



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الأخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

La drépanocytose : causes, symptômes et traitements.

Présenté et soutenu par : *Itim Hanane*

Le : 04 /07/2017

Noui Chiema

Jury d'évaluation :

Président du jury : *G HARZOULI Razika* (M.C - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *SAOUDI Mouna* (M.C - UFM Constantine 1).

Examineurs : *BECHKRI Sakina* (M.C - UFM Constantine 1).

Année universitaire
2016 – 2017

REMERCIEMENTS

Au nom d'Allah, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'étude.

Au terme de la réalisation de ce mémoire, nous adressons notre profond remerciement à :

*Notre encadreur **Mme M. SAOUDI**, pour son assistance, son encouragement continu, sa compréhension et sa gentillesse durant tout au long de notre thèse de fin d'étude ;*

Mme R. Gharzouli, pour avoir aimable accepté de présider le jury de soutenance ;

Mme S. Bechkri pour avoir aimable accepté examiner le présent mémoire

*Nous remercions également toute l'équipe du service de pédiatrie pour leur accueil, leur esprit d'équipe et en particulier **Mr SOUAMA** directeur de la structure sanitaire à l'Établissement Public Hospitalier d'EL-khroub .*

DÉDICACE

Nous dédions ce mémoire à :

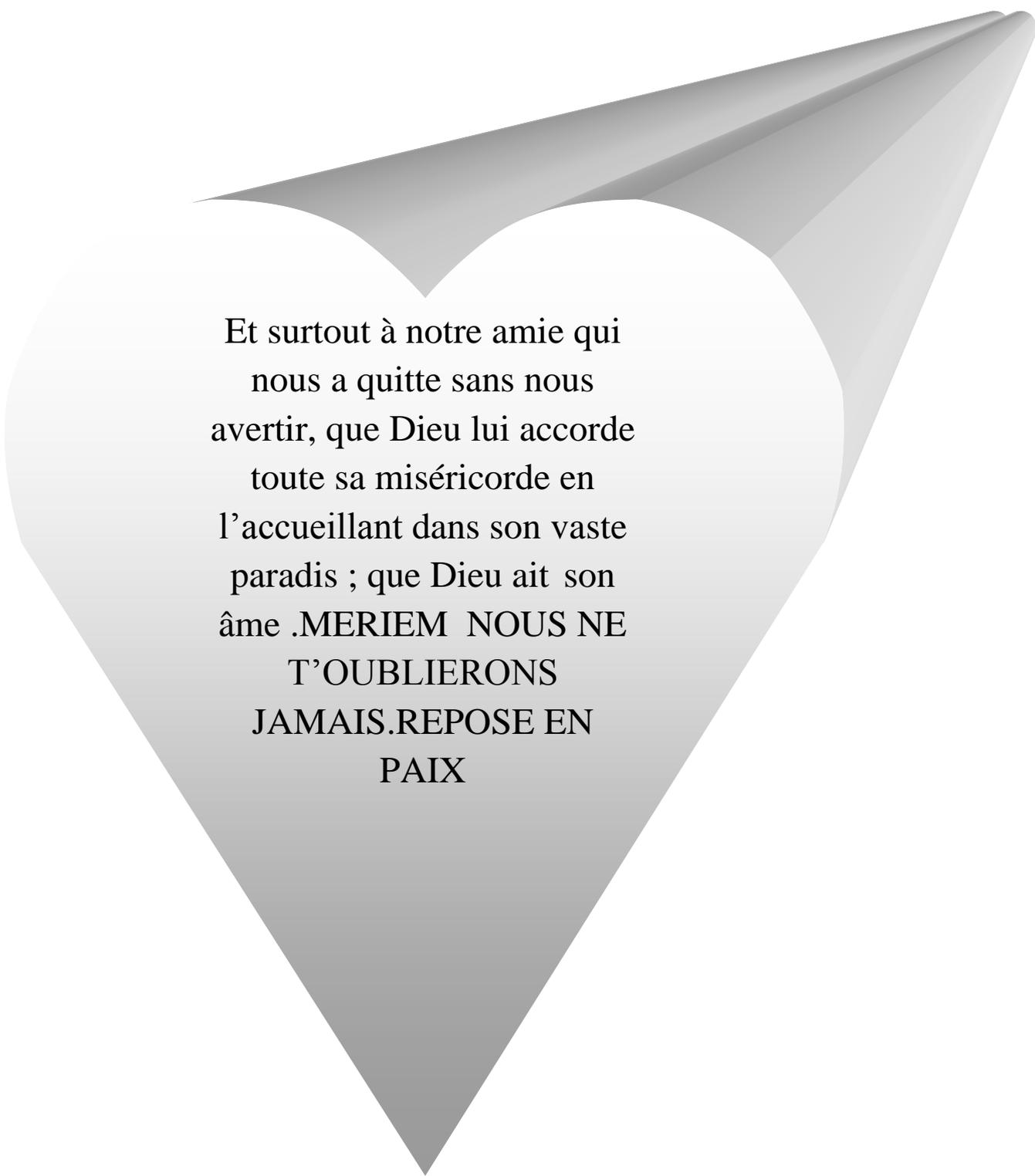
Nos parents :

La mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Le père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venus de toi.

Nos frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour nous des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Nos amies AMIRA, AMANI et MAISSA à qui nous souhaitons le succès, pour l'amitié qui nous à toujours unis.



Et surtout à notre amie qui
nous a quitté sans nous
avertir, que Dieu lui accorde
toute sa miséricorde en
l'accueillant dans son vaste
paradis ; que Dieu ait son
âme .MERIEM NOUS NE
T'OUBLIERONS
JAMAIS.REPOSE EN
PAIX

La liste des figures

Figure 1: Structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte.	03
Figure 2: Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.	04
Figure 3: Structure et organisation schématique des les deux familles de la globine.	05
Figure 4 : structure des gènes de globine	05
Figure 5: la structure du l'hème.	07
Figure 6: les Sous-unités d'hémoglobines.	07
Figure 7: la structure du le 2,3 Diphosphoglycérate.	08
Figure 8: Courbe de dissociation de l'Hb pour l'O ₂ en fonction de la pression partielle en O ₂ .	10
Figure 9: Facteurs influençant l'affinité de l'Hb pour l'O ₂ .	11
Figure 10: Expression des gènes-globine au cours du développement ontogénique.	12
Figure 11: Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins.	16
Figure 12: La drépanocytose au niveau du génotype.	18
Figure 13: La drépanocytose au phénotype moléculaire.	19
Figure 14: Schéma physiopathologique de la drépanocytose.	23
Figure 15: Le globule rouge drépanocytaire	24
Figure 16: Haplotypes du locus β -globine.	26

La liste des tableaux

Tableau I: Les valeurs normales de l'hémoglobine selon l'âge	09
Tableau II: Caractéristiques des syndromes drépanocytaires	29
Tableau III: Les conseils afin de prévenir une crise vaso occlusives	34

La liste des abréviations

A	:	Adénine.
Ala	:	Alanine.
ARNm	:	Acide Ribonucléique messenger.
Ca⁺⁺	:	Calcium.
CO₂	:	Gaz carbonique.
CVO	:	Crises douloureuses vaso-occlusives.
Cl⁻	:	Chlore.
Fe³⁺	:	Fer ferreux.
f L	:	Femtolitres.
G	:	Guanine.
Glu	:	Acide Glutamique.
Gly	:	Glycine.
Gln	:	Glutamine.
GR	:	Globule Rouge.
H⁺	:	Ion Hydrogène.
Hb	:	Hémoglobine.
Hb A	:	Hémoglobine Adulte majeur.
HbA₂	:	Hémoglobine Adulte mineure.
HbC	:	Hémoglobine C.
HbD	:	Hémoglobine D.
Hb F	:	Hémoglobine Fœtale.
HbM	:	Hémoglobine mu.
Hb S	:	Hémoglobine drépanocytaire.
HbS-HbA	:	Drépanocytose hétérozygote AS.
HbS-HbC	:	Drépanocytose hétérozygote composite SC.
HbS-HbS	:	Drépanocytose homozygote SS.
HbVar	:	Hémoglobine Variant.
His	:	Histidine.
HLA	:	Human Leucocyte Antigen.
IgG	:	hémoglobine G.
Ile	:	Isoleucine.
K⁺	:	Potassium.

Lys	:	La Lysine.
Mg⁺⁺	:	Magnésium.
Mm Hg	:	Millimètre de mercure.
Na⁺	:	Sodium.
OMS	:	Organisation mondiale e la santé.
OXY-Hb	:	Hémoglobine oxygénée.
O₂	:	Oxygène.
Ph	:	Potentiel Hydrogène.
PO₂	:	Pression partielle de l'oxygène.
PS	:	Phosphatidyl Serine.
STA	:	Syndrome Thoracique Aigu.
T	:	Thymine.
Thr	:	Thréonine.
U	:	Uracile.
Val	:	Valine.
VGM	:	Volume Globulaire Moyen.
VCM	:	Vitesse de Conduction Motrice.
2,3 DPG	:	Diphosphoglycérate.

Résumé

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques dans les quelles il existe une anomalie héréditaire de l'hémoglobine. La drépanocytose ou l'anémie à hématie falciforme d'origine africaine est une maladie génétique causée par le remplacement d'un nucléotide dans la structure du gène qui provoque une modification dans la synthèse d'une molécule d'hémoglobine.

Les complications de la drépanocytose sont diverses et sont spécifiques à chaque malade, les plus importants : Crise douloureuse est le symptôme le plus commun de la drépanocytose causée par l'obstruction des petits vaisseaux sanguins par les globules rouges dans la forme de faucille. Aussi la vaso occlusion joue un grand rôle dans la manifestation clinique de la drépanocytose.

A l'heure actuelle, la drépanocytose ne se guérit pas et les seuls traitements disponibles ne servent qu'à atténuer ou prévenir les douleurs provoquées par cette maladie. Ces traitements incluent les analgésiques, les transfusions sanguines et les greffes de moelle osseuse.

Les mots clés : la drépanocytose, les hémoglobinopathies, génétique, héréditaire, l'hémoglobine.

Abstract:

Hemoglobinopathies are genetic diseases in which there is an inherited anomaly of hemoglobin. Sickle cell anemia or sickle cell anemia of African origin is a disease caused by the replacement of a nucleotide in the structure of the gene that causes a change in the synthesis of hemoglobin. So it's genetic.

The complications of sickle-cell disease are various and are specific to each patient, the most important: painful crises are the most common symptom of sickle-cell anemia caused by the obstruction of small blood vessels by red blood cells in the form of sickle. Also vaso occlusion plays a large role in the clinical manifestation of sickle cell anemia

Currently, sickle-cell anemia is not cured and the only available treatments are used to mitigate or prevent the pain caused by this disease. Treatments include analgesics, blood transfusions and bone marrow transplants

Key words: sickle cell disease, hemoglobinopathies, genetics, hereditary, hemoglobin.

ملخص:

اعتلال الهيموغلوبين هي الأمراض الوراثية التي يوجد فيها اضطراب الهيموجلوبين الموروثة. فقر الدم المنجلي أو فقر الدم المنجلي من أصل أفريقي هو مرض وراثي الناجم عن استبدال نكليوتيدة في بنية الجينات التي تسبب تغيرا في تركيب جزيء الهيموجلوبين.

مضاعفات مرض فقر الدم المنجلي متنوعة ومحددة لكل مريض أهمها : الأزمة المؤلمة هي أكثر الأعراض شيوعا من مرض فقر الدم المنجلي الناجمة عن انسداد الأوعية الدموية الصغيرة قبل خلايا الدم الحمراء في شكل المنجل. أيضا انسداد الاوعية الدموية يلعب دورا كبيرا في المظاهر السريرية للمرض فقر الدم المنجلي.

في الوقت الحاضر مرض فقر الدم المنجلي ليس له علاج والعلاج الوحيد المتاح يؤدي إلى تخفيف أو منع الألم الناجم عن هذا المرض. وتشمل هذه العلاجات المسكنات، وعمليات نقل الدم وزرع نخاع العظمي.

كلمات البحث : فقر الدم المنجلي ، اعتلال الهيموغلوبين ، وراثية ، خضاب الدم وراثي.

Sommaire

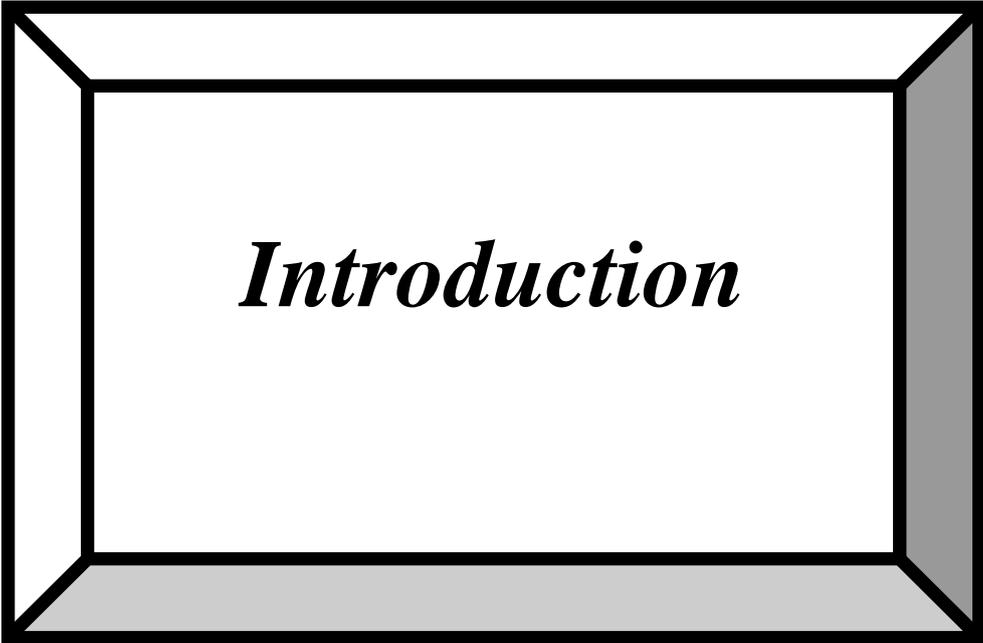
Introduction.	01
Chapitre I : Les hémoglobines.	
I. 1 Définition.	03
I. 2 Structure de l'hémoglobine.	03
I. 3 La structure des gènes de l'hémoglobine.	04
I. 4 Structures des chaînes de globine.	06
I. 4.1 Hème.	06
I. 4.2 Sous-unités d'hémoglobines.	07
I. 4.3 2,3 Diphosphoglycérate.	08
I. 5 Le taux normale du l'hémoglobine.	08
I. 6 Biosynthèse de l'hémoglobine.	09
I. 7 Fonction de l'hémoglobine.	10
I. 8 Le catabolisme de l'hémoglobine.	11
I. 9 Evolution ontogénique des hémoglobines humaines.	12
I. 10 Les hémoglobinopathies.	13
I. 10.1 Types d'hémoglobinopathies.	13
I. 10.2 Variants fréquents.	13
I. 10.3 Les hémoglobinopathies qualitatives et quantitatives.	14
Chapitre II : la drépanocytose.	
II.1 L'origine de la drépanocytose.	16
II.1.1 Historiques de la drépanocytose.	16
II.1.2 Apparitions de la mutation et paludisme.	16

II.2 Définition de La drépanocytose.	17
II.3 Epidémiologie.	18
II.4 Génétique et physiopathologie.	18
II.4.1 Génétique.	18
II.4.2 Mode de transmission.	19
II.4.3 Facteurs génétiques de modulation de la drépanocytose.	21
II.4.3.1 Le génotype hémoglobinique.	21
II.4.3.2 Le taux d'hémoglobine fœtale.	22
II.4.3.3 Les alpha-thalassémies.	22
II.4.3.4 Le chromosome X.	22
II.4.4 Physiopathologie.	22
II.4.4.1 Au niveau moléculaire.	22
II.4.4.2 Au niveau cellulaire.	23
II.4.4.2.1 La déshydratation des hématies.	24
II.4.4.2.2 L'oxydation d'hémoglobine.	24
II. 4.4.2.3 L'altération de la membrane érythrocytaire.	25
II.4.4.2.4 La libération des vésicules.	25
II. 4.4.2.5 Maladie drépanocytaire et polymorphismes du locus β -globine	25

Chapitre III : Symptômes et formes de la drépanocytose.

III.1 Symptômes et signes cliniques de la drépanocytose.	27
III.1.1 Drépanocytose hétérozygote.	27
III.1.2 Drépanocytose homozygote.	27
III.1.2.1 L'enfance.	27
III.1.2.2 L'adolescence.	28

III.1.2.3 L'adulte.	28
III.1.3 Les autres formes de la drépanocytose.	28
III.1.3.1 Le double hétérozygote S-C.	28
III.1.3.2 Le double hétérozygote S-Thalassémie.	29
III.2 Diagnostic de la drépanocytose.	29
III.2.1 Le diagnostic biologique.	29
III.2.2 Autres tests pour le diagnostic.	30
III.3 L'impact de la drépanocytose.	31
III.3.1 L'effort physique.	31
III.3.2 Aspect psychiques.	31
III.3.3 La grossesse.	32
III.3.4 La mortalité.	32
Chapitre IV : Les traitements.	
IV.1 Le dépistage néonatal de la drépanocytose.	33
IV.2 Traitement.	33
IV.2 .1 Traitement préventif.	33
IV.2.2 Le traitement curatif.	34
IV. 2.3 La thérapie génique.	35
IV.3 Conseil génétique et diagnostic prénatal.	35
Conclusion.	37
Références bibliographiques.	38



Introduction

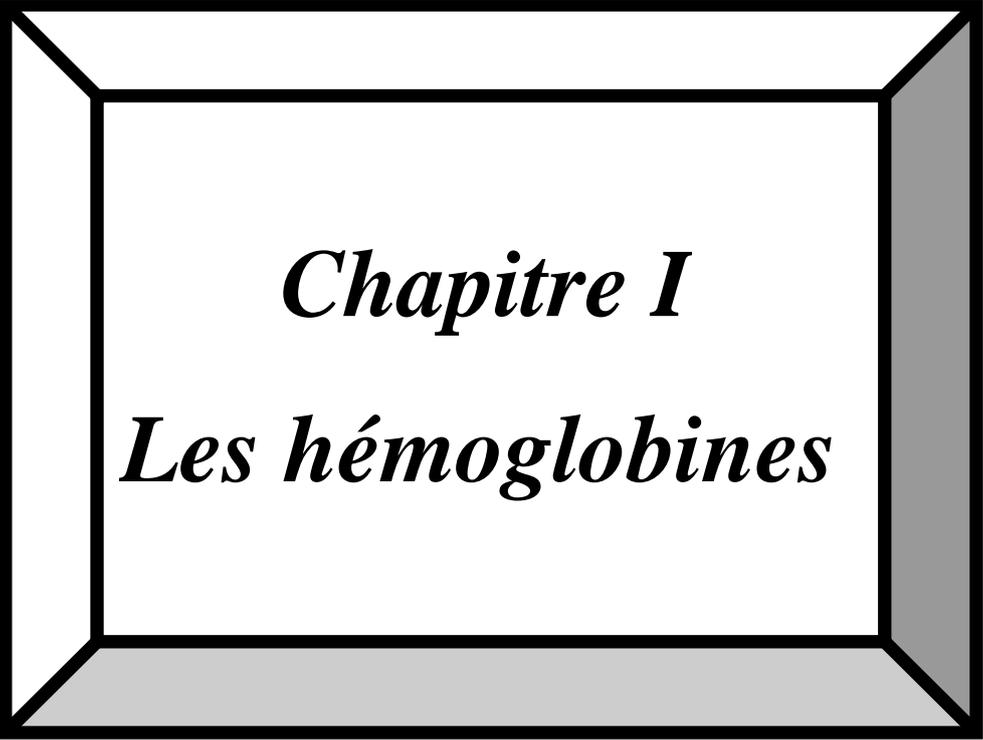
Les recherches concernant la drépanocytose ont considérablement évoluées depuis un siècle. La première description de la maladie a été faite en 1904 par Herrick, qui la découvre suite à une observation d'un frottis sanguin qui a montré des hématies en forme de faucille. C'est en 1949 que Pauling, a démontré que la drépanocytose était une maladie de l'hémoglobine. Depuis 1956, Ingram a caractérisé la structure primaire de la chaîne d'Hb S (Giroto *et al.*, 2003). La drépanocytose (du grec drepanos qui veut dire faucille), également appelée hémoglobinose S, sicklémie, ou anémie à cellules falciformes, sickle-cell disease (SCD) ou SS, est une maladie génétique responsable d'une anomalie de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges qui se transmet sur le mode autosomique récessif. La maladie résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine qui provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale (HbS) seuls les homozygotes sont malades (Giroto *et al.*, 2006), l'hémoglobine S polymérise et cristallise provoque la rigidification du globule rouge. Elle peut être chronique aigue, grave, voire mortelle (Choudja. J., 2012).

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions du monde jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine. Parmi plus de 1600 mutants de les hémoglobines répertoriées, plus de 1200 sont responsables de la synthèse d'un variant anormal. Il s'agit des hémoglobines (Hb) S, C, E, D-Punjab, O-Arab qui doivent être reconnues par les laboratoires. C'est pathologie est très fréquent dans le monde mais surtout dans les populations d'origine Africaine subsaharienne, Amérique, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen (Sala *et al.*, 2016). En Algérie certaines régions de pays (l'Est et le Centre) sont plus touchées par cette maladie que d'autre (Bradai.,2013).

Cette maladie associe des grandes catégories de manifestations cliniques telle qu'une anémie hémolytique chronique, des phénomènes vaso-occlusifs, une susceptibilité extrême aux infections, la douleur (Giroto *et al.*., 2006). Les syndromes drépanocytaires regroupent la forme homozygote S/S et les formes hétérozygotes composites S/C et S β + ou S β thalassémie (Sala *et al.*, 2016). Un dépistage puis un diagnostic effectué dès la naissance, sur les populations à risques, permet d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves. Cependant, les traitements n'existent que pour soulager le malade et généralement car La drépanocytose est une maladie dont on ne guérit pas (Bardakdjian. M., 2008).

Introduction

C'est dans ce contexte que notre étude s'inscrit. Elle porte comme objectif, l'exploration des causes, symptômes et traitements de la drépanocytose. En effet, notre travail se divise en quatre parties dont la première consiste en la description des hémoglobines et les hémoglobinopathies, la seconde traite de la drépanocytose dans son ensemble (définition, épidémiologie, la génétique, la physiopathologie). Puis nous nous intéresserons aux diagnostics et symptômes dans la troisième partie dans notre étude, et pour terminer, nous aborderons les différents types des traitements possibles de cette maladie.



Chapitre I
Les hémoglobines

I.1 Définition

L'hémoglobine, pigment coloré qui donne sa couleur rouge aux hématies, représente 95% des protéines intracellulaires. Le rôle physiologique de l'hémoglobine est avant tout d'assurer le transport de l'oxygène des poumons aux tissus mais également de faciliter l'élimination du gaz carbonique (Eleuch ., 2004).

I.2 Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une protéine transporteuse d'oxygène. Sa masse moléculaire est de 64458 daltons (Raisonnier., 2002).

Les hémoglobines humaines sont des protéines tétramérique, constituées de quatre sous-unités polypeptidiques identiques deux à deux : deux polypeptides ou globines alpha (ζ ou α) et deux globines non-alpha (bêta pour l'hémoglobine adulte A, gamma pour l'hémoglobine fœtale et delta pour l'hémoglobine A2) unies par des liaisons non covalentes. Chaque chaîne de globine possède un groupe prosthétique, l'hème, constitué d'une protoporphyrine IX et d'un atome de fer divalent qui fixe l'oxygène (figure 1) (Beultler *et al.* .,2001).

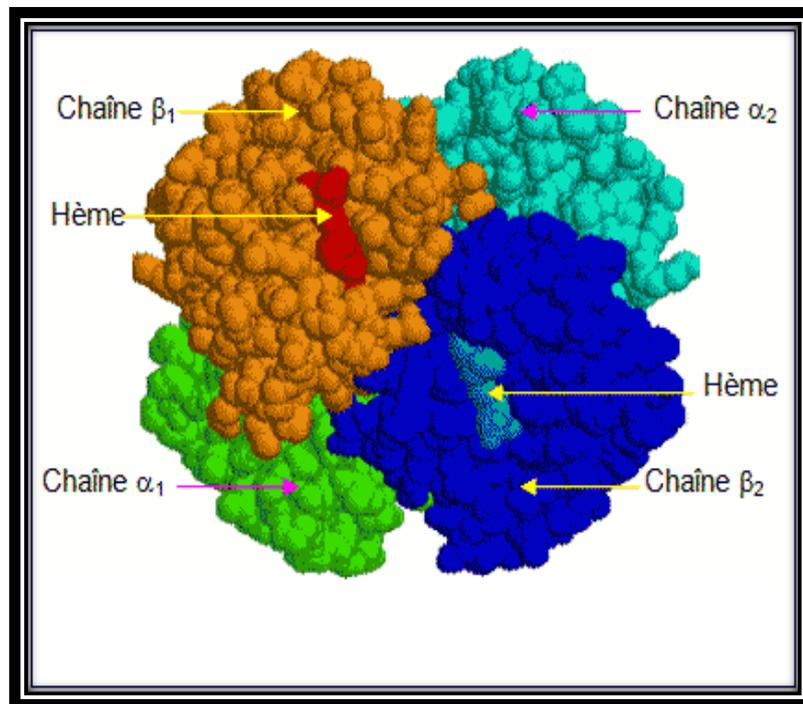


Figure 1: Structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte (Labie *et al.*, 2005).

Le contact entre les chaînes de globine, au niveau de la cavité centrale, est établi par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate qui stabilisante (figure2) (Beultler., 2001).

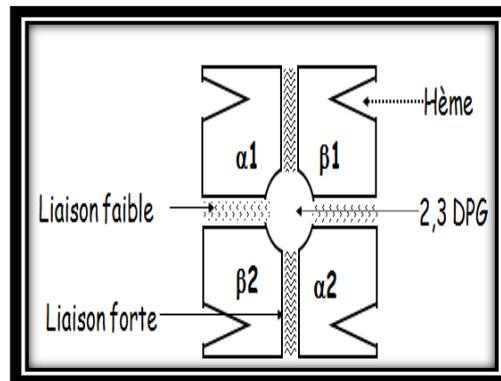


Figure 2 : Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A (Guyard *et al.* , 2011).

I.3 La structure des gènes de l'hémoglobine

La famille des gènes de la globine humaine est répartie en deux groupes, celui des gènes du type α composées de 141 acides aminés, comporte trois gènes (ζ , $\alpha 2$, $\alpha 1$) situé sur le chromosome 16 et celui des gènes de type β contiennent 146 AA, comporte cinq gènes (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β) situé sur le chromosome 11 (figure 3).

L'ordre des gènes de 5' en 3' sur le chromosome correspond à l'ordre de leur expression au cours du développement (figure 4) (Labie *et al.*, 1988).

- Gènes des α -globines: Situé sur le chromosome 16 p13.3 où elle occupe environ 30 kb. Le gène ζ , le plus télomérique, est le premier exprimé durant l'embryogenèse. Les gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$ sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte. Les séquences exoniques des gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$ sont identiques, ainsi que celles de leur 1er intron. Trois pseudogènes, $\psi \zeta$, $\psi \alpha 2$ et $\psi \alpha 1$, s'intercalent entre ζ et $\alpha 2$ (Charmot-Bensimon., 1999).

- Gènes des β -globines: Situé sur le chromosome 11 p15.5 où elle occupe environ 60 kb, Le gène ϵ -globine est à l'extrémité 5' du groupe de gènes, est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire. Après un long intergène, on rencontre les deux gènes des γ -globines (γ - Gly et γ -Ala). Dans l'intergène suivant se trouve un pseudogène de type β (ψ

β), qui n'est plus exprimé. Enfin vers l'extrémité 3' se rencontrent successivement les deux gènes exprimés chez les adultes δ -globine et surtout β -globine (Raisonnier., 2002).

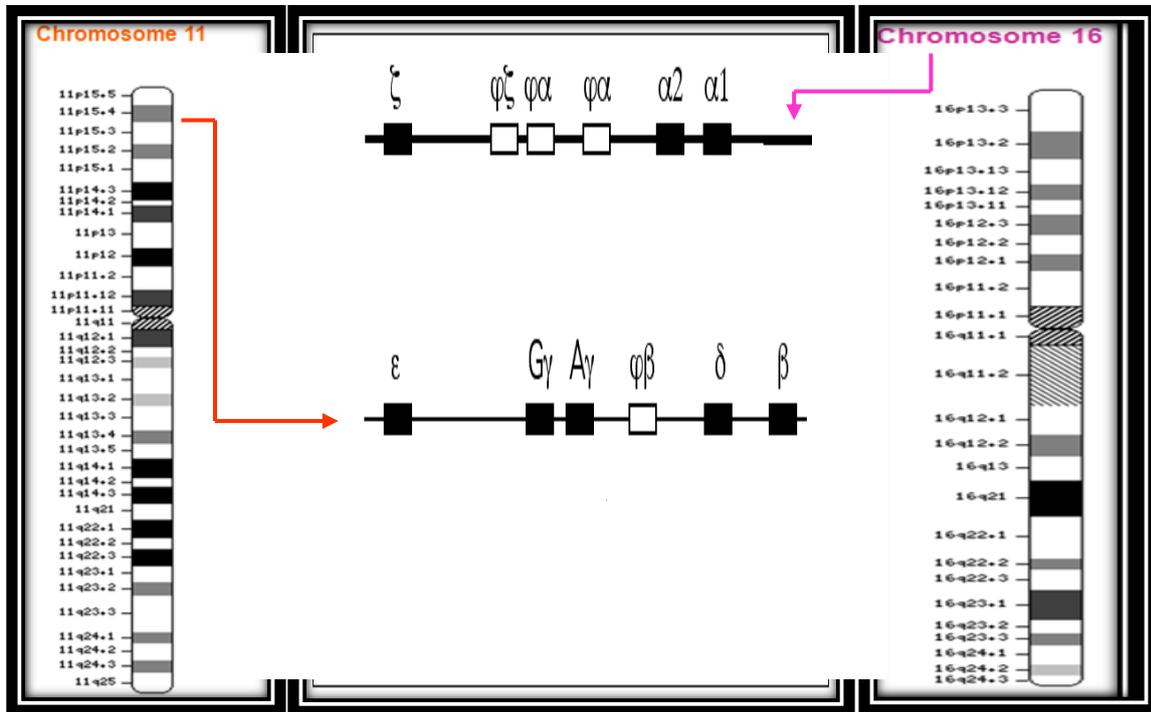


Figure 3 : Structure et organisation schématique des les deux familles de la globine (Barrère ., 2005).

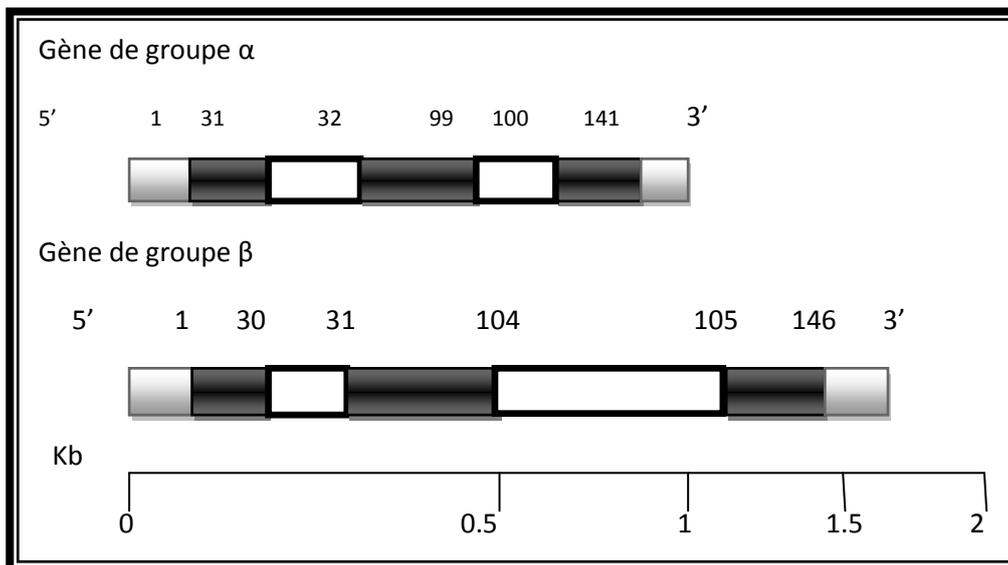


Figure 4 : structure des gènes de globine (Raisonnier., 2002)

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

I.4 Structures des chaînes de globine

Ensemble de 4 chaînes polypeptidiques:

- Structure primaire : possède deux chaînes (alpha et non alpha)
 - 4 types principaux : α , β , γ , δ
 - 2 types accessoires : ϵ , ζ
- Structure secondaire : possède 8 segments hélicoïdaux nommés A à H.
- Structure tertiaire : possède des liaisons intra-chaînes permet une stabilité qui va donner une structure globulaire (liaisons faibles), ainsi création d'une poche hydrophobe.
- Structure quaternaire: Molécule associant les deux dimères (pour HbA)
 - La chaîne α et la chaîne non α sont liées par des liaisons fortes.
 - Les dimères sont liés par des liaisons faibles (Guyard *et al.*, 2011).

I.4.1 Hème

L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités polypeptidiques associées chacune à un cofacteur lié (l'hème), L'hème est lui-même formé d'une structure aromatique et d'un atome de fer.

Cette structure aromatique ou porphyrine est constituée de quatre noyaux pyrrol unis par des ponts méthényles, comprenant chacun un atome d'azote et 4 de carbone, Les carbones périphériques de ces noyaux sont substitués par des chaînes latérales courtes qui lient la porphyrine aux radicaux des acides aminés de la protéine.

Au centre de la porphyrine, l'atome de fer est lié par six valences (on dit hexacoordiné), quatre de ces directions fixent le fer sur les quatre atomes d'azote de la porphyrine et une valence du fer qui est liée à un des azotes d'une histidine de l'hélice F (His proximale), et la dernière à une histidine de l'hélice E (His distale).

Cette structure peut recevoir une molécule d'oxygène (O₂). Lors de la fixation de l'oxygène, l'atome de fer se rapproche de l'histidine proximale. L'oxygène transporté s'interpose entre l'atome de fer et l'His distale (Figure 5)(Raisonnier., 2002).

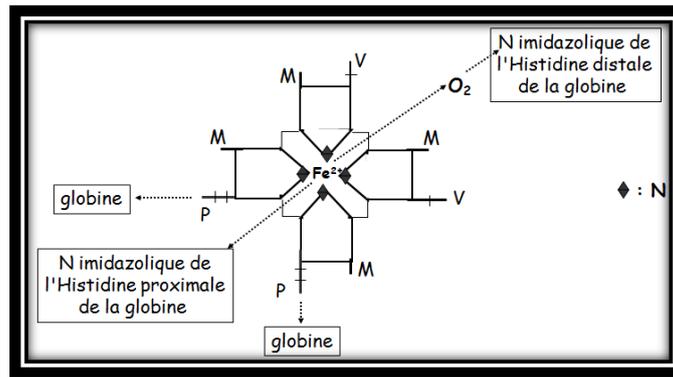


Figure 5: la structure du l'hème (Zandeck ., 2006).

I.4.2 Sous-unités d'hémoglobines

L'hémoglobine est constituée de 4 protomères presque identiques.

Les protomères sont formés d'une seule sous-unité chacun, mais ces sous unités sont exprimée a partir de neuf gènes différents, aboutissant à des formes différentes du tétramère.

- Chez l'embryon : l'hémoglobine est formée de deux fois deux chaînes associées : Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Portland ($\zeta_2\gamma_2$) ou Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$).
- Durant la vie fœtale : l'hémoglobine F est formée de deux chaînes α avec deux chaînes γ (γ Ala ou γ Gly). Selon les individus, le gène γ Gly est exprimé avec une Ile ou une Thr en position 75.
- Chez l'adulte, plus de 95% de l'hémoglobine est de type A1 ($\alpha_2\beta_2$). L'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$) ne dépasse pas 3% (figure 6) (Raisonnier., 2002).

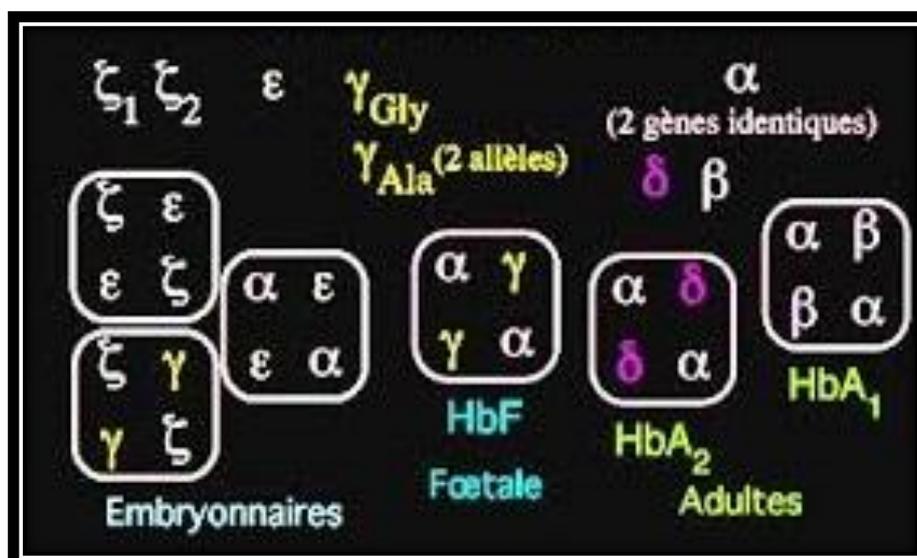


Figure 6 : les Sous-unités d'hémoglobines(Raisonnier ., 2002).

I.4.3 2,3 Diphosphoglycérate

Le 2,3 Diphosphoglycérate est un ligand de l'hémoglobine. C'est un anion fort, dont les trois fonctions acides sont ionisées au pH des globules rouges (Figure 7), aussi est un coenzyme de la phosphoglycérate mutase, une enzyme de la glycolyse.

Il est le principal cofacteur intraérythrocytique de la libération de l'oxygène par l'hémoglobine donc il intervient dans la régulation du transport de l'oxygène dans le sang, en stabilisant la forme désoxy de l'hémoglobine.

La liaison 2,3-DPG \leftrightarrow hémoglobine est maximum à pH neutre. Elle décroît lorsque la concentration d'hémoglobine augmente, en présence d'oxygène ou de gaz carbonique (Raisonnier ., 2002).

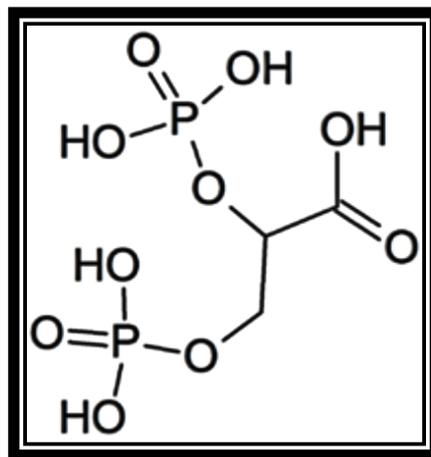


Figure7 : la structure du le 2,3 Diphosphoglycérate (Raisonnier., 2002).

I.5 Le taux normal de l'hémoglobine

Les taux normaux d'hémoglobine varient en fonction de l'âge et du sexe de l'individu. Les valeurs de référence varient selon les tranches d'âge. Elles sont énumérées ci-dessous :

Tableau I : Les valeurs normales de l'hémoglobine selon l'âge (Armari., 2004; Jutras., 2014)

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

Remarque:

Le taux de l'hémoglobine chez une femme enceinte est 110 g/l (Vianney *et al.*, 2014).

I.6 Biosynthèse de l'hémoglobine

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

-Synthèse de la globine: L'information génétique nécessaire à l'élaboration d'une chaîne de globine est transcrite en ARN messenger.

Cet ARNm est spécifique de chaque globine dont il va induire la synthèse protéique. Cette première étape se situe dans le noyau de la cellule. L'information génétique est ensuite traduite dans le cytoplasme de la cellule où la synthèse de la protéine va se dérouler.

-Synthèse de l'hème: La synthèse de l'hème commence dans les mitochondries, continue dans le cytoplasme de l'érythroblaste, et se termine dans les mitochondries. C'est à

ce niveau que le fer va se fixer sur l'hème. L'hème sort des mitochondries, s'associe à la globine et forme une sous-unité. L'association de quatre sous-unités constitue le tétramère d'Hb (Eleuch., 2004).

I.7 Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine transporte l'oxygène moléculaire (O₂) des poumons aux tissus et le gaz carbonique (CO₂) des tissus aux poumons. L'affinité pour l'O₂ varie en fonction de sa pression partielle (PO₂) qui est la quantité d'un gaz donnée en unité de pression). Cette affinité modulée grâce aux interactions hème-hème de la structure tétramérique est médiocre aux faibles PO₂, ce qui permet la délivrance de l'O₂ aux tissus. Elle augmente considérablement aux fortes PO₂, et la courbe de dissociation de l'Hb à une allure sigmoïde caractéristique (figure 8).

Le 2,3-diphosphoglycérate formé lors de la glycolyse anaérobie, se fixe dans la cavité centrale de l'Hb désoxygénée à la faveur d'un relâchement des liaisons $\alpha 1-\beta 2$ et $\alpha 2-\beta 1$. Cette fixation entraîne une baisse de l'affinité de l'Hb pour l'O₂. Normalement, la P₅₀ (PO₂ pour laquelle l'Hb est saturée à 50%) est de 26 mm Hg. In vivo, la teneur artérielle en O₂ est de 95mmHg avec une saturation à 95 %, alors que le sang veineux a une pression partielle de 40mmHg et une saturation de 70% (Zittoun *et al.* , 1992).

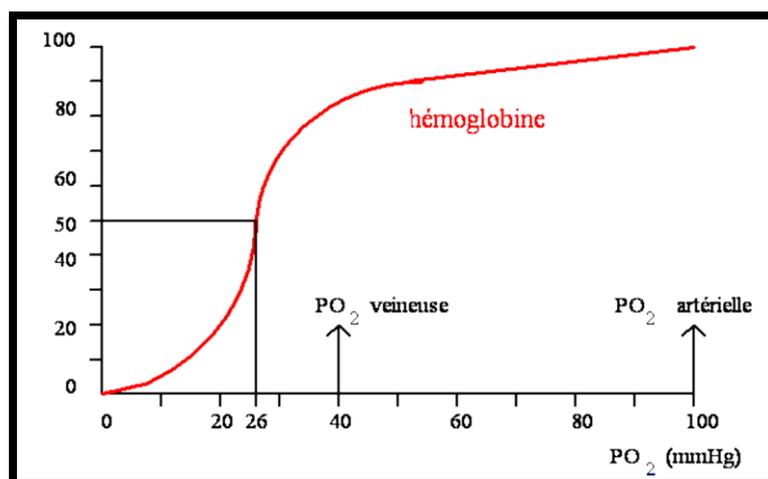


Figure 8 : Courbe de dissociation de l'Hb pour l'O₂ en fonction de la pression partielle en O₂ (Eleuch ., 2004)

L'augmentation de la concentration en ions H⁺ signifie que le pH est diminué, entraîne une baisse de l'affinité de l'Hb, avec augmentation de la P₅₀ et glissement

vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxy-Hb. Au total, l'affinité pour l'O₂ est diminuée par les fortes concentrations de 2,3- DPG observées lors des anoxies et dans certaines Hb anormales (HbS, Hb hypoaffine).

Au contraire, l'Hb F incapable de fixer le 2,3 DPG, le sang conservé appauvri en 2,3 DPG, ont un pouvoir oxyphorique réduit. Certaines Hb anormales hyperaffines entraînent aussi une hypoxie tissulaire avec polyglobulie réactionnelle (Figure 9) (Eleuch ., 2004).

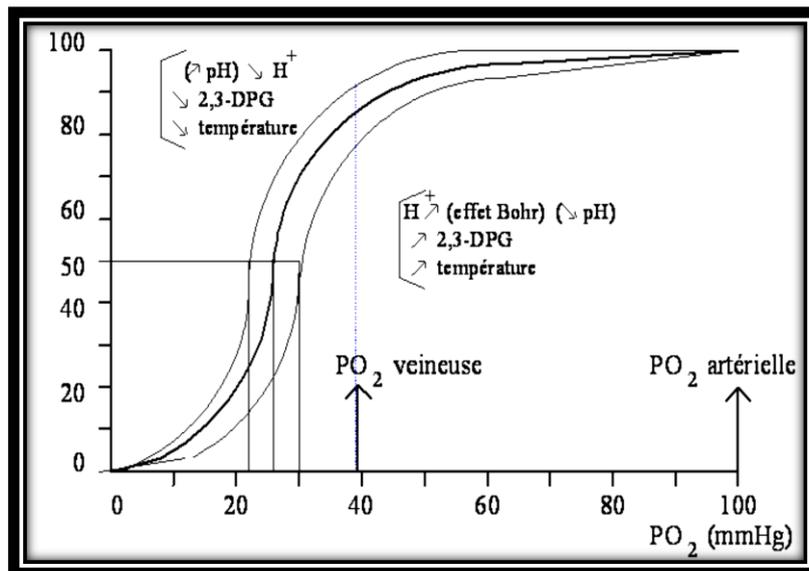


Figure 9 : Facteurs influençant l'affinité de l'Hb pour l'O₂ (Eleuch ., 2004).

I.8 Le catabolisme de l'hémoglobine

Les globules rouges ont une durée de vie de 100 à 120 jours dans le sang, Dépourvus de noyau ils sont incapables de fabriquer des protéines au de se divisé les érythrocytes vieux ou endommagés sont détruits par les macrophages, les cellules phagocytaires de la rate et du foie.

Le fer et les protéines libérés sont recyclés, tandis que l'hème à un métabolisme particulier, La dégradation de l'hème produit des pigments : 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).

I.9.Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment il en existe plusieurs simultanément (figure 10). Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent.

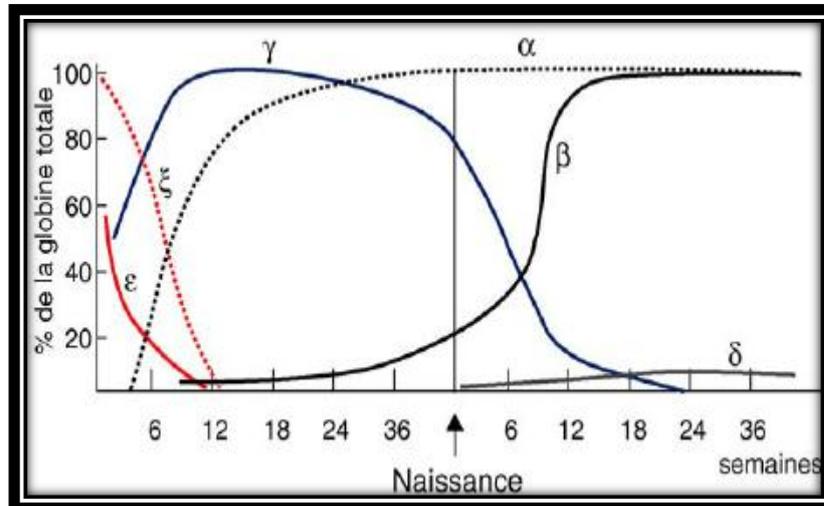


Figure 10 : Expression des gènes-globine au cours du développement ontogénique (Labie *et al.*, 2005).

Chez l'homme, au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. 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 adulte.

Durant la vie embryonnaire : deux chaînes de la famille alpha coexistent: ζ qui apparaît la première, puis α . de même, il existe deux chaînes de type β : ϵ spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes γ (ou fœtales). ces divers sous-unités permettent de réaliser les trois Hb de l'embryon, l'Hb Gower1 ($\zeta_2\epsilon_2$), l'Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) et l'Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$).

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure $\alpha_2\gamma_2$ est détectable à partir de la 5ème semaine de la vie intra-utérine. Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il ya un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse: sac vitellin dans la vie embryonnaire, puis foie et rate dans la vie fœtale et en fin moelle osseuse chez l'adulte (Wajcman ., 2005).

I.10 Les hémoglobinopathies

Ce sont des maladies génétiquement déterminées qui constituent un problème de santé publique dans de vastes parties du monde (Couprie ., 2000).

I.10.1 Types d'hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont de deux types :

- le premier correspond à la présence d'une Hb de structure anormale, entraînant ou non des signes fonctionnels.

- le second à un défaut de synthèse, partiel ou total des chaînes α et/ou β , qui s'exprime dans le groupe très hétérogène des thalassémies.

Ce sont des pathologies différentes dans leur expression clinique et leur physiopathologie. Néanmoins, il existe en réalité un certain chevauchement entre ces deux groupes puisque certaines Hb de structure anormale se comportent comme des variants thalassémiques.

D'autre part, il n'est pas rare que les deux types d'anomalies soient présents chez un même individu (Vinatier ., 2010).

I.10.2 Variants fréquents

Plus de 1000 variants sont aujourd'hui répertoriés dans la banque de données HbVar, seuls 1/3 d'entre eux ont des répercussions cliniques, la mutation intervenant dans une zone critique pour le fonctionnement de la molécule.

Trois Hb anormales occupent une place prépondérante de par leur fréquence et leur caractère pathogène : HbS, HbE et HbC (Vinatier., 2010).

Les Hb anormales peuvent être classées en 4 groupes :

- les mutants qui sont à l'origine de problèmes de santé publique majeur : Il s'agit surtout des HbS dans la population africaine et des HbE dans les populations du Sud-est asiatique.

- Les variants plus rares, mais présents dans les populations où l'HbS a une forte prévalence :(le cas des HbC, O-Arab et D-Punjab) qui par Elles-mêmes n'ont qu'un effet pathogène minime, mais qui associées à l'HbS conduisent à des syndromes drépanocytaires majeurs.

- les variants rares, à l'origine de désordres hématologiques variés : Hb instables (qui sont la cause d'anémies hémolytiques chroniques), Hb hyperaffines (responsables de polyglobulies), Hb hypoaffine (responsables d'anémies avec cyanose), HbM (cause de Méthémoglobinémies).

- les polymorphismes ou les mutations privées, habituellement totalement silencieux sur le plan clinique : Ils ont été découverts lors d'études systématiques de population ou parce qu'ils interfèrent avec le dosage de l'Hb glyquée. Ces mutants doivent être caractérisés et rapportés dans les banques de données pour éviter qu'ils ne soient confondus avec des mutants aux conséquences cliniques sévères (Vinatier., 2010).

I.10.3 Les hémoglobinopathies qualitatives et quantitatives :

On distingue deux types d'anomalies de l'hémoglobine: les hémoglobinopathies qualitatives et les hémoglobinopathies quantitatives.

➤ Les hémoglobinopathies qualitatives :

La plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement par mutation d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. Dans la majorité des cas, une mutation ponctuelle dans la région codante de la chaîne de globine conduit à l'expression d'un variant. La majorité des variants structuraux est latente. Mais il y a certains qui ont un retentissement clinique et biologique, provoquant ainsi des phénomènes pathologiques plus ou moins graves. Ces anomalies peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule, ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et / ou à un changement des mobilités électrophorétique (Orsini et *al.*, 1985).

- L'hémoglobine S : est caractérisée par un remplacement du sixième acide aminé de la chaîne β . Dans ce cas, un acide glutamique est remplacé par une valine (6GLU-VAL), L'acide glutamique est un diacide monoaminé. Son remplacement dans la chaîne polypeptidique entraîne la disparition de deux charges négatives, ce qui explique que l'hémoglobine S migre moins vite que l'hémoglobine A1 (Orsini et *al.*, 1985).

- L'hémoglobine C : est caractérisée par un remplacement du sixième acide aminé de la chaîne β . Ici, un acide glutamique est remplacé par une lysine (6GLU-Lys), La lysine est une monoacide diamine. Sa présence dans la chaîne polypeptidique entraîne le remplacement de

deux charges négatives par deux charges positives. Ainsi, l'hémoglobine C migre moins vite que l'hémoglobine S (Orsini *et al.*, 1985).

Remarque :

Le Hb D-Punjab résulte d'une mutation ponctuelle du codon 121 du gène β globine (121Glu - Gln) et le Hb O-Arab résulte d'une mutation ponctuelle du codon 121 du gène β globine (121Glu - Lys) (Desai *et al.*, 2004).

➤ Les hémoglobinopathies quantitatives :

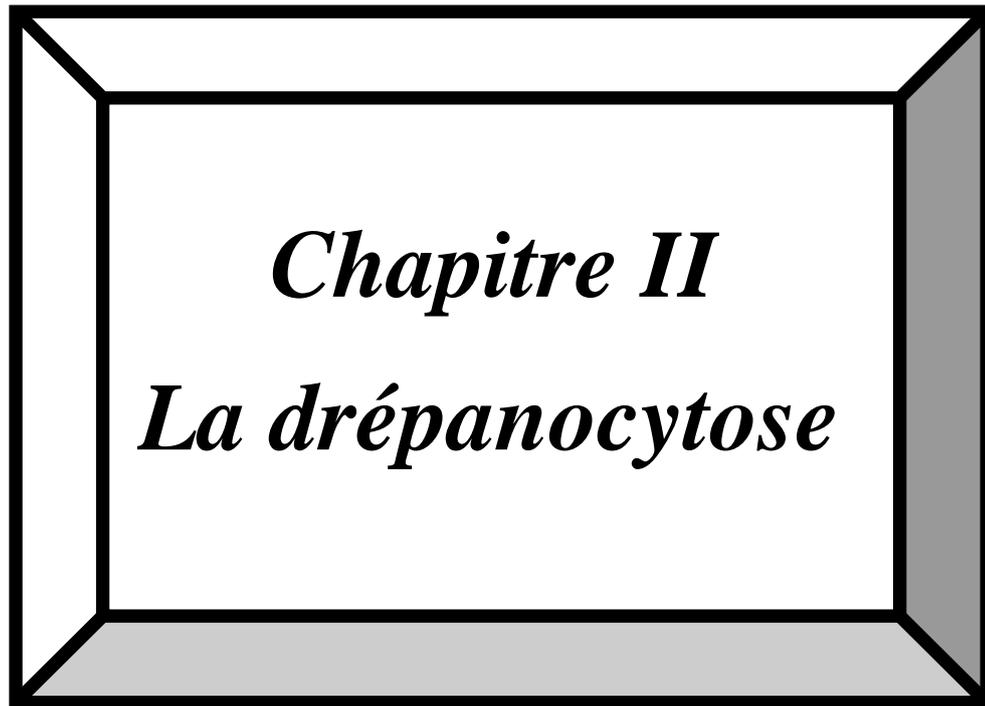
Elles constituent un groupe d'affections caractérisées par une absence, une insuffisance ou une anomalie de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Elles comprennent les thalassémies et la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (Orsini *et al.*, 1985).

- L'hémoglobine E : est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 26 est remplacé par une lysine. C'est sans doute la plus fréquente des Hb anormales.

L'HbE a des propriétés fonctionnelles peu différentes de l'HbA. Cependant, elle constitue un modèle particulier de β^+ -thalassémie. La mutation démasque un site d'épissage alternatif qui conduit à une synthèse avortée pour une partie de la chaîne β mutée. Dans le cas de L'hémoglobine E, le problème n'est donc pas celui d'une protéine anormale, mais celui d'une synthèse en quantité insuffisante de cette protéine anormale. Les chaînes α mutées sont en trop faible quantité pour se lier aux chaînes α disponibles. Le bilan est donc une β^+ -thalassémie peu sévère (Vinatier *et al.*, 2010).

Remarque :

les hémoglobinopathies thalassémiques sont des associations des anomalies quantitatives et qualitatives conséquence de mutations modifiant, la stabilité de l'hémoglobine et entraînant une diminution de sa quantité (Ford *et al.*, 2008).



Chapitre II
La drépanocytose

II.1 L'origine de la drépanocytose

II.1.1 Historique de la drépanocytose

En 1904, **James Herrick** décrit pour la première fois cette pathologie suite à l'observation d'un frottis sanguin qui montre des hématies inhabituelles en forme de faucille ou feuille d'acanthé.

En 1949, **James Neel** démontre que la transmission de cette maladie est mendélienne, La drépanocytose a été la première maladie moléculaire identifiée il y'a plus de 50 ans. En 1949, **Pauling** met en évidence la migration électrophorétique anormale de l'hémoglobine Hb S.

En 1950, **Purtez** met en évidence la solubilité diminuée de l'HbS désoxygéné. En 1956, **Ingram** caractérise la structure primaire de la chaîne d'Hb S et révèle la substitution d'un acide glutamique par une valine expliqué ultérieurement par une mutation GAG→GTG au niveau du 6ème codon du gène β -globine. Cette mutation autosomique récessive sur le chromosome 11 a été trouvé identique dans tous les cas explorés. Puis en 1960, **Purtez** montré que la structure tridimensionnelle de l'Hb, déterminée par la cristallographie de rayon X et, enfin, celle des modifications stéréochimiques induites par la fixation, puis la libération d'oxygène(Girot *et al.*, 2003) .

II.1.2 Apparitions de la mutation et paludisme

Les premières observations remontent à 1949 et à l'hypothèse formulée par Haldane (1949). La drépanocytose est l'un des facteurs génétiques qui peuvent protéger contre le paludisme en général les individus porteurs de gènes normaux (HbA / HbA) mourraient davantage du paludisme que les porteurs de la mutation (HbA/ HbS). Au fil des générations, les porteurs des gènes (HbA / HbS) seraient plus tolérants aux substances toxiques émises par le plasmodium (germe responsable du paludisme) ont transmis à leur descendance. Ainsi, la mutation HbS à l'origine de la maladie de la drépanocytose permet une protection d'une autre maladie le paludisme (Ndiaye., 2011). On va donc avoir une proportion de « AS » qui va augmenter progressivement dans la population. C'est pour cela que le lien entre le paludisme et la drépanocytose permet d'expliquer la prédilection de la race noire avec cette maladie (Sergegrah., 2008).

II.2 Définition de La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique, héréditaire également appelée anémie à hématies falciformes de transmission autosomique récessive mono génique, mono mutationnelle (Aubier *et al.*, 2009). C'est une maladie du sang, et particulièrement de l'hémoglobine qui entraîne la destruction rapide des hématies ainsi modifie les propriétés physique de l'hémoglobine. A l'état homozygote cette anomalie entraîne en cas d'hypoxie une polymérisation de la désoxyhémoglobine S provoquant une déformation des hématies en faucilles (figure10). L'anomalie de la structure de l'hémoglobine est la présence de l'hémoglobine S (Chiabi *et al.*, 2004).

Il existe une grande hétérogénéité dans l'expression génotypique des syndromes drépanocytaires majeurs qui regroupent les patients porteurs d'une drépanocytose homozygote SS ou hétérozygote composite SC ou S β thalassémie (Aubier *et al.*, 2009).

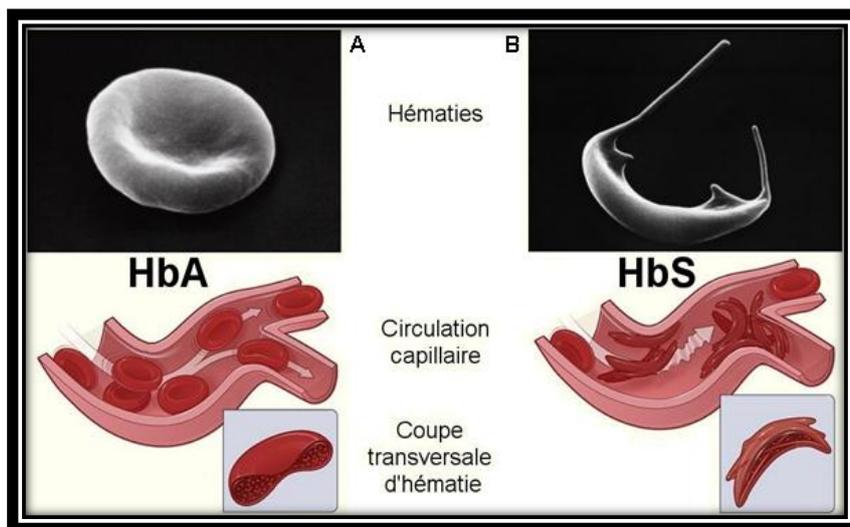


Figure 11 : Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins (Nayalex., 2014).

A : Globules rouges normaux HbA (diamètre 8 μ m). La structure élastique des globules rouges leur permettent de circuler facilement dans les gros comme dans les petits vaisseaux sanguins (diamètre 4 μ m). B : Globules rouges anormaux HbS. La structure rigide et falciforme des globules rouges ne leur permettent pas de circuler facilement dans les petits vaisseaux.

II.3 Epidémiologie

Hémoglobine S est particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique noire, et en Amérique (Etats Unis, Antilles, Brésil). Elle est également observée dans les pays du bassin méditerranéen (Maghreb, Sicile, Grèce), dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite et en Inde. En fin, l'incidence de la drépanocytose augmente en Europe de l'Ouest en raison des mouvements des populations issus des régions où la drépanocytose est fréquente (Garabedian *et al.*, 2011).

Hémoglobine C est répandue en Afrique occidentale, Hémoglobine E est fréquente en Asie du Sud-Est, et pour l'hémoglobine D la plus fréquente est l'hémoglobine Punjab ; elle se localise dans l'Inde du Nord-Ouest (Zittoun *et al.*, 1992).

En Algérie, 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 de malades. Comme pour toutes les maladies génétiques à transmission récessive, en raison de la fréquence des mariages consanguins, encore élevée dans notre pays (Bradai, 2013).

II.4 Génétique et physiopathologie

II.4.1 Génétique

La drépanocytose est due à la mutation du gène qui code pour la chaîne Bêta de l'hémoglobine et porté sur le chromosome 11p15.5; la version mutée de ce gène est appelée l'allèle "S". La mutation de cet allèle correspond à la substitution du nucléotide en dix-septième position. Sur l'allèle Bêta A d'un individu sain, il s'agit d'une adénine, tandis que sur l'allèle Bêta S d'un individu drépanocytaire, ce dix-septième nucléotide est une thymine (figure 12) (Faure *et al.*, 2011).

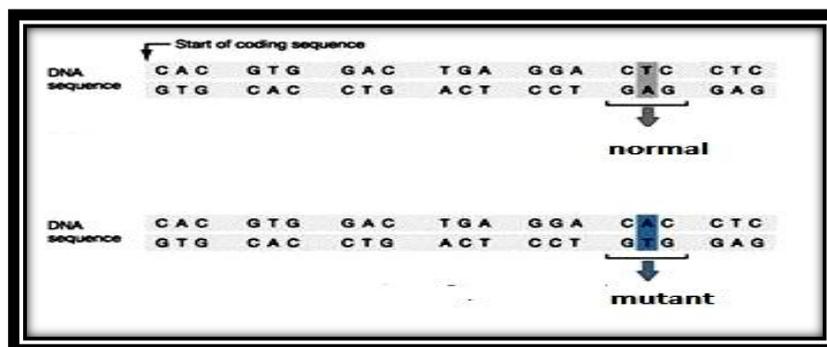


Figure 12 : La drépanocytose au niveau du génotype (Faure *et al.*, 2011).

Cette mutation provoque un remplacement d'un nucléotide A par un nucléotide T qui implique un changement de codon au niveau de l'ARN messenger, servant à produire la protéine: le codon GAG devient GUG. Ainsi, la mutation indique un changement de l'acide aminé en sixième position sur la protéine de l'hémoglobine: l'acide glutamique est substitué par une valine (figure 13). L'hémoglobine qui résulte de cette substitution, appelée HbS, se condense sous forme de fibres puis, l'insolubilité de cette forme désoxygénée induit une cristallisation simple (Faure *et al.*, 2011).

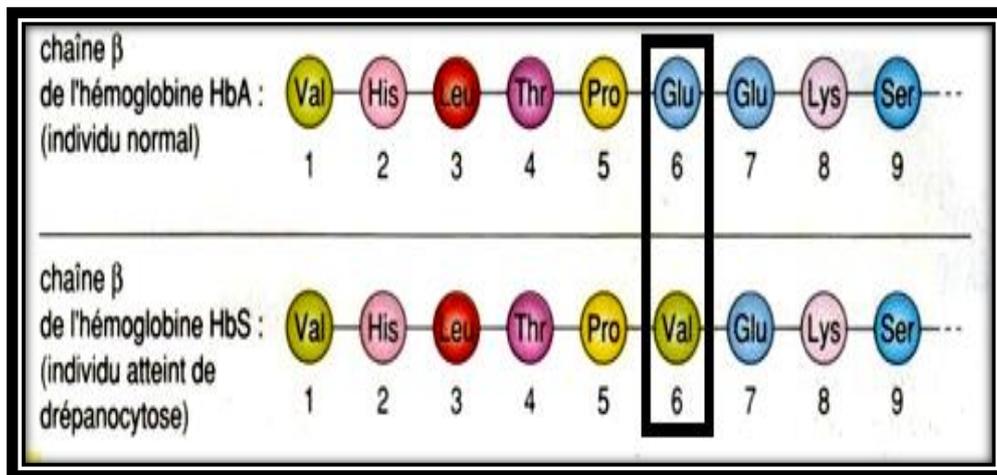


Figure13 : La drépanocytose au phénotype moléculaire (Faure *et al.*, 2011).

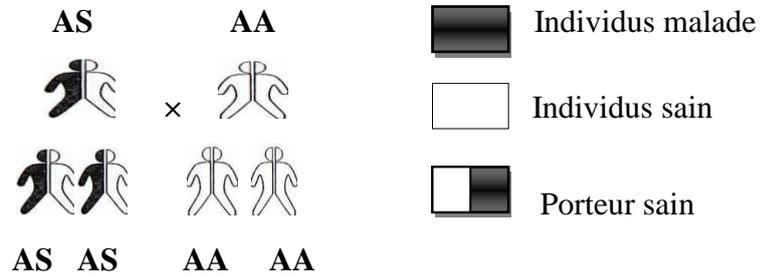
II.4.2 Mode de transmission

La transmission de cette hémoglobinopathie se fait sur le mode autosomique récessif (Elion *et al.*, 1996).

Un enfant ne peut être malade que si les deux parents sont transmetteurs. 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. Les hétérozygotes ne ressentent aucun signe physique et leur seul risque est d'ordre génétique: à chaque procréation, ils peuvent transmettre le gène normale ou le gène drépanocytaire. Ce syndrome touche autant les filles que les garçons (Rombi., 2007).

Les différents mariages possibles (Labie *et al.*, 1995):

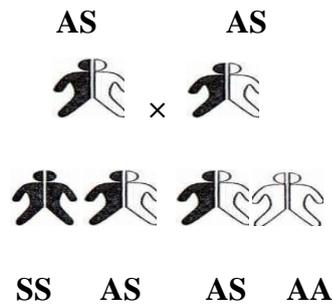
-Si l'un des parents est hétérozygote (AS) et l'autre parent est normal (AA)



-50 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

-50 % des enfants seront normaux (AA)

-Si Les 2 parents sont hétérozygotes (AS)

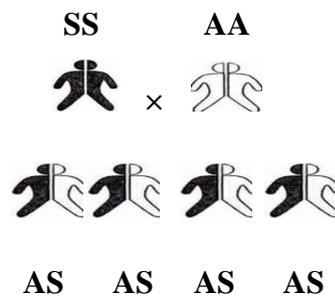


-25 % des enfants seront homozygotes (SS)

-50 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

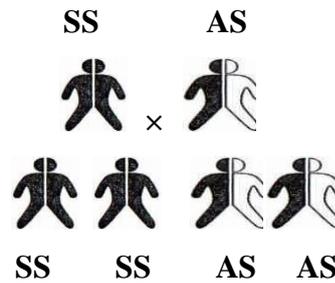
-25 % des enfants seront normaux (AA)

-Si l'un des parents est homozygote (SS) et l'autre parent est normal (AA)



-100 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

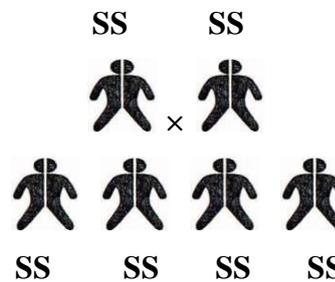
-Si l'un des parents est homozygote (SS) et l'autre parent est hétérozygote (AS)



-50 % des enfants seront homozygotes (SS)

-50 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

-Si Les 2 parents sont homozygotes (SS):



-100 % des enfants seront homozygotes (SS)

Remarque :

l'HbS peut être associée à un autre mutant de la β globine, c'est le cas de l'hémoglobinose SC, des hémoglobinoses SD et de l'hémoglobinose SO Arab et les thalassémies (Giro *et al.*, 2003).

II.4.3 Facteurs génétiques de modulation de la drépanocytose

II.4.3.1 Le génotype hémoglobinique

Les hétérozygotes AS sont transmetteurs (50 millions dans le monde). Dans ce cas, l'hémoglobine A, majoritaire dans le globule rouge, inhibe la polymérisation de l'HbS et les patients sont asymptomatiques. Les patients SC et S β thalassémiques ont une symptomatologie relativement modérée par rapport aux patients SS, avec en particulier une anémie limitée. Ils n'ont pas de risque de vasculopathie cérébrale des gros vaisseaux mais présentent un risque accru de rétinopathie et d'ostéonécrose de la tête fémorale (Lansac., 2006).

II.4.3.2 Le taux d'hémoglobine fœtale

Lorsque la concentration de l'hémoglobine fœtale (Hb F) est supérieure à 20%, elle a la capacité d'inhiber la polymérisation de l'HbS. Les nourrissons sont donc asymptomatiques dans les premiers mois de vie (Lansac., 2006).

II.4.3.3 Les alpha-thalassémies

La production des chaînes alpha de la globine incombe au gène α , localisé sur le chromosome 16; ce gène est généralement dupliqué dans l'espèce humaine. Les α -thalassémies résultent habituellement d'une délétion en nombre variable de ces gènes; aussi, les formules génotypiques rencontrées s'étendent-elles des formes hétérozygotes mineures $[-\alpha/\alpha]$, $[-\alpha/-\alpha]$ et $[--/ \alpha\alpha]$ à la forme homozygote létale $[-I-]$ (Sala., 2016). Chez les thalassémique alpha porteur d'une mutation β , le déficit en chaîne α provoque la baisse relative du constituant anormal S ou C lorsque association des chaînes déficitaires avec les chaînes β non mutées (Huissman., 1977). Le taux d'HbS chez l'homozygote S/S décroît avec l'importance d'une α -thalassémie associée (Weatherall., 1963) entraîne une microcytose et une diminution du risque d'hémolyse et d'anémie et une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (Lansac., 2006).

II.4.3.4 Le chromosome X

Le rôle du chromosome féminin a été évoqué sur la base d'une expression de l'hémoglobine fœtale variable selon le sexe. Cette différence joue au niveau de la production, génétiquement déterminée, des cellules F. Ce déterminisme génétique serait supporté par le chromosome X, et permettrait la production d'une population de cellules souches F plus actives chez les filles: il en résulterait alors une production d'hémoglobine fœtale plus importante chez ces dernières. L'HbF n'étant pas systématiquement augmentée chez toutes les filles, on pense que ce prédéterminisme génétique est modulé par des facteurs ethniques (Lab1f., 1992).

II.4.4 Physiopathologie

II.4.4.1 Au niveau moléculaire

Les globules rouges d'un individu drépanocytaire contiennent de l'hémoglobine S, qui a la capacité de se polymériser lorsqu'elle est désoxygénée. Lorsque la pression partielle

d'oxygène diminue, l'hémoglobine anormale se gélifie et donne lieu à des fibres qui déforment le globule rouge en l'allongeant et en lui donnant un aspect de faucille (Faure *et al.*, 2011). La polymérisation de l'HbS dans sa forme désoxy est initiée par l'établissement d'interactions non covalentes entre la chaîne latérale hydrophobe de la valine mutée en position 6 avec des résidus partenaires (Phénylalanine en position 85 et Leucine en position 88) sur la chaîne β d'une autre molécule d'HbS (figure14) (Elion *et al.*, 1996). La formation des polymères d'hémoglobine S qui dépend de différentes variables à savoir :

- La concentration HbS.
- La pression d'oxygène (p_{O_2}).
- La proportion des hémoglobines qui peuvent inhiber la polymérisation (HbF et HbA₂).
- La température et le PH
- L'équilibre ionique en 2-3 di-diphosphoglycérate (Galactéros., 2004).

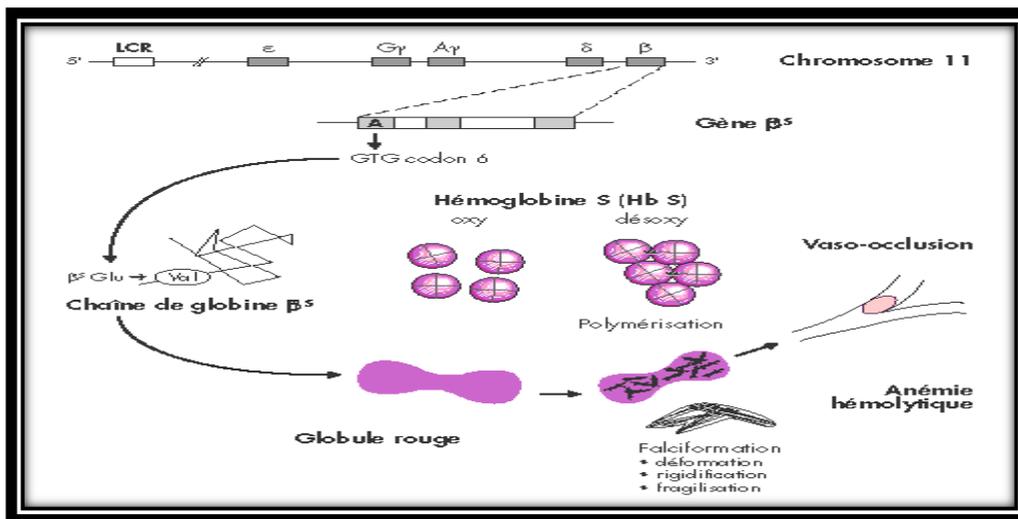


Figure14: Schéma physiopathologique de la drépanocytose (Elion *et al.*, 1996).

II.4.4.2 Au niveau cellulaire

La polymérisation de l'Hb S dans le globule rouge induit toute une série de lésions cellulaires très schématiquement (figure 15) résumées ici.

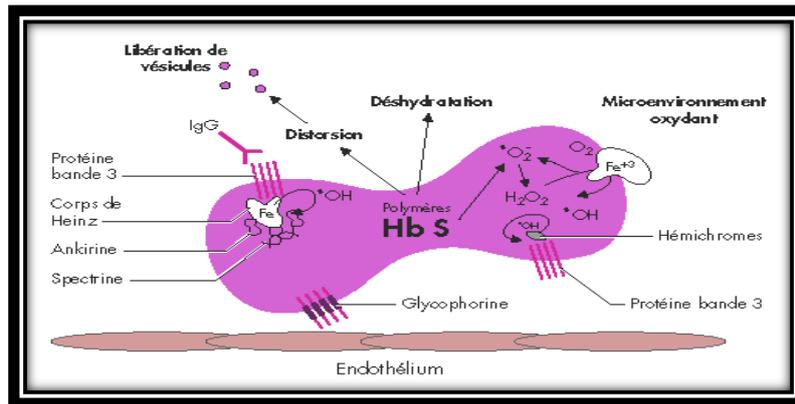


Figure15 : Le globule rouge drépanocytaire (Elion *et al.*, 1996).

II.4.4.2.1 la déshydratation des hématies

La polymérisation de HbS est de réduire sa concentration intracellulaire, souvent anormalement élevée en raison de la déshydratation anormale des érythrocytes drépanocytaires, cette déshydratation est due à des altérations membranaires de la perméabilité des cations monovalents (Na^+ , K^+) ou divalents (Ca^{++} , Mg^{++}), en particulier du potassium et d'eau dont la fuite est provoquée par le canal Gardos (Giro *et al.*, 2003). Ce canal permet de faire sortir du potassium de la cellule lorsque la concentration intracellulaire en calcium augmente. Le canal muté (mutation de gène codant pour une protéine membranaire importante dans la physiologie du globule rouge) nécessite dix fois moins de calcium pour s'activer et permet la sortie de potassium en quantité plus importante que le canal sauvage. Ce dysfonctionnement entraîne une déshydratation des globules rouges (Lacoste *et al.*, 2015).

II.4.4.2.2 l'oxydation d'hémoglobine

Les phénomènes d'oxydation de l'Hb sont importants, conduisant à la formation de méthémoglobine, puis d'hémichromes qui forment des complexes avec les protéines membranaires, en particulier la bande 3. ce processus s'accompagne d'une perte de l'hème, la libération de Fe^{3+} qui se dépose sur la membrane, favorisant à son tour les phénomènes d'oxydation et le dépôt d'autres hémichromes (Giro *et al.*, 2003).

Tous ces phénomènes modifient la concentration intraérythrocytaire de l'Hb ce qui contribue à amorcer la polymérisation et à déclencher une éventuelle crise vaso-occlusive.

La glucose-6-phosphate déshydrogénase permettant la synthèse du NADPH dans le globule rouge et participant à la protection contre l'oxydation de ce dernier semble avoir un rôle à jouer dans la drépanocytose. En fait, le déficit a un effet protecteur chez les patients atteints de drépanocytose puisque l'absence d'activité enzymatique contribue à la disparition prématurée des globules rouges engendrant la mise en circulation d'une nouvelle génération de cellules jeunes circulantes (Diop *et al.*, 2000).

II.4.4.2.3 L'altération de la membrane érythrocytaire

En l'absence d'oxygène, l'HbS est instable, précipite et forme des corps de Heinz. Les protéines de cytosquelette, la protéine transmembranaire ainsi que la bicouche phospholipidique subissent des troubles membranaires comportent également une perte d'asymétrie des lipides membranaire avec l'exposition anormale de phosphatidyl sérine(PS) (Giot *et al.*, 2003) modifient la nature des interactions du rouge globule avec son environnement plasmatique et cellulaire, par exemple protéine de la coagulation, fixation d'IgG (Elion *et al.*, 1996).

II.4.4.2.4 La libération des vésicules

La distorsion cellulaire entraînant la libération de microvésicules exprimant aussi PS (Giot *et al.*, 2003).

II.4.4.2.5 Maladie drépanocytaire et polymorphismes du locus β -globine

Les haplotypes de restriction sont des marqueurs dont l'association à un taux plus ou moins élevé d'HbF, établi chez des homozygotes de populations ethniquement homogènes, n'est que statistique. Depuis leur description, il y a plus de 10 ans, Deux séries de développement sont fait récemment progresser les connaissances. D'une part, on connaît mieux les éléments de séquence qui participent, dans la région majeure de régulation du locus (LCR), à la régulation de la transcription des gènes globine au cours du développement. D'autre part, l'avènement de l'amplification in vitro de l'ADN par PCR a permis d'identifier de nombreux polymorphismes nouveaux dont certains situés dans des segments d'ADN fonctionnellement importants. Ces polymorphismes sont de types variés mutations ponctuelles, microdélétions, mais aussi répétitions en nombre variable de courtes séquences nucléotidiques ou microsatellites. Elles semblent impliquées dans une modulation de

l'équilibre relatif d'expression des gènes fœtaux et adultes.

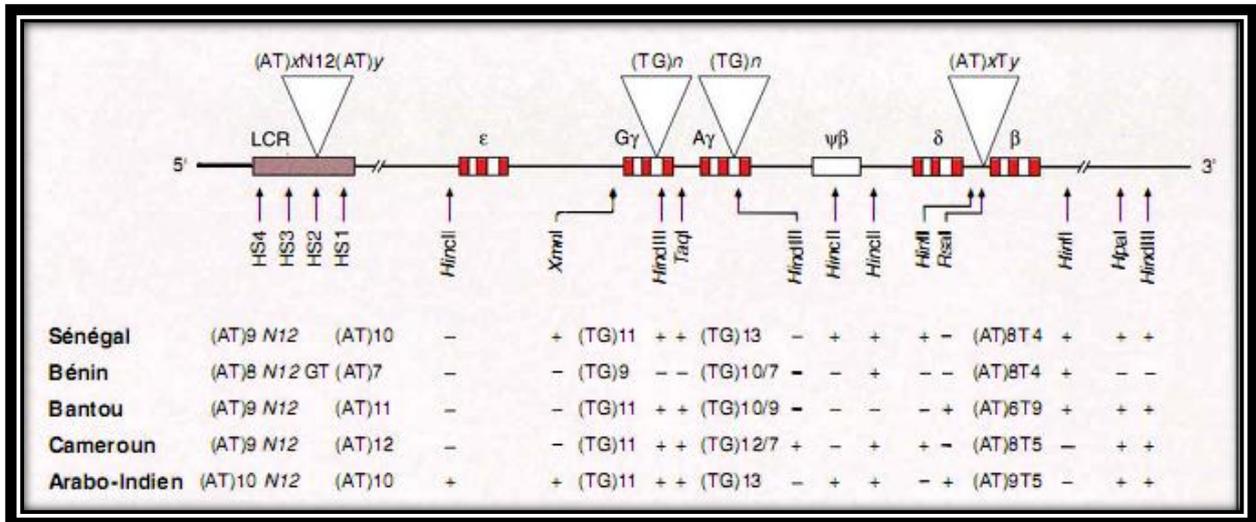
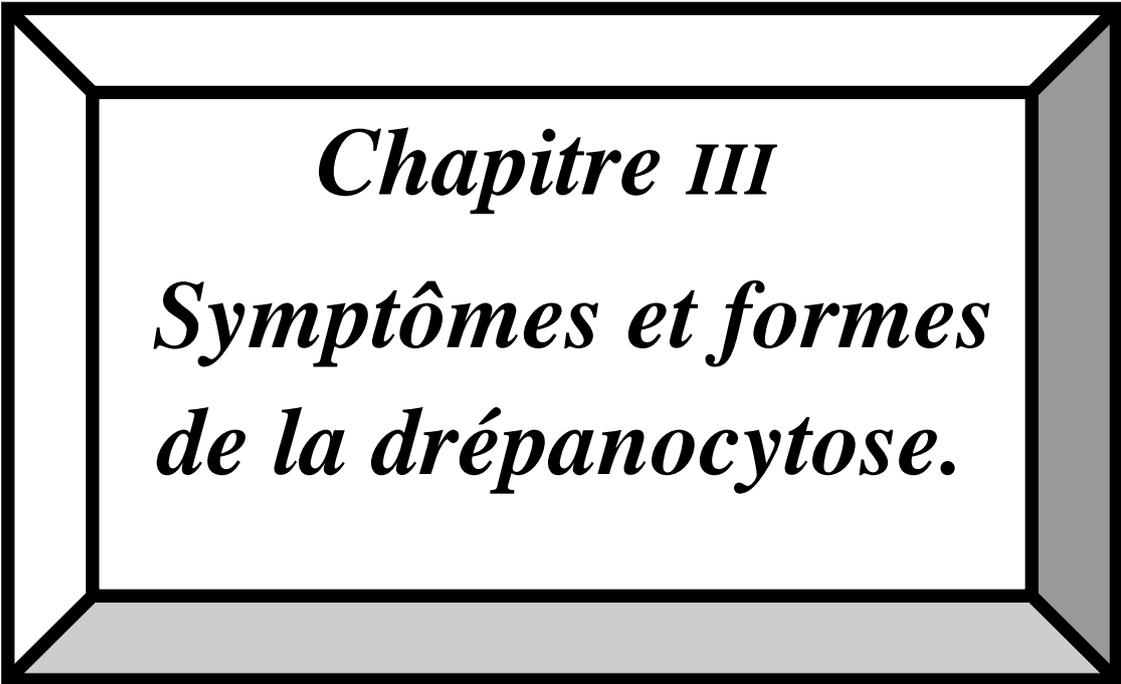


Figure 16: Haplotypes étendus des chromosomes drépanocytaires. Dans ces haplotypes sont figurés: (1) les 12 sites de restriction polymorphes (+ ou -) informatifs dans les populations drépanocytaires; (2) les motifs polymorphes de séquences répétées dont la valeur fonctionnelle semble établie dans la région de contrôle du locus (LCR), dans les IVS2 des gènes γ et en amont du gène β (Labie *et al.*, 1995).



Chapitre III

*Symptômes et formes
de la drépanocytose.*

III.1 Symptômes et signes cliniques de la drépanocytose

La vaso occlusion joue un grand rôle dans la manifestation clinique de la drépanocytose.

III.1.1 Drépanocytose hétérozygote

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien, on peut observer chez eux des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère et des hématuries macroscopiques. La seule recommandation à donner est de ne pas se placer dans les situations à risque d'hypoxémie (altitude élevée, plongée sous-marine) (Sears ., 1994).

III.1.2 Drépanocytose homozygote

Les globules rouges ne contiennent que de l'hémoglobine anormale, l'évolution est fatale avant l'âge adulte. Les signes cliniques de la maladie font leur apparition dans les premiers mois ou les premières années de vie, quand l'hémoglobine drépanocytaire a progressivement remplacé l'hémoglobine fœtale. Des révélations cliniques plus tardives, après 4 à 5 ans, ne sont pas exceptionnelles homozygote (Alexandre *et al* ., 1997).

III.1.2.1 L'enfance

Les enfants sont asymptomatiques dans les premiers mois de vie jusqu'à 3 mois (rôle protecteur de l'HbF). Lorsque le taux d' HbF est supérieur à 20 %, elle a la capacité d'inhiber la polymérisation de HbS. Les premières complications surviennent entre 3 mois et 2 ans. Plus tard. On constate une pâleur, un ictère conjonctival, une hépato- splénomégalie est Les principales complications sont :

-Susceptibilité aux infections bactériennes: infections fréquentes et graves (pneumopathies, ostéites, méningites, septicémies) à bactéries encapsulées en rapport avec l'asplénie fonctionnelle.

-Anémie par Séquestration splénique aiguë: chute brutale de l'hémoglobine avec choc hypovolémique, splénomégalie, douleurs abdominales; urgence thérapeutique.

-Crises douloureuses vaso-occlusives(CVO): douleurs musculosquelettiques (infarctus osseux et médullaires), douleurs abdominales ou thoracique, syndrome main-pied typique du petit enfant (Duployez ., 2017).

III.1.2.2 L'adolescence

Période surtout marquée par les crises vaso-occlusives (CVO) hyperalgiques. Les AVC et STA sont plus rares mais le pronostic plus sévère (Duployez., 2017).

III.1.2.3 La vie adulte

Chez l'adulte, des atteintes chroniques peuvent se développer :

-Anémie hémolytique chronique: généralement bien tolérée (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, subictère conjonctival) elle peut toutefois être aggravée par :

- Erythroblastopénie aiguë (infection à Parvovirus B19).
- Les déficits en fer.
- Le syndrome de séquestration splénique (plus rare chez l'adulte).
- Un accident transfusionnel suite à une allo-immunisation.

-Les douleurs: les crises vaso-occlusives sont notamment des douleurs musculosquelettiques liées à ischémie ou à la nécrose ostéoméduillaire.

-Syndrome thoracique aigu (STA): infiltrat radiologique pulmonaire, douleurs thoraciques, tachypnée, toux, hémoptysies; urgence thérapeutique.

-Complications neurologiques: accidents vasculaires cérébraux dès l'enfance; risque imposant le dépistage des enfants à risque par échodoppler transcranienne à partir de 12-18 mois.

-Pathologie dégénérative : atteintes ostéo-articulaires (ostéonécrose aseptique) ophtalmologiques (rétinopathie), cutanées (ulcères de jambe), rénales (insuffisance rénale), cardio-pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire), priapisme, etc (Duployez., 2017).

III.1.3 Les autres formes de la drépanocytose

III.1.3.1 Le double hétérozygote S-C

La symptomatologie clinique et biochimique, son évolution sont très superposables à celle de la drépanocytose homozygote la plus grande fréquence des atteintes sensorielles.

Symptômes et formes de la drépanocytose

III.1.3.2 Le double hétérozygote S-Thalassémie

La thalasso-drépanocytose se manifeste par des signes cliniques superposables à ceux d'une anémie de Cooley avec une rate plus volumineuse (Tchokoteu ., 2004).

III.2 Diagnostic de la drépanocytose

Les données anamnestiques sont essentielles: origine ethnique et/ou géographique, renseignements cliniques, antécédents, circonstances de la demande de diagnostic (enquête familiale, anomalies de l'hémogramme évocatrices d'une maladie de l'hémoglobine, confirmation d'un dépistage néonatal, dépistage systématique, ...) (Françoise *et al.* ., 2016).

III.2.1 Le diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de drépanocytose se fait généralement par l'hémogramme (examen hématologique complet) repose sur l'identification formelle de l'HbS, la numération des hématies, le taux de l'Hb, le volume globulaire moyen, la numération des réticulocytes, l'examen du frottis sanguin et Electrophorèse de l'hémoglobine sont des éléments essentiels pour le diagnostic (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques des syndromes drépanocytaires (Reyes *et al.* ., 1992 ; Wajcman *et al.*., 1992 ; Gulbis *et al.*., 2005)

	Valeur normale	A/S	S/S	SC	S/ β^0 Thal	S/ β^+ Thal	HBF	
Hémoglobine g/dl	12-16	N	7-9	10-12	7-9	9-12	N	
VGM (fl)	80-100 enfants (70-90)	N	N	75	70	70	80-95	
Réticulocytes $\times 10^3$	50-100	N	200-600	100-200	200-400	200-300	N	
Electrophorèse De L'hémoglobine %	A	97-98	55-60	0	0	0	1-25	0
	S	0	40-45	77-96	50	80-90	55-90	≥ 70
	F	<1	<2	2-20	<5	5-15	5-15	20-30
	A ₂	2.5-3.5	V	V	V	V	V	V
	C	0	0	0	50	0	0	-
		Normal	Drépanocytes +++	Cellules cibles ++	Drépanocytes +	Drépanocytes rares	Cellules cibles(\pm),	

Symptômes et formes de la drépanocytose

Morphologie de GR			Cellules cibles +	Poïkilocytes (cristaux)	Cellules cibles + Microcytes ++ Poïkilocytes	Cellules cibles + ou ++ Microcytes + ou ++ Poïkilocytes	microcytes (±).
-------------------	--	--	----------------------	----------------------------	---	---	--------------------

- **N**:normal; **VGM**: volume globulaire moyen; **V** : variable ; **GR** : globule rouge .

III.2.2 Autres tests pour le diagnostic

-Test de falciformation ou test d'EMMEL ou test au métabisulfite: L'examen du frottis sanguin peut être négatif, il est alors possible de déclencher au laboratoire la falciformation, soit en rajoutant du métabisulfite au sang du malade soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène, on observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique en "faucille".

-Test de solubilité d'ITANO: L'hémoglobine S, réduite par action d'hydrosulfate de sodium, précipite dans une solution de phosphate 2,24 M, ce test n'est toutefois pas spécifique car d'autres hémoglobines, plus rares, peuvent également précipiter.

-Bilan de l'hémolyse: La bilirubine libre est augmentée, L'haptoglobine est effondrée.

-Test de focalisation isoélectrique: Elle est effectuée sur un support de polyacrylamide chargé d'ampholytes et en présence d'un gradient de pH, cette technique est plus sensible et plus spécifique mais également plus coûteuse. C'est la méthode de choix pour les nouveaux nés. Le prélèvement peut être réalisé sur du papier buvard et être transmis dans un laboratoire de référence utilisant cette technique.

- L'acronyme RFLP: La mutation drépanocytaire entraîne la perte d'un site MstII (site de restriction), présent dans l'allèle normal de la β globine (βA), mais absent dans l'allèle muté (βS). Ce RFLP permet un diagnostic rapide de la maladie.

-D'autres techniques peuvent être utilisées Dosage spectrophotométrique d'HbS et HbA2 après séparation sur micro colonnes échangeuses d'ions, HPLC (Chromatographie liquide de haute pression) pour des laboratoires spécialisés (Françoise ., 2000).

III.3 L'impact de la drépanocytose

III.3.1 L'effort physique

Lors d'un effort physique important ou lors d'une exposition de l'organisme à l'altitude, l'hémoglobine se désature en oxygène, on assiste à une falciformation accélérée ce qui indique une intervention de l'environnement sur le phénotype de l'individu atteint de drépanocytose. Toute condition désaturant l'hémoglobine en oxygène est un facteur de risque de falciformation chez les sujets drépanocytaires. Les séjours en altitude sont dangereux et la pratique de sport intensif leur est interdite (Wajcman *et al.*., 2012).

III.3.2 Aspect psychiques

Violente, envahissante, harcelante, lancinante la douleur occupe tout le champ de la conscience, il n'y a qu'elle, le patient n'est plus que douleur. Il y a comme une sorte de paralysie mentale, le patient se focalise alors sur la zone corporelle algique

La douleur appauvrit la vie fantasmatique et par conséquent le langage du corps se limite à la détresse. Le patient est mutique, replié sur lui-même ou au contraire il appelle et réclame sans cesse d'être soulagé. Parfois, il crie, devient agressif voire violent. Le patient perd toute distance, toute critique, par rapport à cette douleur. Le patient douloureux n'est plus dans son état normal. La crise douloureuse drépanocytaire (comme toute douleur intense) induit un état psychique particulier assimilable à celui d'une dépersonnalisation ou d'une déréalisation.

Ainsi, celui qui souffre est dans une réalité différente de la notre, enfermé ou hors de lui. Il est alors prostré, silencieux, ou au contraire irritable, agressif, violent quand le contrôle de soi n'est plus possible. La douleur isole et retient chacun dans ses griffes particulières. L'impossibilité d'une communication verbale au moment de la crise conduit parfois à modifier la pratique des psychologues qui est basée sur la verbalisation. La présence silencieuse au chevet du patient ou le toucher (par un simple geste) apporte un étayage qui apaise le patient. Il s'agit de rassembler, de contenir l'état de débordement interne (ou de déréalisation) dans lequel se trouve le patient (Faure., 2009).

III.3.3 La grossesse

La grossesse est une période à haut risque de survenue de manifestations vaso-occlusives graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus. Le risque de complications obstétricales (toxémie gravidique, hématome rétro placentaire...) est majoré sur ce terrain. Les accidents graves chez la mère surviennent surtout en période de postpartum. Il est donc indispensable que la grossesse soit suivie par une équipe médico-obstétricale ayant l'habitude de prendre en charge cette pathologie. La mise en route d'un protocole transfusionnel est souvent nécessaire pendant la grossesse, généralement à partir du deuxième trimestre, pour prévenir la survenue de ces complications (Bull. Acad. Natle. Méd ., 2004). Un décès maternel est survenu.

La mortalité et la morbidité périnatales ont été également élevées. Retard de croissance in utero et mort fœtale in utero ont été les complications les plus fréquemment rencontrées (Leborgne *et al* ., 2000).

III.3.4 La mortalité

La mortalité de la drépanocytose est d'environ 10 % durant les 20 premières années de la vie avec un pic entre 1 et 5 ans. La fréquence décroît ensuite progressivement jusqu'à la fin de l'adolescence. Puis le risque ré-augmente après l'âge de 20. La mortalité dans la première tranche d'âge est principalement le fait des infections et de phénomènes de séquestration splénique. L'enfant plus âgé est victime d'accident vasculaire cérébral. L'âge moyen de décès, en 1994, était de 42 ans pour les hommes homozygotes pour le gène de l'hémoglobine S (Hb S/S) et de 48 ans pour les femmes HbSS. La cause retrouvée de mortalité était, dans cette étude, une insuffisance organique et majoritairement une insuffisance rénale dans 18 % des cas, un syndrome thoracique aigu (STA) dans 14 % et 10 % surviennent lors d'un épisode aigu douloureux. La mortalité péri-opératoire est comparable à la mortalité liée aux accidents vasculaires cérébraux ou aux infections: environ 7 % (Schoeffler., 2008).



Chapitre IV
Les traitements

IV.1 Le dépistage néonatal de la drépanocytose

Le but de dépistage néonatal de la drépanocytose, est de réaliser le diagnostic précoce de la maladie (par électrophorèse de hémoglobine) chez les nouveau-nés avant l'apparition des premières complications et d'orienter les parents vers une consultation spécialisée ceci afin d'éviter tout risque d'infection (Bonnet ., 2009), en France, depuis 1999 un dépistage néonatal est réalisé sur les enfants à risque, c'est-à-dire appartenant aux populations concernées par la maladie.

Techniquement, ce dépistage est simple à réaliser: à la naissance, un prélèvement sanguin est effectué, par piqûre au talon ou au dos de la main, des nouveau-nés au troisième jour de vie. La goutte de sang est examinée pour rechercher la présence d'hémoglobine S, et sa forme génétique pour déterminer si le bébé est seulement porteur ou bien s'il est malade.

Ce dépistage néonatal permet de débiter, avant l'âge de trois mois, le traitement préventif des complications infectieuses et de l'anémie et d'informer les parents sur la maladie (Bardakdjian ., 2008).

IV.2 Traitement

Si le diagnostic de syndrome drépanocytaire majeure est confirmé, une prise en charge précoce doit être entreprise.

IV.2.1 Traitement préventif :

Le traitement passe d'abord par la prévention: éviter les facteurs déclenchant une crise vaso occlusive (CVO) (Tableau III), administrer de l'acide folique, prévention de l'infection, prévention des carences nutritionnelles, vaccination contre hépatite B, etc (Gulbis *et al* ., 2005).

Tableau III : Les conseils afin de prévenir une crise vaso occlusives (Gulbis *et al.* ,2005 ;Leport 2004).

A éviter	A conseiller
1-les mariages consanguins.	1-Information et formation sur la drépanocytose dans le système scolaire.
2-La déshydratation.	2-Dépistage génétique avant le mariage.
3-L'hypoxie.	3-L'apport quotidien de minimum 2,5 l/jour.
4-Le stress.	4-Une alimentation salée surtout lors de fièvre, de températures élevées ou d'exercices physiques.
5-Les efforts répétitifs.	5-La prise d'un antipyrétique lors d'épisodes fébriles.
6-La chaleur.	6- Bien se laver le corps et les dents.
7-Les problèmes durant le sommeil.	7- Surveiller sa température.
8-Les séjours en altitude.	8- consultation à médecin.
9-Les voyages en avion.	9- - Il faut veiller à ne jamais manquer d'oxygène.
10-Le tabagisme.	10-Avoir un bon état dentaire Ne jamais négliger de voir régulièrement le médecin même si tout va bien.
11-L'alcool.	11- Surveiller la couleur des yeux et des urines.
12- Le froid.	12-Se donner et respecter une bonne hygiène de vie .

IV.2.2 Le traitement curatif

-La crise vaso occlusive: est traite par hydratation, habituellement a l'aide de sérum physiologique, analgésique (par exemple infusion sous-cutanée de morphine), O2 en cas d'hypoxie, antibiotique en cas d'infection.

-Transfusion de globules rouges en cas d'anémie grave (séquestration ou crise aplasique) ou sous forme de programme thérapeutique de 3-6mois pour les patients présentant des crises récidivant fréquemment ou pendant 2-3ans après une crise atteignant le système nerveux centrale.

-La falciformation grave ou les crises de séquestration (par exemple syndrome thoracique) sont traitées en phase aigue par exsanguino-transfusion pour abaisser les taux d'HbS à moins de 30%. Les patientes enceintes et les patients subissant une anesthésie générale peuvent avoir besoin d'une transfusion pour réduire les taux d'HbS sous 30%.

-Hydroxyurée par voie orale (20-40 mg/kg/jour) réduit à la fois la fréquence et la durée des crises d'anémie falciforme. Bien que son mode d'action soit inconnu, augmente la production d'HbF, diminue la concentration intracellulaire de HbS en augmentant le VCM et inhibe les interactions pro thrombotiques entre les cellules falciformes et l'endothélium.

-Allogreffe de moelle osseuse est réservée aux formes graves de drépanocytose, elle peut être proposée qu'en cas de donneur HLA identique.

-Le placement de prothèses articulaire peut être en cas de nécrose avasculaire (hanches et épaules).

-Traitement chélateur du fer pour les patients souffrant de surcharge en fer provoquée par des transfusions multiples (Mehta et al., 2003).

IV.2.3 La thérapie génique

Les espoirs de guérison se fondent aujourd'hui sur la thérapie génique. Le but de cette technique prometteuse est de greffer un gène sain de la bêta-globine dans les cellules souches hématopoïétiques des drépanocytaires. Des essais encourageants ont été réalisés sur des modèles animaux de la maladie. Des chercheurs ont appliqué ce type de thérapie à deux patients souffrant de bêta-thalassémie, une maladie proche de la drépanocytose touchant aussi l'hémoglobine. Le premier patient, traité en 2007, n'a plus besoin de transfusion sanguine et sa qualité de vie s'est donc considérablement améliorée. Aux États-Unis, un essai clinique fondé sur un protocole similaire est en phase préliminaire de développement chez des patients drépanocytaires (Elion., 2014).

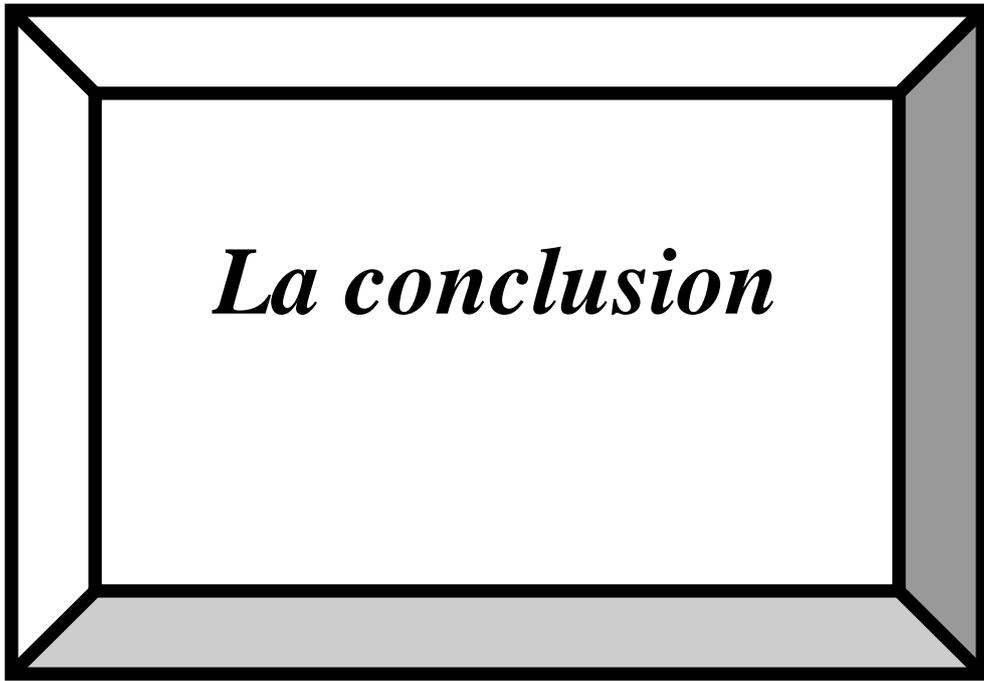
IV.3 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Il est essentiel d'identifier les couples de porteurs d'anomalies de l'hémoglobine qui risquent d'avoir des enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur. Toute femme originaire d'une ethnie à risque en âge de procréer devrait donc bénéficier d'une recherche d'HbS par électrophorèse de l'Hb, numération formule sanguine et bilan ferrique pour ne pas passer à côté des thalassémies mineures.

Un résultat positif implique alors impérativement l'étude du conjoint. Lorsque les deux partenaires sont porteurs d'HbS ou d'une association susceptible d'aboutir à un syndrome drépanocytaire majeur, le médecin praticien doit expliquer au couple le risque théorique de 25 % d'avoir un enfant atteint et de les orienter vers un généticien. Si les parents

acceptent de prendre le risque d'une grossesse, ils doivent savoir qu'ils peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal à effectuer entre la 12^e et la 15^e semaine de gestation et d'une interruption thérapeutique de grossesse.

Ce diagnostic, qui s'effectue sur l'ADN du fœtus obtenu à partir d'une ponction amniotique ou d'une biopsie placentaire, ne peut évidemment être effectué que par un laboratoire de génétique agréé pour le diagnostic prénatal. Il n'est évidemment raisonnable de le pratiquer que si les parents acceptent sa sanction qui est l'interruption thérapeutique de grossesse. Il faut toutefois savoir qu'à la fois l'espérance et la qualité de vie des patients ont été considérablement améliorées au cours de ces dernières années. En fait, ce sont le plus souvent des familles qui ont déjà l'expérience d'un enfant gravement malade qui font appel à cette offre (Wajcman ., 2004).



La conclusion

Rappelons que notre étude avait comme objectifs la mise en évidence des causes, les symptômes de la drépanocytose aussi les traitements possibles.

La drépanocytose est une maladie autosomale et récessive, c'est-à-dire qu'elle touche aussi bien les filles que les garçons, et elle ne se manifeste que si le patient est porteur de deux gènes de la maladie. Pour que la maladie se transmette, les parents doivent donc être tous deux porteurs du gène muté.

Les personnes porteuses de la drépanocytose présentent des symptômes tels que: des crises très douloureuses survenant de manière répétée tout au long de la vie; anémie hémolytique (par destruction des globules rouges) chronique, dont les épisodes sont espacés par des crises d'anémie aiguë; baisse du taux d'oxygène fixé par l'hémoglobine ; augmentation du volume de la rate et crises douloureuses dues à l'obstruction des vaisseaux par les globules rouges déformés ; Urines foncées, et autres.

La drépanocytose est incurable mais elle peut être prise en charge moyennant:

- Liquides en abondance;
- un régime alimentaire sain;
- un supplément en acide folique;
- des médicaments contre la douleur;
- la vaccination à titre préventif et des antibiotiques en cas d'infection.

Enfin, ce qu'il faut savoir est que la drépanocytose est :

- Maladie complexe dont on ne guérit pas.
- Transmission autosomique récessive.
- Due à une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine.
- Atteintes multi viscérales.
 - Aigues et chronique
 - Grave et handicapantes
- Contexte psychologique difficile.
- très fréquent dans le monde.
- Nouvelles voies thérapeutiques apparaissent pour prévenir la survenue de crise (Hydroxyurée, greffe de moelle).
- Existence d'un dépistage néonatal pour un diagnostic précoce de la maladie.



*Les références
bibliographiques*

Références bibliographiques

Alexandre. L, Keclard. L, Romana. M, Saint-Martin. C, Lavocat-Bernard. E, Midonet .N, et al., (1997). Efficiency of prenatal counselling for sickle cell disease in Guadeloupe ., *Genet Couns*; vol. 8, p 25-32.

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

Aubier. M, Crestani. B, Fournier. M, Mal. H., (2009).Traité de pneumologie., *Lavoisier msp* .

Balédent. F., (2000). Diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et santé, n° 150.

Bardakdjian-Michau.Josiane., (2008). Le dépistage néonatale de la drépanocytose en France., *mt pédiatrie* ; vol .11, n°1, p 5-8.

Barrère jacques., (2005) La famille multigénique des globines., Lycée Paul Louis Courier., Tours.

Beutler. E, Lichtman. M, Coller B, Kipps. T, Seligsohn. U., (2001). Williams Hématology., *McGraw-Hil*, p 417-425.

Chiabi. A Beyeme Owono. M., (2004). Epidémiologie de la drépanocytose., *Clinics in Mother and Child Health*; vol.1, n°1 .

Bonnet. D., (2009). *Repenser l'Hérédité*, Archives contemporaines.

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.

Bull. Acad. Natle. Méd., (2004). La drépanocytose chez l'adulte en situation d'urgence; vol.188, n°3, p 507-517.

Choudja Cécile Jérôme., (2012). Les enfants avec une drépanocytose un mémento pour le pédiatre., *Paediatrica* ; vol. 23, n°5, p 16-19.

Charmot-Bensimon. D., (1999). Les gènes des globines humaines: que nous apprend leur polymorphisme? ., *Bulletin de la Société de pathologie exotique*; vol. 92, n° 4, p 242-248.

Références bibliographiques

Coupric. N., (2000). Les Hémoglobinopathies., Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée., *FC_Hémoglobinopathie. doc* , p 01-28 .

Desai. D-V, Dhanani. H, Shah. M, Dayal. N, Kapoor .A, Yeluri. SV., (2004). Homozygous Hemoglobin D Disease: A Case Report., *The Internet Journal of Pathology*; vol.3, n°1.

Diop. S, Thiam. D, Sene. A et al., (2000). Association Drépanocytose-Déficit en G-6-PD : prévalence et influence sur le profil évolutif ., *Médecine d'Afrique noire* ; vol.47 , n°7 .

Duployez. Nicolas ., (2017). Hématologie., *De Boeck Supérieur.*

Durant. G, Beaudoux. J-L., (2011). Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives ., *Lavoisier msp.*

Elion. J., (2014). La drépanocytose ., Institut national de la transfusion sanguine., à Paris et au CHU de Pointe-à-Pitre.

Elion. J, Labie. D., (1996). Bases physiopathologiques moléculaires et cellulaires du traitement de la drépanocytose., *John Libbey Eurotext*; vol.2, n°6, p 499- 510.

Elleuch. H., (2004). Physiologie du globule rouge et physiopathologie des anémies., Concours de Résidanat., *Centre Régional du Transfusion sanguine* ; vol.1, n° 5/6, p 74-77.

Faure. J, Hanquet. P., (2009). Souffrance et plainte chez le patient adulte drépanocytaire en crise douloureuse ., *Recherche en soins infirmiers ., N°97,P 104-115.*

Faure Antoine, Adam Guerriere, Max Belloq., (2011). Drépanocytose /paludisme., over blog.

Faure. J., (1999). Drépanocytose et grossesse: Aspects psychologiques., *Profession Sage-femme*, n°53, p 20-27.

Ford. J-C, Chitayat. D, Langlois. S., (2008). Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada., *J Obstet Gynaecol Can*; vol. 30, n° 10, 2008, p 960–971.

Françoise. B., (2000). Diagnostic biologique de la drépanocytose., *Développement et Santé* , n°150 ,p 10.

Références bibliographiques

Françoise. B, Girot. R., (2016). Génétique et biologie de la drépanocytose., développement et santé .

Galactéros. F., (2004). Physiopathologie de la drépanocytose de la théorie aux aspects pratiques; vol.54, p 1534-1542.

Garabedian. M, Linglart. A, Mallet. E et al., (2011). Métabolisme phosphocalcique et osseux del'enfant., *Médecine-Sciences Publications, Lavoisier*, p 172-174 .

Girot. R., (2012). Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine., hématologie., Hôpital Tenon.

Girot. R, Montalembert. M., (2006). Drépanocytose chez l'enfant ., *Elsevier SAS.*, pédiatrie, p 6.

Girot. R, Bégué. P, Galacteros. F., (2003). La drépanocytose., *John Libbey Eurotext.*

Gulbis. B, Ferster. A, Kentos. A, Cotton. F et al., (2005). La drépanocytose: une affection exotique ou un problème de santé publique en Belgique?., *Rev Med Brux* ;vol. 26, p 309-313.

Guyard. H, Le Coq. A, Guillet. B., (2012). mort de cellule rouge: hémolyse physiologique ., *Hématologie*, p 13.

Haldane. JBS., (1949). Disease and evolution., *Ric Sci*; vol. 19, p 68-76.

Huissman. T-H-J., (1977). Trimodaly in the percentages of β chain variants in heterozygotes: the effect of active HB α structural loci., *Hemoglobin* ; vol.1, p 349-382.

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

Lab1f. D., (1992). Histoire génétique de la drépanocytose. , *La revue du praticien*; vol. 45, p 81-1879.

Labie D, Elion J., (1995). Modulation polygénique des maladies monogéniques: l'exemple de la drépanocytose. *Médecine/sciences*; vol.12, p 341-349.

Labie. D, Elion.J., (2005). Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine., *EMC-Hématologie*; vol. 2, p 220-239 .

Références bibliographiques

Labie. D, Krishnamoorthy. R., (1988). Activation des gènes de l'hémoglobine au cours du développe; vol. 4, n° 7.

Lacoste. C, Picard. V, Guitton. C, Raphael Rapetti-Mauss et al., (2015). A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary Xerocytosis.

Lansac. J., (2006). La drépanocytose et grossesse., Extrait des mises à jour en Gynécologie et obstétrique., Service de gynécologie-obstétrique, p 27-37.

Leborgne-Samuel. y, Janky. E, Venditelli. F, Salin. J, Daijardin. J-D, Couchy. B, M. Étienne-Julan. M, C. Berchel. C., (2000). Drépanocytose et grossesse : revue de 68 observations en Guadeloupe ., *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ;vol.29 , p 86-93.

Leport Dominique., (2004). La drépanocytose dossier complet sur la maladie ., espace pédagogique ., centre de drépanocytose au lycée de Pointe Noire .,science de la vie et de la terre.

Mehta. AB, Hoffbrand. AV .,(2003) .Hématologie., *De Boeck Supérieur* , p 82-83.

Nayalex ., (2014) . Sensibilisation au Dépistage néo-natal de la Drépanocytose en France.

Ndiaye. Samba ., (2011). Traitement de la drépanocytose: la médecine traditionnelle a, jusque-là, les meilleurs résultats !

Orsini .A, Orsini-robin. J ., (1985). Classification et mécanismes physiopathologiques et génétiques des hémoglobinoses ., *Annales de Pédiatrie* ; vol.32, n°9, p 755-765 .

Raisonnier. A ., (2002). Structures fonctions., Révisions Biochimie métabolique, p19-28 .

Reyes. F, Breton-gorius. J , Rochant. H, rosa .R, vernant .J-P. , (1992). l'hématologie de Bernard Dreyfus., *Médecine – Science* ., p 379.

Rombi .Max ., (2007). Drépanocytose et thalassémies., *Alpen Éditions*.

Sala. N, Nathalie. M., (2016). Diagnostic biologique des hémoglobinopathies., *Elsevier Masson SAS*, n°481, p13.

Schoeffler. Mathieu., (2008). Anesthésie et drépanocytose. , Hospices Civils de Lyon, p 1-20.

Références bibliographiques

Sears. DA., (1994). Sickle cell trait. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH, editors. *Sickle cell disease.*, basic principles and clinical practice, p 94-381.

Sergegrah., (2008). La drépanocytose est un enfer ., Le blog de serge grah pour que l’Afrique ne dorme plus jamais .

Tchokoteu. PF., (2004). La drépanocytose de l’enfant: aspects cliniques et prise en charge. , *Clinics in Mother and Child Health*; vol.1, n°1, p 21-29.

Vianney Descroix, Thomas Fortin, Jean-Christophe Fricain., (2014). Analyses biologiques d’intérêt en odontologie., *Editions CdP: Prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuses buccale*, p 106.

Vinatier. Isabelle., (2010). Recommandations pour la mise en œuvre et interprétation de l’étude de l’hémoglobine., *laboratoire de CERBA*, p 11.

Wajcman. H, Lantz. B, Giro. R.,(1992). Les maladies du globule rouge. , Médecine-Sciences Flammarion, *Les éditions Inserm*.

Wajcman. H., (2005). Hémoglobines structure et fonction., *EMC- Hématologie*; vol. 2, n° 3, p 145-157.

Wajcman. H., (2004). Diagnostic et dépistage de la drépanocytose., *La revue du praticien* ; vol .54, p 1543-1547.

Wajcman. H, Barrère. J (2012). Le phénotype drépanocytaire., U468 de l’INSERM., Lycée P.L.

Weatherall. D-J., (1963). Abnormal hemoglobin in the neonatal period and their relationship to thalassemia ., *Br J Hoematol*; vol. 9, p 265-77.

Zandek. M., (2006). Physiologie du globule rouge., *Faculté de Médecine*, p 8.

Zittoun. R, Marie. P. J. A, Samama. M., (1992).Manuel hématologie., *DOIN Editeurs*.

Année universitaire : 2016/2017

Présenté par : ITIM Hanane

NOUI Chiema

LA DRÉPANOCYTOSE : CAUSES, SYMPTÔMES ET TRAITEMENTS.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Résumé

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques dans lesquelles il existe une anomalie héréditaire de l'hémoglobine. La drépanocytose ou l'anémie à hématie falciforme d'origine africaine est une maladie causée par le remplacement d'un nucléotide dans la structure du gène qui provoque une modification dans la synthèse d'une molécule d'hémoglobine. Donc, elle est d'origine génétique.

Les complications de la drépanocytose sont diverses et sont spécifiques à chaque malade, les plus importants : Crise douloureuse est le symptôme le plus commun de la drépanocytose causée par l'obstruction des petits vaisseaux sanguins par les globules rouges dans la forme de faucille. Aussi la vaso-occlusion joue un grand rôle dans la manifestation clinique de la drépanocytose.

A l'heure actuelle, la drépanocytose ne se guérit pas et les seuls traitements disponibles ne servent qu'à atténuer ou prévenir les douleurs provoquées par cette maladie. Les traitements incluent les analgésiques, les transfusions sanguines et les greffes de moelle osseuse.

Mots clefs : la drépanocytose, les hémoglobinopathies, génétique, héréditaire, l'hémoglobine.

Jury d'évaluation :

Président du jury : *GHARZOULI Razika* (M.C - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *SAOUDI Mouna* (M.C - UFM Constantine 1).

Examineurs : *BECHKRI Sakina* (M.C - UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 04/07/2017