatase cyclique (GMPC), responsable de l'activation d'une protéine kinase et de l'augmentation de la production de l'HbF (**Bizot, 2018**), ce dernier s'intercale entre les molécules d'hémoglobine S et ainsi réduit leur polymérisation dans les globules rouges drépanocytaires. En effet, l'HU augmente le nombre de globules rouges contenant de l'hémoglobine F, la concentration de l'HbF dans les hématies drépanocytaires, et la quantité d'hémoglobine F circulante (**De Montalembert, 2008**), et aussi entraîne une diminution de l'intensité de l'hémolyse et une augmentation de la concentration en hémoglobine pouvant atteindre, et parfois dépasse 1,5 g/dl, ainsi qu'une augmentation du volume globulaire moyen (**Ainouiche, 2011**). Donc une relation entre le taux de l'hémoglobine F et l'évolution de la pathologie peut être mise en évidence. En effet, si le taux de celle-ci est élevé, l'évolution de la drépanocytose sera moins sévère (**Souannavong, 2016**). L'hydroxyurée est indiquée pour les patients ayant eu Plus de 3 crises vaso-occlusives par an chez qui une hospitalisation est nécessaire, et à ceux souffrant de syndromes thoraciques aigus répétés chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Elle améliore la qualité de vie de personnes atteintes d'une forme sévère ou moyennement sévère.

La tolérance de l'HU est généralement bonne. Cependant, ce traitement pose certains problèmes: les risques mutagène et carcinogène, les questions en rapport avec la fertilité et la tératogénicité, la myélotoxicité, et les autres effets secondaires qui sont surtout dermatologiques (**Ainouiche, 2011**). Par ailleurs, l'HU n'a aucune conséquence sur la fertilité féminine. Pour les hommes, un risque existe, des cas très fréquents d'**oligospermie** et d'**azoospermie** réversibles ont été observés chez l'homme même si ces anomalies peuvent être également liées à la maladie sous-jacente (**Rasolofonirina, 2019**).

La dose initiale est de 15 mg/kg par jour, adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à une posologie d'entretien qui se situe habituellement autour de 20-25 mg/kg par jour, sans dépasser 35 mg/kg par jour (**Platt, 2008**).

### **II.7.2.2. Modulation de la densité des érythrocytes**

La falciformation est favorisée par la déshydratation intra-érythrocytaire. Deux mécanismes sont particulièrement réalisés pour tenter de limiter la sortie de l'eau : *le cotransport K-Cl* dont l'activité est lié au taux de magnésium intra-érythrocytaire, et *le canal Gardos*. Une amélioration clinique sous traitement par magnésium per os a été observée dans une étude non contrôlée chez des adultes drépanocytaires. La preuve de l'efficacité clinique reste à apporter par des études contrôlées (**De Montalembert, 2004**).

### **II.7.2.3. Traitement visant la circulation et la microcirculation**

#### **A. Thérapie anti-adhérence**

Les vaso-occlusions sont des événements essentiels dans la physiopathologie de la maladie drépanocytaire, dans ses manifestations aiguës ou chroniques induisant des lésions d'organes.

Les interactions anormales entre les globules rouges, les réticulocytes, les cellules endothéliales, les plaquettes ou des médiateurs solubles représentent de nouvelles cibles thérapeutiques. L'objectif d'une thérapeutique anti-adhésion est d'interférer avec l'initiation et ou avec l'amplification d'événements d'adhérence. Ces approches thérapeutiques ont été essentiellement étudiées pendant les accidents douloureux aigus et les mécanismes d'action ne sont que partiellement connus (**Ainouiche, 2011**).

#### **B. L'oxyde nitrique (NO : monoxyde d'azote)**

Il existe chez les patients drépanocytaires un déficit en monoxyde d'azote (NO) par défaut de production et par inactivation, notamment liée à sa complexification avec l'hémoglobine libre libérée par l'hémolyse. Les actions vasodilatatrice, anti-agrégante plaquettaire et anti-inflammatoire du NO en font un candidat de choix pour le traitement de la drépanocytose. Une première étude sur le NO inhalé, randomisée contre placebo, chez l'enfant drépanocytaire souffrant d'une crise vaso-occlusive montre une réduction de la consommation d'antalgiques dans le groupe traité. Des essais utilisant la L-arginine (précurseur du NO) per os sont en cours (**De Montalembert, 2004**).

### **II.7.3. La greffe de moelle**

Elle est le seul traitement curatif de la drépanocytose homozygote. Elle est proposée aux patients à haut risque de survenue d'accidents vasculaires cérébraux ou faisant de nombreuses

crises vaso-occlusives malgré les traitements intensifs ou ayant des ostéonécroses multiples. Elle est réalisée soit précocement par la greffe à partir des cellules souches du sang de cordon soit plus tardivement par les mini-greffes non ou peu myéloblastiques. Dans tous les cas, après bilan de compatibilité. Elle nécessite un donneur de la fratrie hétérozygote ou indemne du trait, HLA identique. Son coût est très élevé et son succès est conditionné par un suivi immunologique très intensif (Tchokoteu, 2004).

### **II.7.4. L'éducation sanitaire**

En dehors des conseils sur l'hyperhydratation, le drépanocytaire doit en outre avoir une alimentation équilibrée avec apport supplémentaire de vitamines A D E C. L'on interdira les sports violents de compétition, de contact ou nécessitant un effort continu. Il faudra éviter les séjours en haute altitude au-delà de 1200 m ou dans les salles confinées où l'oxygène est rare. Il faudra également éviter les situations de refroidissement brutal tel que les bains froids (Tchokoteu, 2004).

### ***MATERIELS ET METHODES***

#### **I. Cadre d'étude**

L'étude s'est déroulée au laboratoire d'analyses central de l'hôpital Bachir Mentouri de l'Kouba. Ce laboratoire comporte plusieurs sections à savoir : la biochimie où nous avons effectué l'électrophorèse et le dosage du fer sérique, l'hématologie où le test de falciformation et l'hémogramme ont été réalisés, la parasitologie, la bactériologie et l'immunologie.

#### **II. Sujets, matériel et méthode d'étude**

##### **II.1. Patients**

Notre étude a porté sur deux malades (enfants) venant de centre d'Alger (Bouira) atteint de drépanocytose homozygote pour l'âge compris entre 7 mois et 2 ans.

##### **II .2.Matériel et méthodes de l'étude**

###### **II.2.1. Le prélèvement sanguin**

Le prélèvement sanguin a été réalisé par ponction veineuse et le sang a été recueilli dans des tubes EDTA (Ethyl Diamine Tri Acétate) et dans des tubes secs.

Après l'étiquetage, l'identité de chaque patient a été enregistrée. Le test de falciformation, l'hémogramme et l'électrophorèse ont été réalisés dans les meilleurs délais avec le sang recueilli sur tube EDTA. Après une centrifugation à 2500 tours/minute pendant 10 minutes, le sérum a été recueilli et gardé au congélateur à - 50°C pour le dosage du fer sérique.

###### **II.2.2. Le test de falciformation**

Le sang frais (moins de 2 heures) recueilli sur tube EDTA a été mélangé à volume égal avec une solution de métabisulfite de sodium à 2% sur une lame.

La préparation recouverte d'une lamelle est lue après une heure d'incubation au microscope à l'objectif 100 sous huile à immersion.

Le test est négatif si les hématies gardent leur forme ronde.

Si le test est positif, les hématies prennent progressivement une forme de faucille ou de banane, souvent aussi en forme de feuille de houx.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones de la préparation car la falciformation ne s'effectue pas de façon homogène.

### ➤ **Principe**

En l'absence d'oxygène les hématies ayant l'Hb S prennent la forme de faucille. Ainsi, ce test consiste à créer un milieu pauvre en oxygène.

Une goutte de sang est mélangée à une solution réductrice (le métabisulfite de sodium) qui consomme l'oxygène du milieu. Ceci entraîne la cristallisation de l'Hb et la falciformation.

### **II.2.3. L'hémogramme**

L'hémogramme a été réalisé sur un automate : le CELL-DYN 1700. C'est un appareil qui permet la numération des éléments figurés du sang par impédance, la mesure du taux d'hémoglobine par spectrophotométrie, le calcul des constantes érythrocytaires avec des alarmes pour tous les paramètres.

### ➤ **Principe**

L'appareil aspire 30 µl de sang total bien homogénéisé à partir d'un tube de prélèvement ouvert et maintenu au contact de la sonde d'aspiration.

Un volume de 7,5 ml de diluant est ajouté dans la cuve de pré mixage pour atteindre un rapport de dilution 1/251.

L'échantillon dilué est alors divisé en deux parties distinctes.

- 100 µl de l'échantillon dilué sont mélangés avec 5 ml de diluant pour l'analyse des paramètres érythrocytaires et plaquettaires.
- Le reste est mélangé avec 1 ml de réactif de lyse dans la chambre de mélange pour les globules blancs.

Ce réactif altère les membranes des globules rouges et permet la libération de l'hémoglobine. Cette dilution est utilisée pour mesurer les globules blancs ainsi que le taux d'hémoglobine.

L'impédance électrique est utilisée pour effectuer le comptage des globules. Dès qu'une cellule se présente devant l'ouverture, une modification de la résistance électrique se produit, ce qui a pour effet de générer un pic de tension équivalent. Le nombre de pics correspond au nombre de cellules.

L'amplitude de chaque pic, est directement proportionnelle au volume de la cellule qui lui a donné naissance.

Le CELL-DYN 1700 mesure l'hémoglobine par spectrophotométrie. La longueur d'onde de la source lumineuse est de 540 nm.

L'hématocrite, la CCMH et la TCMH sont calculés dès que les paramètres concernés sont mesurés :

- **Hématocrite** = Volume Globulaire Moyen  $\times$  nombre de globules rouges.
- **CCMH** = hémoglobine / hématocrite.
- **TCMH** = hémoglobine / nombre de globules rouges.

### II.2.4. L'électrophorèse de l'hémoglobine

Il s'agit d'une électrophorèse à pH alcalin sur une bande d'acétate de cellulose :

CELLOGEL (5,7 $\times$ 14 cm). Le tampon utilisé était du tris glycine pH 9,5. La migration s'effectue en 60 minutes, 200 V et 6 mA en moyenne. Après la migration, les différentes fractions obtenues sont colorées au rouge ponceau pendant 20 minutes. Puis on procède au lavage de la bande pour enlever le reste de colorant avec une solution d'acide acétique à 5%. On agite pour accélérer la décoloration. Par la suite, on fixe les fractions d'hémoglobine sur la bande à l'aide de l'éthanol 90° pendant une minute.

La transparisation de la membrane est ensuite réalisée dans une solution d'acide salicylique et de méthanol pendant 15 minutes. Le séchage de la bande se fait en 10 minutes sous lumière U.V. Enfin, intervient la quantification des fractions avec le densitomètre ADEL 16.

### II.2.5. Le dosage du fer sérique

Le dosage du fer s'est fait par spectrophotométrie à l'aide du MICROLAB 2000.

#### ➤ Principe

Dans le sérum, le fer est lié à la transferrine. En présence d'une faible acidité (Réactif 2 : Acide ascorbique), le fer se dissocie de son complexe alors que les protéines sériques restent en solution. Après sa réduction par l'acide ascorbique, le fer est converti et se lie à la ferrozine (Réactif 3) pour former un complexe coloré. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de fer de l'échantillon. La mesure de l'absorbance (Abs) de l'échantillon se fait par spectrophotométrie à 562 nm. L'appareil calcule la concentration du fer sérique suivant la formule.

**Concentration du fer** = (Abs de l'échantillon - Abs du blanc)  $\times$  concentration stand Abs du standard.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Vu la pandémie du COVID-19, nous n'avons pas pu réaliser des travaux pratiques sur des patients drépanocytaires (région d'Alger), pour l'étude des symptômes et des méthodes de diagnostic de cette maladie génétique. Donc ce chapitre concernera la discussion des résultats des patients drépanocytaires rapportés par des maîtres assistants en hémobiochimie au niveau de l'établissement public hospitalier El-Kouba.

### I. Premier cas

Il s'agit d'un nourrisson **C.W** âgé de 7 mois né le 18-10-2014, hospitalisé le 10-06-2015, originaire de Lakhdaria demeurant à Alger, adressé par **Dr. BENJOUA** assistante en pédiatrie à l'hôpital de Rouiba pour une électrophorèse de l'hémoglobine.

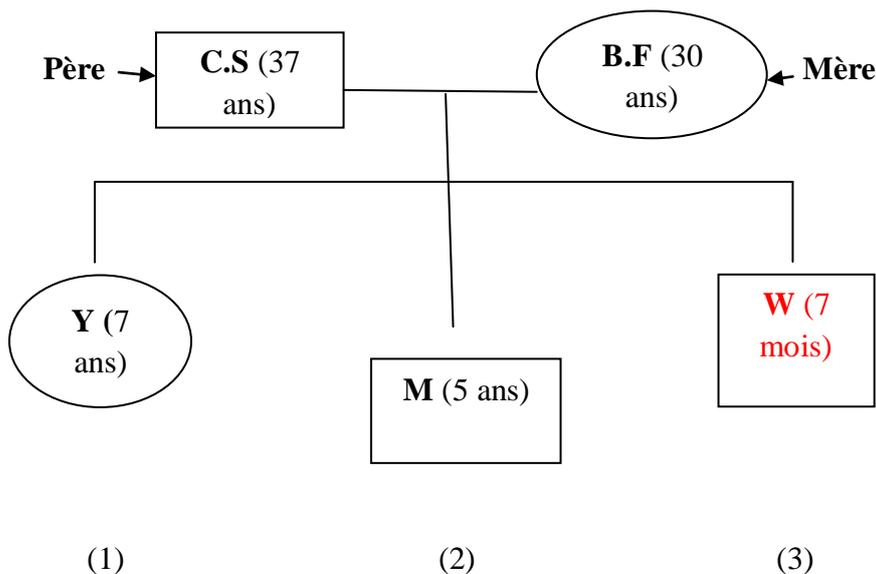
#### I.1. Symptômes

- Pâleur cutanéomuqueuse.

- Anorexie.

#### I.2. Arbre généalogique

Il y'a une présence de consanguinité de deuxième degré chez le malade.



## I.3. Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à un mois marqué par une pâleur cutanéomuqueuse et anorexie, ce qui a motivé les parents à consulter un pédiatre qui lui a donné un bilan révélant une hémoglobinémie  $HB = 7,9$  g/dl.

Le médecin a jugé utile de l'hospitaliser à l'hôpital de Rouiba « service pédiatrie » puis le malade a été adressé au service hématologie pour l'exploration d'une anémie microcytaire hypochrome.

## I.4. Diagnostic

Le rapport d'hémoglobine marquer chez le patient est anormale ceci prouve la présence d'une anomalie génétique, elle est définit comme une Drépanocytose homozygote.

<b>ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE KOUBA</b>					
<u>Hôpital Bachir Mentouri</u>					
<b>LABORATOIRE CENTRAL</b>					
<u>Chef de service : PR. M.DAHMANE</u>					
Famille : CHERIF			Date : 23/06/2015		
Médecin traitant : Dr.Bendjama			Service : E.P.H-Rouiba		
Nom et prénom	Cherif Walid (Propositus)	Cherif Sidali (Père)	Berbouche Fathia (Mère)	Cherif Mohamed (Frère)	Cherif Youcera (Sœur)
Age (ans)	07mois	38ans	30ans	05ans	07ans
GR ( $\times 10^9/mm^3$ )	3.38	4.68	4.20	4.26	<b>2.48</b>
Hte (%)	24.1	<b>39.3</b>	39.0	35.7	24.0
Hb (g/dl)	<b>7.4</b>	13.3	13.3	11.9	<b>8.0</b>
VGM (fl.)	71.0	84.0	93.0	84.0	97.0
CCMH (g/dl)	30.9	33.8	34.1	33.5	33.4
TCMH (pg)	<b>22.0</b>	28.4	31.6	28.0	32.4
GB ( $\times 10^9/mm^3$ )	16.9	5.9	6.8	8.6	<b>12.6</b>
Plaquettes ( $\times 10^3/mm^3$ )	443	262	193	414	585
TEST DE SOLUBILITE	Positif	Positif	Positif	/	Positif
BILIRUBINE TOTALE (<10mg/l)	08	08	06	07	19
BILIRUBINE INDIRECTE (<10mg/l)	08	04	04	06	13
ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE	A2SF F= 30.1 S= 67.6 A2= 2.3%	A2SA A= 55.7% S= 40.8% A2= 3.5%	A2SFA A=55.1 F=2.0% S=39.8 A2= 3.1%	A2A A= 96.7% A2= 3.3%	A2SF <b>F=13.9%</b> S=83.1% A2=3.0%

## I.5. Conclusion

C.W présente une drépanocytose homozygote transmise par ses parents.

## II. Deuxième cas

Il s'agit d'un malade surnommé **L.A** âgé de 2 ans et demi né le 06-05-2013, hospitalisé le 09-11-2015, adressé par **Dr. FERRAH** qui est un médecin généraliste à l'hôpital de Rouiba pour une électrophores d'hémoglobine.

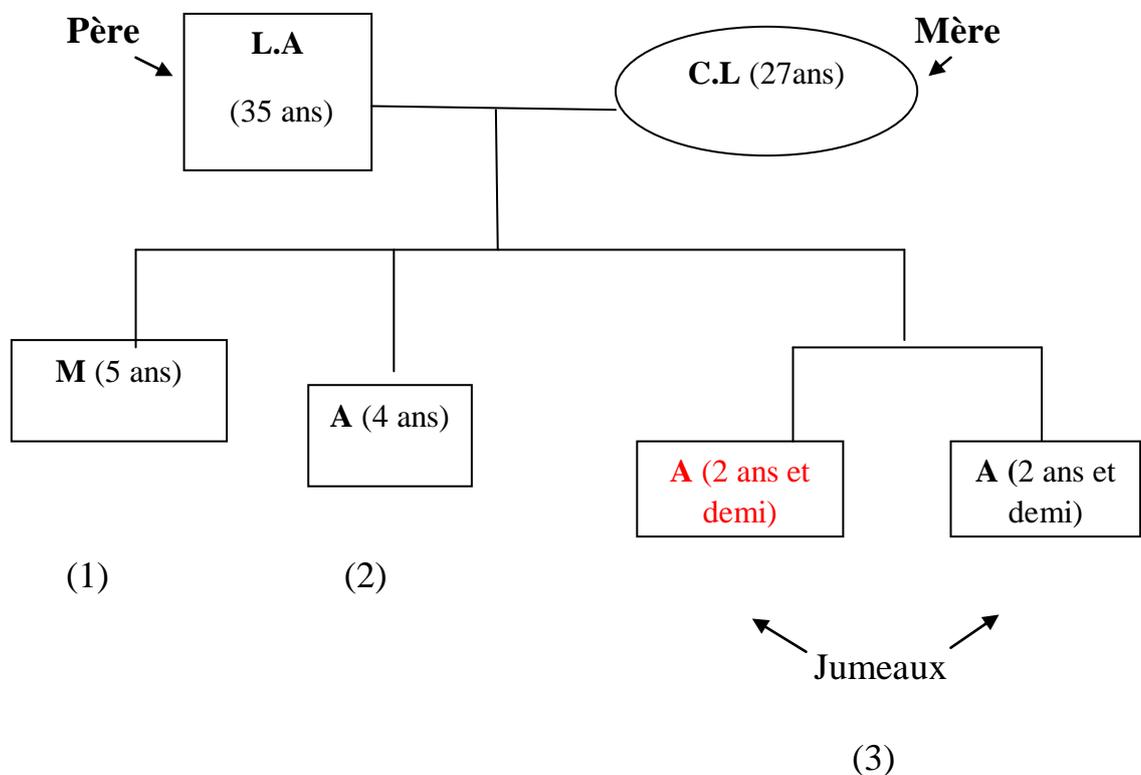
### II.1. Symptômes

-Pâleur cutanéomuqueuse

-Ictère, syndrome prémenstruel, anorexie, hémolyse aigue.

### II.2. Arbre généalogique

Il y'a une consanguinité paternelle de premier degré (cousin paternel).



## II.3. Historique de la maladie

Le début des troubles remonte à l'âge de 8 mois, marqué par une grippe et une anémie.

Une électrophorèse a été faite révélant une Drépanocytose homozygote, le malade a été transfusé deux fois (en 2013 et en 2015).

Le malade a été prélevé avant la transfusion pour une électrophorèse d'hémoglobine.

## II.4. Diagnostic

Drépanocytose homozygote.

<b>ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE KOUBA</b>					
<b>Hôpital Bachir Mentouri</b>					
<b>LABORATOIRE CENTRAL</b>					
<b>Chef de service : PR. M.DAHMANE</b>					
Famille : LAKARMI			Date : 19/11/2015		
Médecin traitant : Dr.FERRAH			Service : C.H.U-H.Dey		
Nom et prénom	Lakarmi Ahmed (propositus)	Lakarmi Abdelskader (père)	Chaib Laloucha (mère)	Lakarmi Mohamed El Amine (frère)	Lakarmi Abdellah (frère)
Age (ans)	02ans	/	27ans	07ans	04ans
GR (*10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.12	5.18	5.33	5.28	5.23
Hte (%)	10.2	45.1	44.2	42.6	42.3
Hb (g/dl)	3.3	14.8	14.3	13.8	14.0
VGM (fl.)	91.1	87.1	82.9	80.7	80.9
CCMH (g/dl)	32.4	32.8	32.4	32.4	33.1
TCMH (pg)	29.5	26.6	26.8	26.1	26.8
GB (*10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	29.6	3.5	9.2	9.7	8.5
Taux de réticulocytes (/mm <sup>3</sup> )	112000	/	/	/	/
Plaquettes (*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	80	154	257	350	268
Frottis sanguin	Macrocytose + Polychromatophilie + Présence des cellules cibles Vu un sphérocyte	/	/	/	/
TEST DE SOLUBILITE	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif
BILIRUBINE TOTALE (<10mg/l)	/	/	09	05	04
BILIRUBINE INDIRECTE (<10mg/l)	/	/	09	05	04
ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE	A2SFA A= 10.6% F= 24.8% S= 61.8% A2= 2.8%	A2SA A= 57.6% S= 39.0 A2= 3.4%	A2FA A= 58.0% F= 0.3% S= 38.3% A2= 3.4%	A2SFA A= 56.0% F= 0.9% S= 39.5% A2= 3.6%	A2A A= 97.1% A2= 2.9%

### II.5. Conclusion

Une proportion de l'hémoglobine de **L.A** présente une drépanocytose homozygote, anomalie transmise par ses deux parents **L.A** et **C.L** qui sont hétérozygotes pour l'anomalie.

Aussi son frère jumeau **L.A** est un drépanocytaire homozygote.

Ses deux frères **L.M** et **L.A** ont une électrophorèse d'hémoglobine normale.

### *CONCLUSION*

La drépanocytose demeure la maladie génétique la plus grave dans le monde. Pendant longtemps, la falciformation des globules rouges et l'hémolyse accrue ont été considérées comme étant les seules bases de la physiopathologie drépanocytaire. Actuellement, il est admis que les interactions entre les globules rouges SS et les cellules endothéliales vasculaires sont également impliquées.

La mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire se basant sur des nouvelles thérapeutiques apporte beaucoup d'espoirs pour les drépanocytaires.

Toutefois ces stratégies doivent être couplées aux méthodes préventives afin d'éviter les complications récurrentes à la drépanocytose.

Les perspectives de guérison de la drépanocytose reposent plus volontiers sur la thérapie génique.

Cette approche vise à « greffer » un gène sain de la bêta globine dans les cellules souches hématopoïétiques des malades drépanocytaires.

Des essais encourageants ont été réalisés sur des modèles animaux de la maladie.

Des essais cliniques ont été conduits en France (Philippe Leboulch, Yves Beuzard et Marina Cavazzana, Unité Inserm 1163) comme à l'étranger, avec des résultats encourageants.

Une cinquantaine de patients dans le monde est aujourd'hui incluse dans des protocoles de ce type.

Par ailleurs, des perspectives intéressantes se précisent grâce aux outils d'édition du génome (tel le système CRISPR-Cas9, nobélisé en 2020) : l'idée est de les utiliser pour corriger directement la mutation responsable de la maladie, ou pour modifier les régions régulatrices, en particulier au niveau du gène BCL11A, afin d'inhiber la production de l'hémoglobine S au profit de l'hémoglobine fœtale dont le gène est réprimé dès la naissance.

Concrètement, la mise en œuvre de ces approches passe par le recueil de cellules souches hématopoïétiques du patient, la réalisation la modification génétique thérapeutique (insertion d'un gène normal ou suppression d'un gène régulateur de l'hémoglobine fœtales), puis la réinjection des cellules modifiées dans l'organisme du patient après conditionnement (chimiothérapie myéloablatrice comme dans l'allogreffe).

## ANNEXE

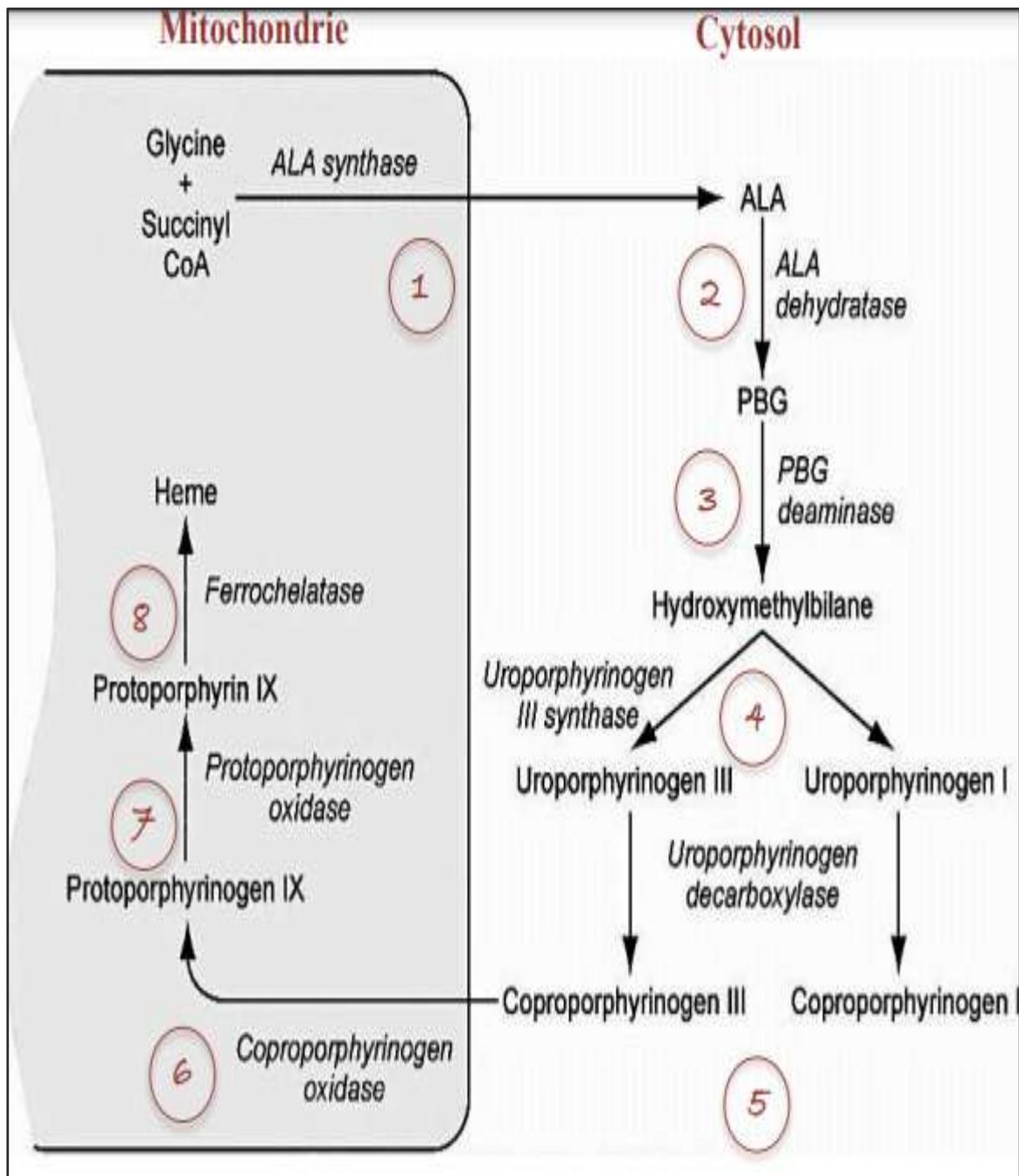


Figure 1: Schéma de synthèse de l'hème. (Rio.2016)

### *REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

**Ainouiche N.** La drépanocytose : de la physiopathologie à l'attitude thérapeutique. [Thèse de doctorat]. Rabat : Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie -Rabat ; 2011. 1-99 p.

**Alioune Badara Diandy.** Etat Parodontal et forme homozygote de la drépanocytose : Etude castemoins sur 82 sujets âgés de 15 à 34 ans. Thèse 2006 N°30.

and Epidemiology, London, Springer. 2016; pp 23-47.

**Armari. Corinne., (2004).** Hémogramme normal et pathologique chez l'enfant, p 03.

**Arnal C et Girot R.** Drépanocytose chez l'adulte. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-006-D-16; 2002.

**Atul B. Mehta A. Hoffbrand V.** Hématologie. De Boeck Université ; 2003.

**Aubry P, Gauzère B.** Hémoglobinoses. France Institut de médecine tropicale, Université de Bordeaux ; 2019. 1p.

**Aufradet E.** Drépanocytose et activité physique : conséquences sur les mécanismes impliqués dans l'adhérence vasculaire, l'inflammation et le stress-oxydatif. [Thèse de doctorat]. Université de Lyon ; 2012. 20 p.

**Badens C.** La prévention des hémoglobinopathies dans les pays non endémiques. Journée "Drépanocytose et  $\beta$ -thalassémie", Société de pathologie exotique 2000 ; 2293 : 98-100.

**Baledent F.** Génétique et diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et Santé n°182,2006.

**Ballas S K, Lerner J, Smith ED, Surrey S, Schwartz E, Rappaport EF.** Rheologic predictors of the severity of the painful sickle cell crisis. Blood 1988 ; 72: 1216-1223.

**Ballas S K.** « The Sickle Cell Painful Crisis in Adults: Phs and Objective Signs», Hemoglobin, vol. 19, no 6, p. 323-333, janv. 1995.

**Barrère jacques.** La famille multigénique des globines. Lycée Paul Louis Courier. Tours. 2005.

**Bernard J., Levy J.P., Varet B., Claudel J.P., Rain J.D., Sultant Y., 1998.** *Abrégés d'hématologie.*- 9<sup>e</sup> édition.- Paris : Manson.

**Bizot F.** La thérapie génique: quel espoir pour les patients atteints de drépanocytose ?. [Thèse de doctorat]. Université De Lorraine ; 2018. 11,12 p.

## Références bibliographiques

---

- Bonello-Palot N, Badens C.** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Rev Med Genet Hum*, 1:1-10. 2010. 2 p.
- Bradai. Mohamed., (2013).** Il faut identifier les porteurs sains de la drépanocytose., *Santé MAG*, n°19.
- Brooker. Christine., (2000).** Le corps humain: Étude., structure et fonction., *De Boeck Supérieur*, p 184-187.
- Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al.** The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The cooperative study of sickle cell disease. *Blood* 1994; 84: 643-649 p.
- Chabi Ilougade O.T Tatiana.** Hémoglobinoses C: étude de cohorte réalisée au laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'hôpital militaire Mohamed V- Rabat. [Thèse de Doctorat]. Rabat : Université Mohammed V – Souissi- Rabat ; 2014. 47, 49, 50 p.
- Charrin E.** Etude des mécanismes impliqués dans l'inflammation, le stress oxydant et le métabolisme de l'oxyde nitrique chez des souris transgéniques drépanocytaires : approches sportive et pharmacologique [Doctorat]. l'Université Claude Bernard Lyon 1 Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé ED 205; 2016.
- Coujard R, Poirière J, Racadot J.** Précis d'histologie humaine. Paris ; New York ; Barcelone : Masson; Presses de l'Université Laval ; 1980.
- De Montalembert M.** Options thérapeutiques dans la drépanocytose. *La revue du praticien*. 2004;54.
- De Montalembert M.** Traitement des patients drépanocytaires par l'hydroxurée ; efficacité et tolérance. *Transfusion clinique et biologique (Paris)*.2008 ;15 :34-38.
- Deisseroth A, Nienhuis A, Turner P, Velez R, Anderson WF, Ruddle FH, Lawrence J, Creagan R, Kucherlapati R;** 1977, Localisation of the human  $\alpha$ -globin structural gene to chromosome 16 in somatic cell hybrids. *Cell*, 12: 205-216.
- Djamaa I.** Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta thalassémies et drépanocytose. [Thèse de doctorat]. Tlemcen : Université de Tlemcen ; 2012. 5, 6, 25 p.
- Edelstein SJ, Telford JN, Crepeau RH.** Structure of fibers of sickle cell hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 ; 70 : 1104-7 p.
- El badaoui GH.** Les complications graves de la drépanocytose .thèse de doctorat : Rabat université Mohamed V- Soussi- faculté de médecine et de pharmacie-2008.1-136 p.

## Références bibliographiques

---

- Eleftheriou A.** A propos de la thalassémie. Fédération Internationale de la thalassémie. 2007; 170.
- Elion J., Laurance S., Lapouméroulie C.** Physiopathologie de la drépanocytose. *Med Trop* 2010; 70 : 454-8.
- Embury SH.** La physiopathologie clinique de la drépanocytose *Ann Rev Med*, 1986,37 :361-376.
- Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg M H.** Sickle cell disease. In: Basic principles and clinical practice. New York: Raven Press: 1994; 311-326 p.
- Emmel VE.** A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Arch intern med*; 1917.
- Emmel VE.** A study of the erythrocytes in case of severe anemia with elongated and sickle shape red blood corpuscles. *Arch Inter Med*, 1933; 7:769-789.
- en France métropolitaine, *ArchPédiatr.* 1996; 3. 1026-31.
- Essono Mvoae Nkoat.** Diagnostic et anomalies biologiques chez un drépanocytaire .*spécial drépanocytose*, Vol I, N° 1 Janvier - Avril 2004.
- Faure A, Guerriere A, Belloq M.** Drépanocytose /paludisme. Over blog. 2011.
- Focus H.** Drépanocytose. Encyclopédie Orphanet du Handicap ; Janvier 2019. 1 p.
- Françoise B.** Centre Hospitalier, 93205 Saint-Denis France. Développement et Santé, n°182, 2006.
- Frédéric B. Piel, Thomas N. Williams,** Sickle Cell Anemia, Sickle Cell Anemia History
- Galacteros F.** Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. La revue du praticien, 2004, Volume 54, 1534-1542 p.
- Galacteros F., Bardakdjian-Michau J., Briard ML.** Détection néonatale de la drépanocytose
- Gérard S.** Anémies hémolytiques congénitales par anomalies de l'hémoglobine. In : Hématologie Clinique et Biologique. Ed. Arnette 2000, p61 – 8
- Gerry, J., Bulkley, B., Hutchins, G.** Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *The American journal of cardiology*, 1978, Volume 42, n°2, p. 211-216.
- Girot R, Bégué P, Galacteros F.,** La drépanocytose. Edition; *John Libbey, Eurotext, Paris* ; 2003. 1 p.

## Références bibliographiques

---

- Girot, R., DE Montalembert, M.** Drépanocytose chez l'enfant. EMC Pédiatrie, 2006, 4-080-A-20.
- Gladwin, M., et al.** Pulmonary hypertension as risk factor for death in patients with sickle cell disease. The New England Journal of medicine, 2004, Volume 350, p.886-895.
- Green GA.** Autologous IgM, IgA, and complement binding to sickle erythrocytes in vivo. Evidence for the existence of dense sickle cell subsets blood 1993; 82: 985-992.
- Guasch, A., Navarrete J., Kaled, N., and Zayas, C.** Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. Journal of the American society of nephrology, 2006, Volume °8, p.2228-2235.
- Gulbis B, Cotton F, Vertongen F et al.** La drépanocytose: affection exotique ou problème de santé publique en biologie ?. *Rev Med Brux* ; 2005.
- Gulbis B, Cotton F, Vertongen F.** Hémoglobines anormales rares. Encyclopédie Médico-chirurgicale. 2004.
- Habibi A. Godeau B. Galacteros F.** Drépanocytose et réanimation Critically ill patients with sickle cell disease ; 2007. 311 p.
- Hamiche N, Zegai K.** Prise en charge des complications vaso-occlusives des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adultes au niveau du CHU de Tizi Ouzou : à propos de 53 cas. [Mémoire]. Tizi Ouzou : Université Mouloud MAMMERI ; 2016. 5-7 p.
- Hessissen L, Harif M.** Quelles nouveautés dans la thalassémie? AMETHER. 2010;2(1):11.
- Hierso R.** Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la drépanocytose: crises vaso-occlusives , taux d'anticorps anti-bande 3 et oxydation du globule rouge [Docteur de l'université des Antilles et de la Guyane Spécialité : Sciences de la vie]. Université des Antilles et de la Guyane Faculté de Sciences exactes et naturelles; 2015.
- Ingram V.M.** A Specific Chemical Difference between Globins of Normal and Sickle cellAnemia Hemoglobins. Nature 1956,178: 792-4.
- Itim H, Noui C.** La drépanocytose : causes, symptômes et traitements. [Mémoire]. Constantine : Université des Frères Mentouri ; 2017. 8-22 p.
- Jacob .E, J. E. Beyer, C. Miaskowski, M. Savedra, M. Treadwell, et L. Styles.** « Are There Phases to the Vaso-Occlusive Painful Episode in Sickle Cell Disease? », J. Pain Symptom Manage., vol. 29, no 4, p. 392-400, avr. 2005.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ.** Immunobiologie. 2e édition française 2003. p. 69-77 [traduction de la 5e édition américaine].

## Références bibliographiques

---

**Jens G, Robert A, Thomas J, Wright Caughman S.** Differential regulation of vascular cell adhesion molecule-1, gene transcription by tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukine-1 in dermal microvascular endothelial cells. *Blood* 1996; 87: 211-7.

**John D. Belcher, Paul H. Marker, Jill P. Weber, Robert P. Hebbel and Gregory M.Vercellotti.** Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso- occlusion. *Blood*, 1 October 2000 volume 96, number 7.

**Joly P, Pondarre C et Badens C.** «Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques» *Annales de biologie Clinique*, vol. 72; 2014. 16 p.

**Jutras. A, Cloutier.L, René. A., (2014).** La formule sanguine complète; vol.11, n° 1, p 45.

**Keita M.B.** Les complications osseuses chez les drépanocytaires suivis dans le service d'hématologie oncologie médicale du centre hospitalier universitaire du point g de janvier 2003 à décembre 2007. [Thèse]. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto stomatologie ; 2009. 18 p.

**Kete Cv.** Dépistage néonatal de la drépanocytose par la Méthode Isoélectrofocalisation de l'hémoglobine : « Cas de 518 nouveaux nés à Abass Ndao » Thèse Pharm : Dakar 1998.

**Khadijetou Ba.** Etude épidémiologique des hémoglobinopathies chez les femmes enceintes en consultation prénatale dans les centres de santé de Sebka et Teyarett à Nouakchott. Faculté de Médecine de Nouakchott, Mémoire 2013.

**Khouaja F.** Génétique moléculaire. Université de la Manouba, institut supérieur de biotechnologie de sidi thabet (ISBST) ; 2019. 8 p.

**Kochkar B. Nsiri N. Gritli E. Ghazouani.** Le profil sérologique des molécules d'adhésion chez des patients drépanocytaires Immunoanalyse et biologie spécialisée (2008) xxx, xxx-xxx. IMMBIO-2341; No. Of Pages 4, 2008 Elsevier Masson SAS.

**Koduri, P., Agbemadzo, B., and Nathan, S.** Hemoglobin S-C disease revisited: Clinical study of 106 adults. *American journal of hematology*, 2001, Volume 68, n°4, p. 298-300.

l'hémoglobine. *EMC-Hématologie* 2, 220–239.

**Laanait R.** Profil des hémoglobinopathies au service de biochimie de l'hôpital Avicenne. [Thèse de Doctorat]. Marrakch : Université Cidi Ayyad ; 2018. 53-55, 59 p.

**Labie D, Elion J.** L'endothélium vasculaire composant majeur de la maladie drépanocytaire : les cellules circulantes en sont le reflet. *Med Sci (Paris)* 1998; 14:352-5.

## Références bibliographiques

---

- Labie D, Elion J;** 2005; Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de
- Labie D. Wajcman H.** Biologie de l'hémoglobine S : Epidémiologie et génétique ; physiopathologie ; biologie clinique ; diagnostic anténatal. In : La maladie drépanocytaire. Sandoz editions 1984, p14 – 63.
- Lakkakula. B.V.K.S, R. Sahoo, H. Verma, et S. Lakkakula,** « Pain Management Issues as Part of the Comprehensive Care of Patients with Sickle Cell Disease », *Pain Manag. Nurs.*, vol. 19, no 6, p. 558-572, déc. 2018.
- Laouali S.** Etude épidémiologique de la drépanocytose dans la région de Constantine. [Mémoire de master]. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine ; 2016. 3, 4,6, 12 p.
- Lelong A, Bourdon B, Brion F, Gagnayre R.** Éducation thérapeutique de l'enfant drépanocytaire et de sa famille : proposition d'un référentiel de compétences pour les enfants de 5–6 ans et leurs parents. *Ther Patient Educ.* 2009; 1(1): 21-31 p.
- Lionnet f, Stakovic K, Girot R.** Drépanocytose de l'adulte. EMS (Elsevier Masson Sas, paris) ; Hématologie ; 13-006-d-16,2009.
- Martines PA, Badens C, Palot NB, Cadet E, Couque N, Ducrocq R, Elion J, Francina A, Joly P, pissard S, Rochette J.** Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies *Ann Biol Clin*, vol. 68, n° 4 juillet-août 2010.
- Mekouba C, Djenouni A, Grifi F.** Profil épidémiologique, biologique et évolutif des syndromes drépanocytaires majeurs en Algérie, résultats du CHU d'Annaba. *TRANSFUS CLIN BIOL.* 2013;3(20):310.
- Nedbor F.A.** La drépanocytose a l'HMIMY : analyse épidémiologique, biologique et clinique. [Thèse de doctorat]. Rabat : Université de Mohammed V Rabat ; 2011. 54 p.
- Neel J.** The inheritance of sickle cell anemia, *Science* 1949, 110,543-8.
- Nicol C.** Les Hémoglobinopathies. Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée ; 2000
- Odièvre MH, E. Verger, A. C. Silva-Pinto, et J. Elion,** « Pathophysiological insights in sickle cell disease », *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, no 4, p. 532-537, oct. 2011.
- Ohene FK.** Indication de la transfusion de globules rouges dans la drépanocytose .*Semin Hématol* 2001 ; 38 :5-13.
- Old JM.** Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Rev* 2003; 17: 43-53.

## Références bibliographiques

---

- Otmani H.** l'hémolyse physiologique et pathologique ; 2008. 1,2 p.
- Ouakasse S.** Drepanocytose homozygote chez l'enfant a l'hopital provincial de tanger a propos de 10 cas. [Thèse de doctorat]. Rabat : Université de Mohammed V Rabat; 2015. 4- 40 p.
- Panja A, Ghosh T K, Basu A.** Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health. 2012;1(1);39-46.
- Platt Os.** Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 2008;358:1362-9.
- Platt, O., Thorington, B., et al.** Pain in sickle cell disease: rates and risk factors The New England journal of medicine, 1991, Volume 325, p. 11-16.
- Powars D.R, L. Chan, A. Hiti, E. Ramicone, et C. Johnson,** « Outcome of sickle cell anemia: A 4-decade observational study of 1056 patients », Medicine (Baltimore), vol. 84, p. 363-76, nov. 2005.
- Raisonnier A.** Structures fonctions. Révisions Biochimie métabolique ; 2002. p19-28.
- Rasolofonirina T.** Données actuelles sur la drépanocytose et comparaison de la prise en charge à Madagascar et en France. . [Thèse de doctorat]. Université de Lille ; 2019. 20 p.
- Rees D, Williams T, Gladwin M.** Sickle-cell disease. The Lancet 2010; 376(9757): 2018. 31p.
- Rio S.** Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond). [Thèse de doctorat]. Paris : Université Paris Descartes ; 2016. 42 p.
- Schmugga M, Speer O, Hulya Ozsahin, Martin G.** La drépanocytose en Suisse .1<sup>er</sup> partie : Physiopathologie, Clinique, 2008 ; 08(33) :582-586.
- Serjeant, G., et al.** Comparaison of sickle cell beta 0-thalassemia with homozygous sickle cell disease. British journal of haematology, 1979, Volume 41, n°1, p.83-93.
- Serjeant.** GR sickle cell disease. New york : oxford university press, 2001.
- Sherman I.** The sickling phenomenon, with special reference to the differentiation of sickle cell anemia from the sickle cell trait. Johns Hopkins Hosp ; 1940.
- Souannavong D.** Les médecines complémentaires chez les patients drépanocytaires. [Thèse de doctorat]. Université de Rouen UFR de médecine et de pharmacie ; 2016. 56-58 p.
- Soulaimana Mohamed B.** Détection des variantes de l'hémoglobine lors du dosage de l'HbA1C par CLHP d'échange cationique. [Thèse de doctorat]. Rabat: Université de Mohammed V Rabat ; 2018. 5-8 p.
- Stuart MJ, Nagel RL.** Sickle-cell disease. Lancet 2004; 364 : 1343-60.

## Références bibliographiques

---

**Tchokoteu PF.** La drépanocytose de l'enfante : Aspect clinique et prise en charge. Vol I, N° 1  
*Janvier - Avril 2004.*

**Ted W; Miguel C, Arun R; Anthony W.;Cheung.** Activated monocytes and platelet-monocyte aggregates in patients with sickle cell disease. TERESA PAGLIERONI Clin. Lab. Haem. 2002, 24, 81–88.

**Thomas S, Dominique CH, Clairen F, Dominique CV.** Les hépatopathies drépanocytaires. Hépatogastro, vol. 14, n°5, septembre-octobre 2007.

**Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac JP, Fossat C, Luce JC, Maldonado E, Siguret V, Tichet J, Lantieri O, Corberand J.** Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72(5) : 561-81doi:10.1684/abc.2014.0979.

**Vanhoute M.** Etude de l'extraction sélective par des procédés innovants de peptide issus de la protéolyse enzymatique de l'hémoglobine bovine. [Thèse doctorat]. Paris : Université de Lille I école doctorale : science de la matière, du rayonnement et de l'environnement ; 2010.12 p.

**Wacjman H, Labie D.** Aspects Actuels de la Drépanocytose. *Ann Méd. Intern*1981, 132,568.

**Wajcman H.** Hémoglobines: structure et fonction. EMC-Hématologie. 2005; 2(3): 145-157.

**Yacouba Issaka R.** La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)-Rabat. [Thèse de doctorat]. Rabat : Université de Mohammed V Rabat ; 2015.49-54 p.

**Yameogo P.** Contribution a l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou. [Thèse de doctorat]. Ouagadougou : Pôle Régional d'Excellence en Biotechnologies d'Ouagadougou ; 2009.3 p.

**Yan-Ting S, Udden Mark M, Mcintire LV.** Perfusion with sickle erythrocytes upregulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells. *Blood* 2000;95(10): 3232-41.

**Zaher Y.** Hémoglobines instables : de la physiopathologie à la thérapeutique. [Thèse de doctorat]. Rabat : Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie –Rabat ; 2011. 4, 6, 10, 18, 22 p.

## ***Résumé***

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine qui se transmet sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène  $\beta$  globine. Cette mutation provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale, hémoglobine S.

En effet, la polymérisation de l'hémoglobine S à l'état désoxygéné entraîne une falciformation du globule rouge qui perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité nécessaires pour passer à travers les petits vaisseaux ce qui rend compte de l'anémie hémolytique expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie. Par ailleurs, l'augmentation de la viscosité sanguine et l'acquisition de propriété d'adhésion à l'endothélium vasculaire. Trois symptômes essentiels caractérisent cette maladie (la douleur, l'anémie et les infections) conduisent le plus souvent au diagnostic biologique basé sur la recherche et la quantification de l'hémoglobine S. Actuellement, il existe plusieurs attitudes thérapeutiques qui permettent d'améliorer la prise en charge thérapeutiques des patients. Toutefois, cette prise en charge doit être multidisciplinaire et consiste en la prévention des complications de cette maladie.

**Les mots clés :** La drépanocytose, génétique, hémoglobine S, falciformation.

## ***Abstract***

Sickle cell anemia is a genetic disorder of hemoglobin that is transmitted as an autosomal recessive trait and results from a mutation of the sixth codon of the  $\beta$  globin gene. This mutation causes the synthesis of abnormal hemoglobin, hemoglobin S.

Indeed, polymerization of hemoglobin S in deoxygenated state results in a sickling of red blood cells that lose the properties of deformability and elasticity needed to pass through the small vessels that reports of hemolytic anemia explain vaso-occlusive complications of the disease. In addition, increased blood viscosity and the acquisition of property for accession to the vascular endothelium. Three key symptoms characterizing the disease (pain, anemia and infection) usually lead to the diagnosis based on biological research and Quantification of hemoglobin S. Currently; there are several therapeutic approaches that improve the therapeutic care of patients. However, this support must be multidisciplinary and involves the prevention of complications of this disease.

**Key words:** Sickle cell anemia, genetic, hemoglobin S, sickling.