



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2020

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Présenté par

Kehaili Ikrame

Mahmoudi Leila

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

THÈME

Drépanocytose : génétique et
épidémiologie.

Soutenue le 28/06/2020

DEVANT DE JURY :

Président	NEBBACHE S.	MCB	U. Mostaganem
Examinateur	GUEDOUAR Y.	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	CHIBANI A.	Professeur	U. Mostaganem

Remerciement

Nous remercions ALLAH

*Le tout puissant, le clément, le très miséricordieux
tout commence par lui et tout fini par lui. Nous lui
rendons grâce de nous avoir donné la vie, le courage
et la santé sans quoi ce travail n'aurait été.*

*J'adresse tous mes remerciements au professeur
chibaniabelwahed pour son encadrement et son
soutien moral et scientifique.*

*Je remercie sincèrement MCB nebbache S et MCB
guedouar Y qui a accepté de présider le jury de ce
mémoire.*

Je remercie également

*Tous ceux qui m'ont aidé à élaborer Ce travail :
Mes collègues de génétique fondamentale et
appliquée.*

Dédicaces

A ma mère :

*Toi qui n'a ménagé aucun effort pour ma réussite ;
ton courage, ton endurance, ton affection nous ont
toujours apporté réconfort ; puisse cette mémoire te
réconforter.*

A toute ma grande famille kehaili et laker.

A tous mes amis.

A tous les camarades de spécialité 2019-2020.

Dédicace

Au nom de dieu, clément et miséricordieux je remercie pour son aide, Qu'il m'a donné pour terminer ce travail et qui je dédie à ma chère et douce mère et mon très chère ma grande mère, pour leur éducation et leurs sacrifices et surtout leurs affectation, pour leurs soutient qu'ils m'ont apporté et la tendresse durant ma vie scolaire, et mon permis de devenir ce qui je suis.

A mes oncles

A mes amies : Khadija, Siham et Samir

A mon binôme : Ikrame

A tout ma spécialité de génétique fondamentale et applique 2019/2020 chacun son nom Leïla.

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'hémoglobine	7
Figure 2 : Structure de l'hème.....	8
Figure 3 : les Sous-unités d'hémoglobines	9
Figure 4 : Biosynthèse des chaînes de globine au cours de la vie fœtale et jusqu'à l'âge de 6 mois	10
Figure 5 : Organisation des gènes des chaînes α -globine	12
Figure 6 : Organisation des gènes des chaînes β -globine	13
Figure 7 : Répartition mondiale de la drépanocytose.....	18
Figure 8 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire.....	19
Figure 9 : Formation réversible de filaments tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation.....	20
Figure 10 : Mécanisme de la falciformation des hématies.....	22
Figure 11 : La drépanocytose au niveau du génotype.....	27
Figure 12 : La drépanocytose au phénotype moléculaire.....	27
Figure 13 : Mode de transmission de la drépanocytose.....	28
Figure 14 : Mutation génétique conduisant à la drépanocytose.....	30
Figure 15 : Mutation au niveau du gène de l' α -globine.....	30
Figure 16 : Détection de la mutation Hb s par l'enzyme de restriction BsuI	32
Figure 17 : Principe de la détection	32
Figure 18 : Un cercle relatif représente la variation du nombre des globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$) chez les malades de drépanocytose homozygote S/S.....	38
Figure 19 : Un cercle relatif représente la variation du taux de l'hémoglobine (Gr /100ml) chez les malades de drépanocytose homozygote S/S.....	38
Figure 20 : Variation de la teneur d'hémoglobine (TCMH) (pg) chez le malade drépanocytose homozygote	39

Figure 21: Variation du volume moyenne en corpusculaire globulaire moyenne (VGM) (fl) chez la malade drépanocytose homozygote.....	39
Figure 23 : profil électrophorétique d'un sang avec variant Hbs.....	40
Figure 24 : profil électrophorétique d'un sang normal (témoin).....	41

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des syndromes drépanocytaires.....	24
Tableau 2 : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents.....	29
Tableau 3 : Valeurs de l'hémogramme normal chez l'adulte (15-69).....	37
Tableau 4 : Variation du nombre des globules rouges (10 ⁶ /mm ³) chez le malade de drépanocytose homozygote S/S.....	37
Tableau 5 : Variation du taux de l'hémoglobine (Gr /100ml) chez le malade de drépanocytose homozygotes S/S.....	38
Tableau 6 : Variation de volume globulaire moyenne(VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez la malade drépanocytose homozygote S/S.....	39

Liste des abréviations

A : Adénine.

AA : Acide aminé.

Ala : Alanine.

α : Alpha.

ARN: Acideribonucléique.

A γ : A gamma.

β : Beta

β^a : β -thalassémie.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.

CVO : Crise vaso-occlusif.

δ : delta.

ϵ : epsilon.

EDTA : Ethylène-diamine-tétra-acétate.

fl : Femtolitre.

FNS : Formule numération sanguine.

G γ : G gamma.

Glu : Glutamine.

GR : globule rouge.

g/dl : gramme par décilitre.

g·mol⁻¹ : gramme par mole.

Hb : Hémoglobine.

Hb A : hémoglobine normale (Hémoglobine Adulte majeur).

HbA2 : Hémoglobine Adulte mineure.

Hb F : hémoglobine fœtale.

Hb S : hémoglobine drépanocytaire.

HPLC : Chromatographie Liquide de Haute Pression.

Kb: Kilo base.

K Da: Kilo Dalton.

LCR:Locus Control Region.

Lys : Lysine.

NO:Monoxyde d'azote nul.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

O₂: oxygène.

PCR : Polymérase Chain Réaction.

pH : potentiel d'Hydrogène

Ψ: Psi.

Ψ_{α1}: Psi alpha UN.

Ψ_{α2}: Psi alpha deux.

Ψ_ζ: Psi Zeta.

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism.

SCD :sickle-cell disease.

STA : Syndrome thoracique aigu.

S/U : Sous unité.

T : Thymine.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

Val : Valine.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

ζ: Zeta.

Résumé

La drépanocytose constitue un véritable problème de santé publique avec les autres maladies hémoglobinopathies, l'objectif de notre étude est de déterminer le profil épidémiologique et biologique de la drépanocytose. À travers une étude d'une analyse d'une maladie drépanocytaire homozygotes (S/S) dans la région d'Oran.

L'hémogramme de malades drépanocytoses (S/S) est comme suivant: le taux de globules rouges (4.675×10^6), le taux d'hémoglobine estimé à (7,63), le VGM estimé à (59.81) et enfin le TCMH estimé à (25.8).

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.

Mots clés : Drépanocytose, Transmission, Traitement

Abstract

Sickle cell disease is a major public health problem with other hemoglobin diseases, the aim of our study was to determine the epidemiological and biological profile of sickle cell. Through a study of an analysis of a homozygous (S/S) sickle cell disease in the Oran region.

The blood count of sickle cell patients (S / S) is as follows: the red blood cells (4.675×10^6), hemoglobin estimated (7.63), the VGM estimated (59.81) and finally the TCMH estimated at (25.8).

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 Cellanemia , Transmission, Treatment

الملخص

يعتبر فقر الدم المنجلي مشكلة حقيقية في الصحة العمومية إلى جانب أمراض أخرى متعلقة بالخضاب. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد وبائية وبيولوجيا فقر الدم المنجلي وهذا من خلال دراسة ميدانية لتحاليل مرض الأنيميا متوافقة الأمشاج في منطقة وهران. بالنسبة لنسب بعض المعايير الدموية الأخرى التي تم قياسها كانت كالآتي:

نسبة الخضاب (7.63), نسبة متوسط الحجم (59.81), نسبة محتوى, ($10^6 \times 6.675$) نسبة كريات الدم الحمراء متوسط الخضاب (25.8).

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

الكلمات المفتاحية: فقر الدم المنجلي، الانتقال، العلاج

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION.....1

Partie théorique

Chapitre I : L'hémoglobine

1. Définition	5
2. L'hémoglobine chez les espèces vivantes.....	5
3. La génétique des hémoglobines.....	5
3.1.La structure de l'hémoglobine.....	6
3.2.L'hème.....	7
3.3. Sous-unités d'hémoglobines.....	8
3.4.Biosynthèse de l'hème.....	9
4. Répartition des hémoglobines normales de l'homme.....	10
5. Fonction de l'hémoglobine.....	11
5.1.Transport de l'oxygène (oxygénation des tissus)	11
5.2.Transport de dioxyde du carbone (CO ₂).....	11
6. Les gènes de l'hémoglobine.....	11
6.1.La famille des gènes des chaînes α -globine.....	12
6.2.La famille des gènes des chaînes β -globine.....	13

Chapitre II : Les hémoglobinopathies

1. Généralités sur l'hémoglobinopathie.....	15
1.1. Types d'hémoglobinopathies.....	15

1.2. Les hémoglobinopathies qualitatives et quantitatives.....	15
2. L'hémoglobinoses S ou drépanocytose.....	15
2.1. Définition.....	15
2.2. Le syndrome drépanocytaire majeur est caractérisé par.....	16
2.3. Historique.....	16
2.3. Epidémiologie.....	16
2.5. Physiopathologie.....	17
2.6. Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire.....	18
2.6.1. Mécanismes de la polymérisation.....	18
2.6.2. Facteurs modulateurs de la polymérisation.....	20
2.6.2.1. Autres facteurs favorisant la polymérisation.....	20
2.6.3. Déformation du globule rouge drépanocytaire.....	21
2.7. Complications.....	22
2.8. Diagnostic biologique.....	23
2.8.1. Autres tests pour le diagnostic.....	23
2.9. Les caractéristiques cliniques.....	25
2.10. Traitement.....	25
2.10.1. Traitement visant la circulation et la microcirculation.....	26
3. Génétique de la drépanocytose.....	26
3.1. Mode de transmission.....	27
3.1.1. Transmission héréditaire.....	27
3.1.2. Les mutations de la drépanocytose.....	29
3.2. Détection de la drépanocytose par analyse génétique.....	30
3.2.1. Principe de la détection.....	30

3.2.1.1. Causes de la maladie.....	30
3.2.1.2. Principe de la détection.....	31
3.2.2. Analyse génétique.....	31
3.2.3. Le conseil génétique et le diagnostic prénatal.....	33
3.2.3.1. Diagnostic prénatal de routine.....	33
3.2.3.2. Consanguinité.....	33

Étude expérimentale

Chapitre III : patient et méthodes

1. Collecte des données.....	36
1.1 Source de collecte des données.....	36
2. Echantillon d'étude.....	36
3. Prélèvement sanguin.....	36
4. L'hémogramme.....	36
4.1 Réalisation pratique.....	36
4.2 Valeurs de l'hémogramme normal.....	37
5. L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	40
6. Discussion.....	41
CONCLUSION.....	43

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 découvrit 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 (**Giotet al., 2003**). La drépanocytose (du grec drepnos 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 (**Giotet al., 2006**).

Elle correspond à une forme homozygote SS mais aussi peut correspondre à une forme hétérozygote avec une forme de double hétérozygote composite si l'individu possède l'allèle Hb S et une autre hémoglobinopathie, comme SC ou S thalassémie et le trait drépanocytaire AS (**Dieye, 2000**). La pathogénie moléculaire de l'hémoglobine dans la drépanocytose est dominée par un défaut de structure de la globine β (β S). Dans l'hémoglobine S de la drépanocytose, il y a substitution de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β par la valine. Ce changement de position est dû à une mutation ponctuelle au niveau de gène β marqué par la transformation d'une base de triplet codant GAG en GTG (**Dieye, 2000**).

Ainsi, depuis sa découverte en 1910 par Herrick (**Neel, 1949**), la drépanocytose ne cesse de susciter un réel intérêt dans de nombreux domaines de recherche. C'est ainsi que :

- Les épidémiologistes y ont trouvé un modèle d'étude ayant abouti au polymorphisme ;
- Les cliniciens en ont cerné la variabilité symptomatique et évolutive et ont progressivement amélioré les prises en charge des patients, modifiant considérablement leur pronostic vital ;
- Les biologistes multiplient les découvertes, et des avancées fondamentales ont permis d'une part de mieux comprendre les phénomènes rhéologiques, cytologiques, histochimiques et moléculaires, d'autre part d'améliorer le diagnostic le rendant beaucoup plus fiable et précoce.

Ainsi, les progrès réalisés dans la prise en charge de la drépanocytose ont nettement amélioré son pronostic et ont permis un allongement de l'espérance de vie des patients. C'est ainsi que plus de 95% des patients atteignent l'âge adulte en France (**Montalembert *et al.*, 1993**) et presque la moitié en Afrique (**Montalembert *et al.*, 2006**).

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : L'hémoglobine

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 (Elleuch, 2004).

L'hémoglobine a une structure d'un poids moléculaire de 64500 Da faite de 4 sous-unités (S/U) identiques 2 à 2 qui se distinguent en S/U de type α et S/U de type non α , chaque S/U comporte :

- Une partie protéique : la globine qui correspond à une chaîne polypeptidique dont il existe 2 familles : famille α et famille non α ;
- Une partie non protéique : l'hème (ou groupement prosthétique), qui est une ferro-protoporphyrine de type IX dont le centre est occupé par un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) qui fixe l' O_2 (Wajcman, 2005).

2- L'hémoglobine chez les espèces vivantes

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, caractérisée par le repliement d'une chaîne polypeptidique, constituée de 6 à 8 hélices, autour d'une cavité hydrophobe contenant une molécule d'hème (Crossley et Orkin, 1993).

3- La génétique des hémoglobines

Pour le génome humain, deux loci α et non α sont responsables de la synthèse des chaînes de globine. Le locus α est situé sur le chromosome 16 tandis que le locus non α est localisé sur le bras court du chromosome 11 (Lubert *al.*, 1992). La drépanocytose est une maladie causée par une HbA anormale appelée HbS. L'anomalie moléculaire responsable de la formation de l'HbS est le remplacement sur la chaîne polypeptidique β de l'HbA, de l'Acide glutamique (hydrophile) en position $\beta 6$ par la valine (hydrophobe). Cette substitution d'une chaîne latérale apolaire à une chaîne polaire modifie la configuration spatiale de la molécule d'Hb et induit les propriétés physicochimiques spécifiques de l'HbS telles la diminution de la solubilité, la polymérisation de la forme désoxygénée de cette Hb. Ces propriétés anormales conduisent à la formation des précipités fibreux qui

déforment les globules rouges et leur donnent la forme de faucille ou de croissant. La destruction des hématies qui en résulte produit une anémie hémolytique chronique.

La substitution de l'acide glutamique (Glu) par la valine (Val) est provoquée par une mutation portant sur un gène codant pour la chaîne β de l'Hb situé sur le chromosome 11 : Il y a remplacement du 2^{ème} nucléotide du codon de Glu (GAG) qui est l'adénine par la thymine, transformant ce dernier en (GTG) réalisant ainsi la mutation : (GAG \rightarrow GTG) qui détermine le gène de la drépanocytose β S (**Lubert et al., 1992**). Qui est une maladie génétique (héréditaire) transmise sur le mode autosomique co dominant ou récessif (**Marc et al., 1993**). Les individus homozygotes pour le gène β S sont désignés SS. Ils sont : ($\alpha_2\beta S_2$). Les hétérozygotes sont AS ($\alpha_2\beta A\beta S$). La maladie drépanocytaire n'apparaît que lorsqu'un individu est homozygote pour le gène drépanocytaire. L'état hétérozygote appelé encore trait drépanocytaire est presque cliniquement muet (**Lubert et al., 1992**).

3-1- La structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est un tétramère possède une structure quaternaire caractéristique de nombreuses protéines à sous-unités globulaires. La plupart de ses résidus d'acides aminés sont engagés dans des hélices α reliées entre elles par des segments non hélicoïdaux. Les sections hélicoïdales sont stabilisées par des liaisons hydrogène qui confèrent à la protéine sa structure tridimensionnelle caractéristique, appelée repliement globine car on le retrouve également dans d'autres globines à groupe prosthétique hémique telles que la myoglobine. Ce repliement caractéristique présente une cavité dans laquelle est étroitement insérée une molécule d'hème constituant le groupe prosthétique de la protéine. L'hémoglobine contient donc une molécule d'hème par sous-unité. Chez l'homme adulte, le type d'hémoglobine le plus courant est l'hémoglobine A, constitué e de deux sous-unités α et deux sous-unités β , formées chacune de 141 et 146 résidus d'acides aminés respectivement. Cette structure est symbolisée par $\alpha_2\beta_2$. Chacune a une masse moléculaire d'environ 16 k Da, soit 64 k Da ($64\,458\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) pour la protéine complète. Chez l'enfant, l'hémoglobine principale est dite hémoglobine F (fœtale), de formule $\alpha_2\gamma_2$, les chaînes γ étant progressivement remplacée par des chaînes β au cours de la croissance (**Figure 1**) (**Baudin, 2016**).

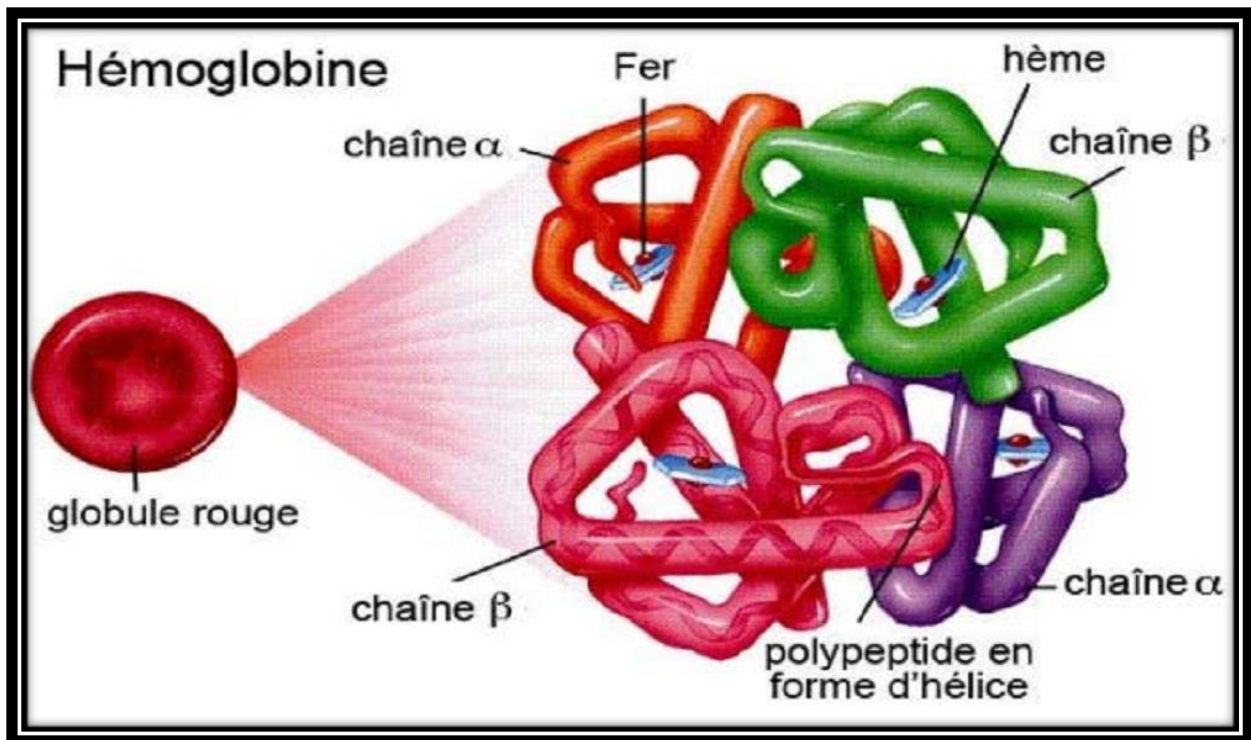


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine (El kamahet *al.*, 2015).

3-2- L'hème :

C'est une molécule associant un atome de fer à l'état ferreux et une protoporphyrine. La protoporphyrine est un anneau tétra pyrrolique comportant des radicaux fixés de manière asymétrique : quatre radicaux méthyles ($-\text{CH}_3$) en positions 1,3, 5, 8 ; deux radicaux propanoïques ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$) en 6 et 7 (**Figure 3**). Le fer est relié par quatre valences à l'azote des noyaux pyrroles. La synthèse de l'hème est réalisée à partir de la glycine et de l'acide succinique. La combinaison d'une molécule de glycine et d'une molécule d'acide succinique aboutit à la formation d'une molécule d'acide delta -amino - lévulinique (Ala) sous l'action d'une enzyme, la ALA synthétase, en présence de vitamine B6. La condensation de deux molécules cyclique pentagonale, le porphobilinogène. Quatre molécules de porphobilinogène s'unissent pour constituer l'anneau de porphyrine sur lequel l'atome de fer sera fixé sous l'action d'une enzyme, l'hème - synthétase (**Figure 2**) (Menguel, 2012) ; (Libbey, 2007).

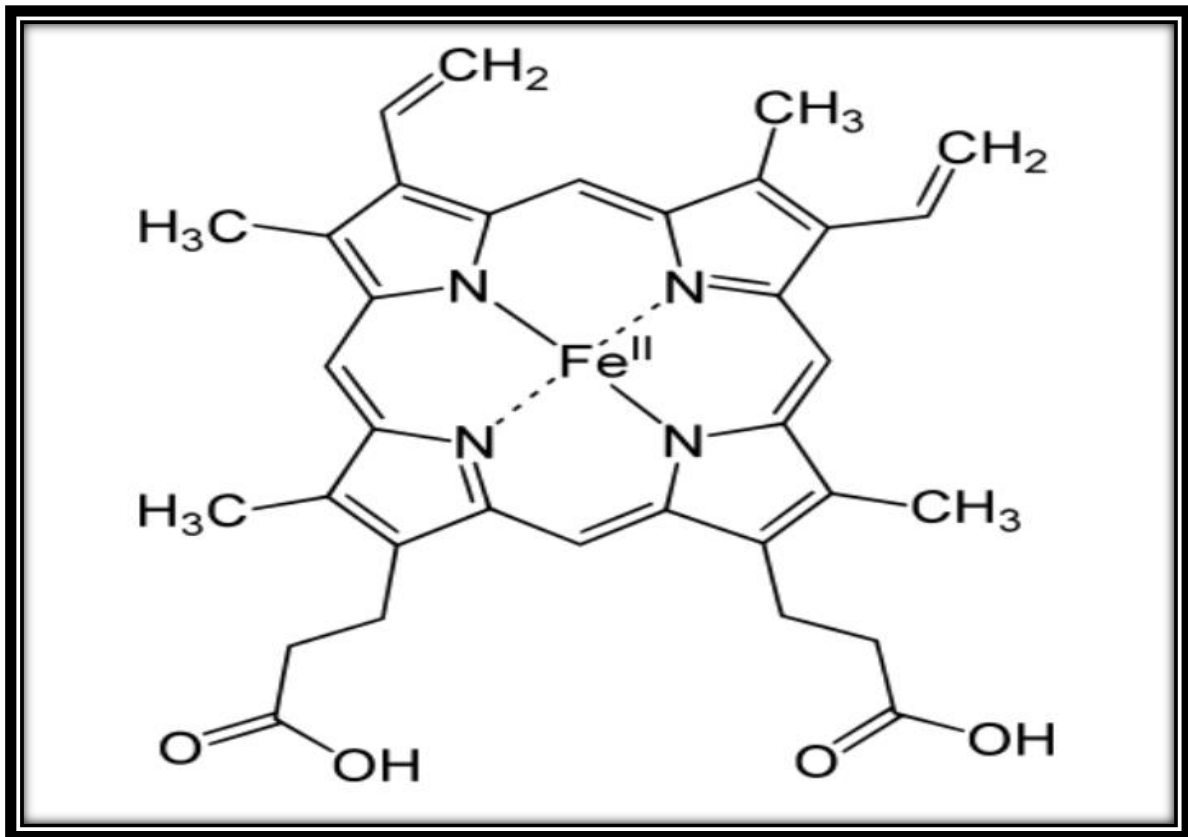


Figure 2 : Structure moléculaire de l'hème (Menguel, 2012).

3-3- 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 à 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 (2ζ 2ε), Portland (2ζ 2γ) ou Gower 2 (2α 2ε) ;
- 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 (2α 2β). L'hémoglobine A2 (2α 2δ) ne dépasse pas 3% (figure 3)(Raisonnier, 2002).

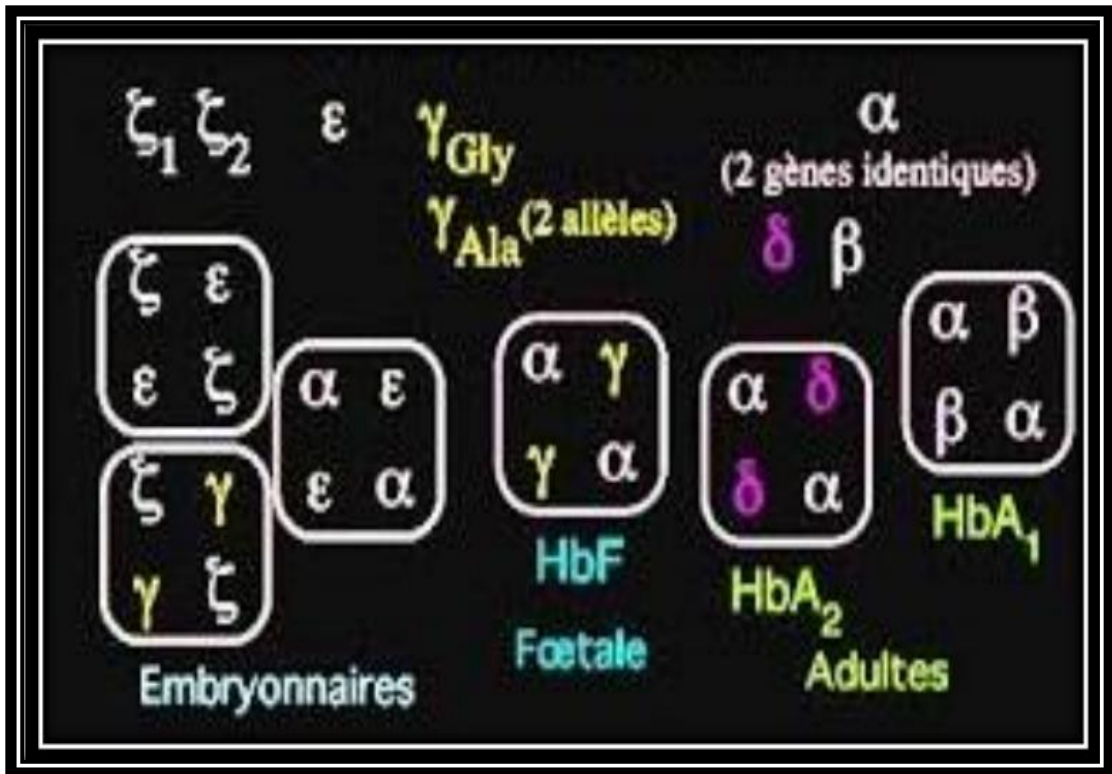


Figure 3 : les Sous-unités d'hémoglobines (Raisonnier, 2002).

3-4- Biosynthèse de l'hème

La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine. L'hème ne vient que secondairement s'accrocher aux chaînes néo-synthétisées pour réaliser la sous-unité d'Hb.

L'hème est fabriqué dans les mêmes cellules que la globine, certaines étapes de sa synthèse sont localisées dans les mitochondries, d'autres dans le cytosol. La première réaction qui conduit à la formation d'acide δ -amino-lévulinique (ALA), se déroule à l'intérieur de la mitochondrie. Les réactions conduisant au porphobilinogène, à l'uroporphyrinogène et au coproporphyrinogène s'effectuent dans le cytosol. Les réactions suivantes sont à nouveau intramitochondriales, elles conduisent au protoporphyrinogène, à la protoporphyrine et, finalement après incorporation d'un atome de fer, à l'hème.

Le fer représente 0,34 % de la masse de l'hémoglobine, c'est au total 3 grammes de fer, soit 75 % de l'ensemble du capital martial de l'organisme qui est ainsi stockés dans l'hémoglobine circulante.

La régulation de la synthèse est assurée par le produit final : l'hème libre exerce une rétro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine (**Deisseroth et al., 1978**) (**Annaix et Thuillier, 2000**).

4- Répartition des hémoglobines normales de l'homme

Différentes hémoglobines (Hb) se trouvent successivement mises en évidence au cours du développement humain. Pendant la période embryonnaire, différents types de chaînes vont être synthétisés (**figure 3**), ζ, ϵ , puis, progressivement, α et γ (**Tchernia, 1989**; **Rosa et al., 1993**).

Dès le 37^e jour de la vie fœtale, apparaît l'hémoglobine fœtale, Hb F ou $2\alpha 2\gamma$, formée de l'association de deux chaînes α et de deux chaînes γ . L'Hb F, dont environ 15 % est sous forme acétylée, reste l'hémoglobine majoritaire tout au long de la vie fœtale jusqu'à la naissance. Le remplacement des chaînes γ par des chaînes β se fait progressivement jusqu'à l'âge d'un an chez le sujet normal, pour donner l'hémoglobine adulte, $2\alpha 2\beta$ (Hb A).

Ainsi, à 30 semaines de vie fœtale, seulement 10 % de l'hémoglobine est de l'Hb A, contre environ 25 % à la naissance pour un bébé né à terme, et 75 % vers l'âge de trois mois après l'âge d'un an, l'hémoglobine est constituée d'environ 97 % d' Hb A et de 2 à 3 % d'Hb A₂ ($2\alpha 2\delta$) (**figure 4**) (**Tchernia, 1989** ; **Forestier et al., 1991**).

Le taux d'Hb F est souvent inférieur à 1 % vers l'âge d'un an, mais il peut décroître plus tardivement.

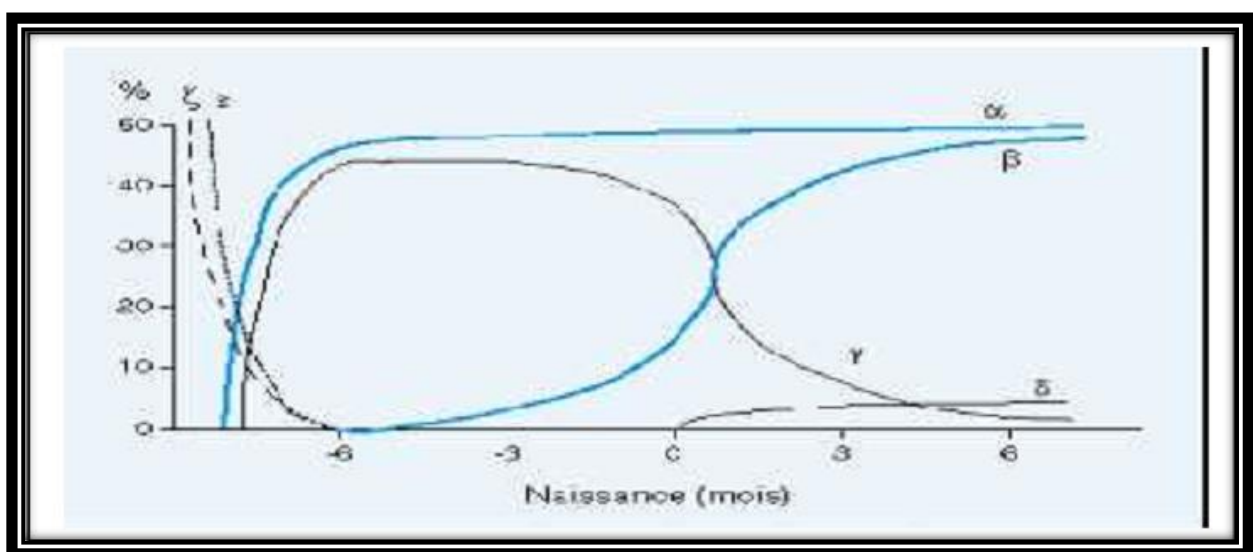


Figure 04 : Biosynthèse des chaînes de globine au cours de la vie fœtale et jusqu'à l'âge de 6 mois (**Rosa et al., 1993**).

5- Fonction de l'hémoglobine

5-1-Transport de l'oxygène (oxygénation des tissus)

L'Hb assure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer, chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'oxygène et constitue l'oxyhémoglobine et 1 g d'hémoglobine peut transporter au maximum 1,34 ml d'oxygène lorsque la saturation est totale, soit environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de sang (Gulbis, 2004).

5-2-Transport de dioxyde du carbone (CO₂)

En plus du transport d'O₂ des poumons aux tissus, l'Hb peut aussi se combiner aux substances suivantes :

- Dioxyde de carbone. L'Hb facilite le transport du CO₂ par le sang des tissus vers les poumons ;
- Ions hydrogène (H⁺) qui sont la composante acide de l'acide carbonique ionisé généré dans les tissus par hydratation du CO₂. L'Hb tamponne cet acide de sorte qu'il affecte peu le pH du sang ;
- Le monoxyde de carbone (CO). Ce gaz n'est pas normalement présent dans le sang. Quand il est inhalé il occupe de façon préférentielle les sites accepteurs de l'O₂ de l'Hb qui devient impropre au transport d'O₂. Il est responsable de l'intoxication au monoxyde de carbone (Sherwood, 2006).

6- Les gènes de l'hémoglobine

Des études génétiques ont montré que les mutants de la chaîne α ségrégaient de façon indépendante de ceux des chaînes β ou δ , ce qui indiquait une localisation de ces gènes sur des chromosomes différents. Par ailleurs, quelques hémoglobines anormales (ex: Hb. Lèpre), provenant de gènes de fusion (ex: $\delta\beta$) ont apporté de précieux renseignements sur l'organisation séquentielle des gènes de globine sur le chromosome. La localisation chromosomique de ces gènes a ultérieurement été déterminée de façon précise par les techniques de fusion cellulaire et d'hybridation. Les gènes de la famille α sont situés sur le chromosome 16 dans la région distale entre 16 p 12 et 16 p 13 et ceux de la famille β sur le chromosome 11 dans la région 11 p 125 p 128.

On connaît aujourd'hui la cartographie détaillée de ces deux groupes de gènes. La famille α comporte trois gènes fonctionnels (ζ , $\alpha 2$ et $\alpha 1$) et la famille β cinq (ϵ , G γ , A γ , β et δ). De plus, il existe des séquences assez similaires à celles des gènes mais ne

codant pour aucune chaîne polypeptidique et de fait appelées pseudo-gènes ($\Psi \zeta$, $\Psi\alpha_1$, $\Psi\alpha_2$ et $\Psi\beta$) en 3' de la famille des gènes α , il existe un gène θ qui pourrait être actif dans les tissus érythroïdes primitifs de l'embryon.

Un promoteur est situé en 5' de la région transcrite du gène. Cette zone, impliquée dans la fixation de l'ARN polymérase, comporte la séquence ATA qui se situe à une trentaine de nucléotides du site codant pour la coiffe, la séquence "CCAAT...", localisée entre les nucléotides -70 à -80, et une séquence plus variable, "CACC...", située entre les nucléotides -80 et -100. Le gène γ possède entre les séquences -170 et -190 une région de séquence GATA fixant des facteurs de régulation érythroïde spécifiques.

Il existe également des séquences activatrices (enhancers) et inhibitrices (silencers) régulant le niveau d'expression des gènes au cours de l'évolution. La séquence AATAA, en 3' serait le signal de terminaison pour la polymérase ou un site de reconnaissance pour la poly-adénylation. Des séquences de spécificité tissulaire, appelées LCR (Locus Control Region) sont situées en 5' à distance du complexe β et α . Elles permettent une expression efficace et coordonnée des gènes qu'elles contrôlent (Frenette *et al.*, 2007).

6-1- La famille des gènes des chaînes α -globine

Cette famille est localisée sur la partie distale du bras court du chromosome 16 où elle occupe environ 30 kb (Libbey, 2014). La famille α comporte 3 gènes fonctionnels : le gène ζ code pour la chaîne embryonnaire ζ , et précède les deux gènes des chaînes α : α_1 et α_2 (figure 5) (Kaplan et Delpech, 2007).

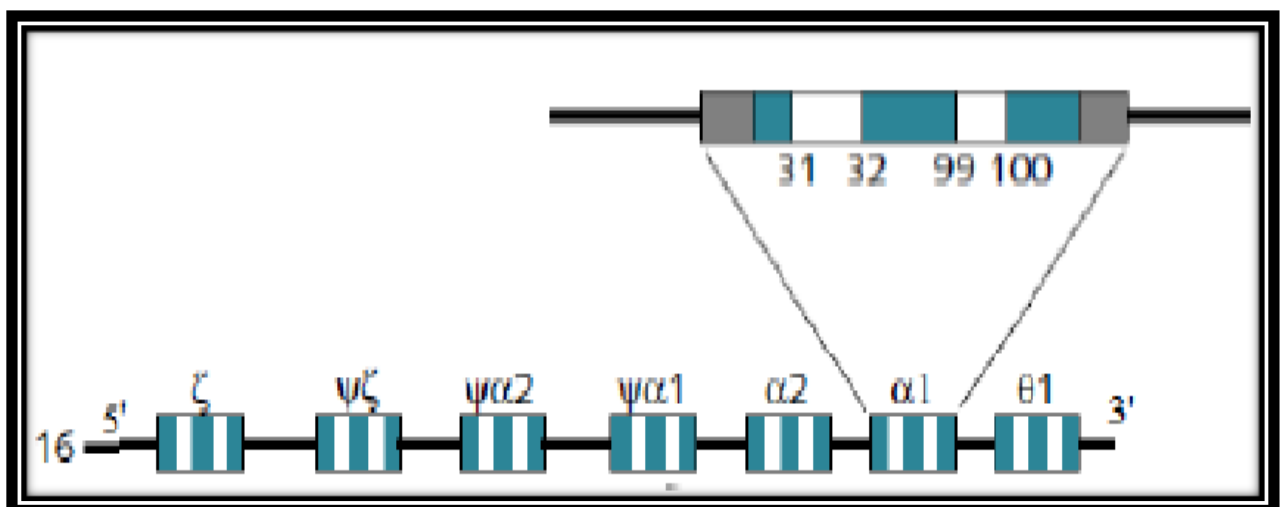


Figure 5 : Organisation des gènes des chaînes α -globine (Djeddi et Benameur 2017).

6-2- La famille des gènes des chaînes β -globine

La famille β des globines s'étend, elle, sur environ 50 kb à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (Libbey, 2014). La famille β compte 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire ϵ , qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ ($G\gamma$ et $A\gamma$), puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β (figure 6) (Kaplan et Delpech, 2007).

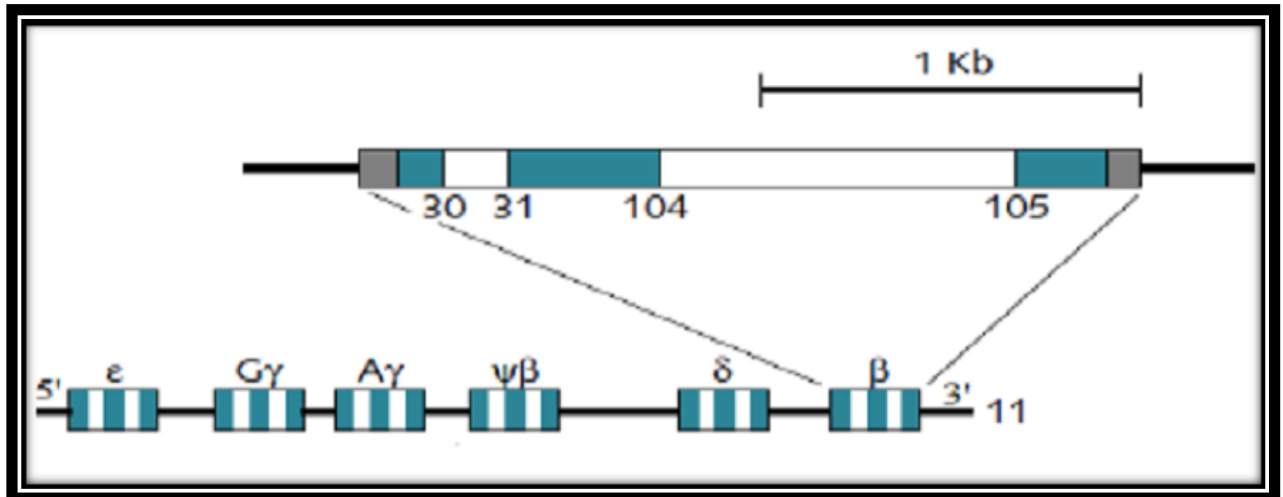


Figure 6 : Organisation des gènes des chaînes β -globine

(Djeddi et Benameur 2017).

Chapitre II : Les hémoglobinopathies

1. Généralités sur l'hémoglobinopathie

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

1.1. 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. (**Vinatier, 2010**).

1.2. Les hémoglobinopathies qualitatives et quantitatives

Il existe dans certains cas une association d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'hémoglobine. Les hémoglobinopathies, qui étaient jusqu'à présent assez bien localisées dans certaines régions du monde, sont maintenant beaucoup plus dispersées du fait des migrations de populations (**Lubin et al., 1991**).

2. L'hémoglobinoses S ou drépanocytose

2.1. Définition

La drépanocytose (anémie falciforme) est due à une mutation à transmission héréditaire autosomale récessive : l'acide glutamique est remplacé par la valine sur la chaîne β , caractérisée par la présence d'HbS et par des anomalies morphologiques des GR, l'HbS désoxygéné précipite sous forme de filaments, entraînant la falciformation irréversible si la privation d'oxygène dure longtemps. Les GR sont détruits dans le système réticulo-endothélial, avec hyperhémolyse.

Forme homozygote : HbS seule.

Forme hétérozygote : HbA1 + HbS (<40%), asymptomatique sauf très grande hypoxie.

Signes cliniques de la drépanocytose homozygote (S/S) : Signes d'une anémie hémolytique chronique (Hb : 6-10 g/dL), manifestations neurologiques, pulmonaires, cardiaque, rénale ect..... (**Nicolas, 2017**), (**Michel et al., 2008**).

2.2. Le syndrome drépanocytaire majeur est caractérisé par :

- Une anémie hémolytique chronique ;
- Des crises douloureuses vaso-occlusives (CVO) ;
- Une susceptibilité accrue aux infections ;
- Des atteintes chroniques multiviscérales ;
- Drépanocytose (anémie falciforme) (**Bachir, 2000**).

2.3. Historique

C'est en 1910 que la maladie fut découverte chez un étudiant Jamaïcain Herrick, par la présence d'hématies déformées en faucilles. Cette caractéristique (drépanos = faucille en grecque) donnera à la maladie le nom d'anémie à cellule falciforme (**Girotet al., 2003**).

En 1917 Emmel démontra qu'en situation d'hypoxie les hématies du sujet drépanocytaire se transforment en faucille. Plus tard il a été démontré que la falciformation n'apparaissait que lorsque la pression partielle en oxygène était inférieure à 45mm Hg dans le sang. La drépanocytose fut décrite pour la première fois en Afrique au Cameroun en 1943.

La différence du tracé électrophorétique entre l'hémoglobine drépanocytaire(S) et l'hémoglobine A de l'adulte normal fut mise en évidence en 1949. En 1957 Ingram identifia la mutation génétique de l'hémoglobine drépanocytaire. Le dépistage néonatal a été rendu possible à partir de 1980.

Le diagnostic prénatal de la drépanocytose à partir de la PCR (Polymérase Chain Réaction) fut possible au début des années 1990, de même que les premiers essais de thérapie génique (**Credos, 2005**).

2.4. Epidémiologie

Près de 120 millions de personnes dans le monde seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire. En France métropolitaine, les sujets atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur seraient 6000 à 7000, avec 250 nouveaux cas diagnostiqués chaque année surtout en région parisienne (**Josiane et Henri, 2016**).

La présence élevée de cette maladie en Afrique semble être un cas de polymorphisme génétique équilibré entraîné par une sélection naturelle. En effet, les personnes porteuses saines hétérozygotes (AS) ou atteintes de la drépanocytose homozygote (SS) sont protégées des affections neurologiques de plasmodium

(**Homawoeket al., 2003**). Selon les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de porteurs d'anomalies de l'hémoglobine devrait au cours des prochaines décennies se stabiliser à environ 8 % de la population mondiale (**Josiane et Henri, 2016**). Également dans d'autres régions du bord de la méditerranée, notamment en Italie surtout en Sicile, en Grèce et en Anatolie. Au cours des générations, les individus porteurs sains de l'allèle S se sont donc mieux reproduits que les autres, ce qui a provoqué l'augmentation de la fréquence de cet allèle (**Catonné et al., 2004**).

La fréquence du trait drépanocytaire augmente de l'Ouest à l'Est, du Nord au Sud de l'Afrique. On appelle "ceinture sicklémique" une zone qui s'étend entre la 15^{ème} parallèle latitude Nord et la 20^{ème} parallèle latitude Sud, et c'est dans cette zone que les populations noires sont les plus atteintes (**Beyeme et Chiabi, 2004 ; OMS, 2006**).

Au Mali la prévalence moyenne de la drépanocytose est estimée à 12% avec une variation de 0 à 30% entre les régions et les ethnies (**Gentilini et al., 1967 ; Baby, 1992 ; Haidara, 1978**). Les enquêtes conduites par les équipes de l'INRSP dans le district de Bamako et dans la commune de Ségou et publiées en 2010 et 2011, montrent l'existence du gène drépanocytaire dans 25% des ménages avec des distributions ethniques particulières qui autorisent à évoquer le rôle de l'endogamie poussée qui caractérise certaines ethnies. Elle est estimée à 12% dans le district de Bamako et de 12,7% dans la commune de Ségou (**Thiéroet al., 2010 ; 2011**).

Les sarakollés constituent la grande majorité de la population dans la région de kayes et beaucoup d'études ont montré que plus de 14% de cette population est sujette à la drépanocytose (**Maïga, 1979 ; Gentilini et Pannetier, 1969 ; Abhyankaret al., 1991**). C'est une maladie connue et bien documentée sur le plan scientifique et sa prise en charge est de mieux en mieux codifiée de nos jours, ce qui contribue à l'amélioration de la qualité de la vie (**figure 7**) (**Sanghoet al., 2009**).

2.5. Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, due à une mutation sur le gène de la β -globine. Cette mutation modifie la structure de l'hémoglobine et ainsi sa fonction. La cascade des conséquences physiopathologiques est initiée par la propriété qu'ont les molécules d'hémoglobine drépanocytaire S (HbS) de polymériser quand elles sont placées dans un milieu désoxygéné. Ainsi se créent des fibres qui déforment les globules rouges et diminuent leur plasticité, entraînant une hémolyse et donc une anémie. Par

ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso-occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes cibles (**Figure 8**) (*Schmuggeaet al., 2008*).

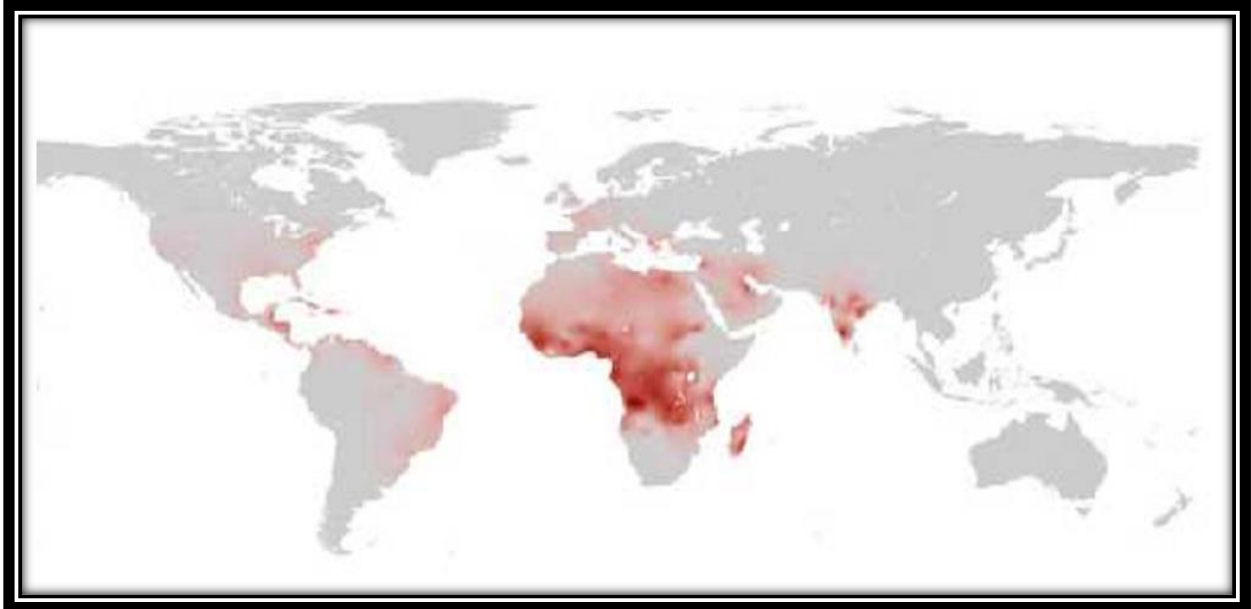


Figure07:Répartition mondiale de la drépanocytose

(*Frédéricet al.,2016*).

2.6. Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire

2.6.1. Mécanismes de la polymérisation

Les 270 millions de molécules d'Hb contenues dans chaque globule rouge sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de se polymériser. Cette solubilité est modifiée par un ensemble d'interactions hydrophobes lors de la substitution Glu par Val en position 6 de la chaîne β . Le remplacement de l'acide glutamique, un acide aminé neutre par un acide aminé apolaire hydrophobe la valine, modifie considérablement le rapport aussi bien entre les sous-unités de l'Hb qu'entre deux molécules d'Hb voisines. Cette substitution suffit donc pour rompre l'équilibre et amorcer une cristallisation en milieu désoxygéné.

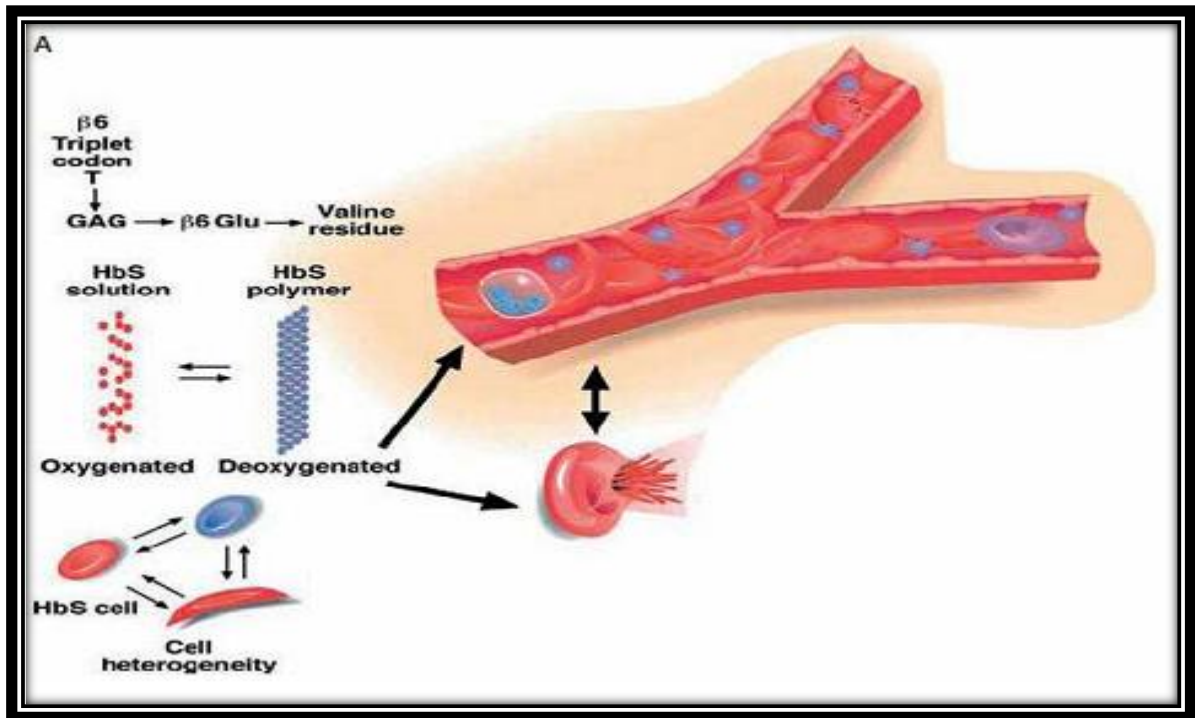


Figure 8 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire(Schmuggeaet *al.*, 2008).

En effet l'acide glutamique $\beta 6$, acide aminé de surface en situation de répulsion orthostatique avec l'acide glutamique $\beta 7$ voisin, participe au caractère de protéine globulaire hydrophile de l'Hb. La valine $\beta 6$ qui vient le remplacer dans l'Hb anormale S, à l'état désoxygéné, a la structure et l'orientation spatiale pour entrer en congruence avec logette hydrophobe dans la région de la phénylalanine $\beta 85$ d'un autre tétramère (S ou non) Les 270 millions de molécules d'Hb contenues dans chaque GR sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de se polymériser. Cette solubilité est modifiée par un ensemble d'interactions hydrophobes lors de la substitution Glu par Val en position 6 de la chaîne β . Le remplacement de l'acide glutamique, un acide aminé neutre par un acide aminé apolaire hydrophobe la valine, modifie considérablement le rapport aussi bien entre les sous-unités de l'Hb qu'entre deux molécules d'Hb voisines. Cette substitution suffit donc pour rompre l'équilibre et amorcer une cristallisation en milieu désoxygéné. (Terkia, 2008).

On observe alors une gélification du contenu cellulaire : des cristaux allongés en forme d'aiguille longue de 1 à 15 microns se forment, ce sont des tactoïdes(Figure 9) (Jules et Kpale, 1995).

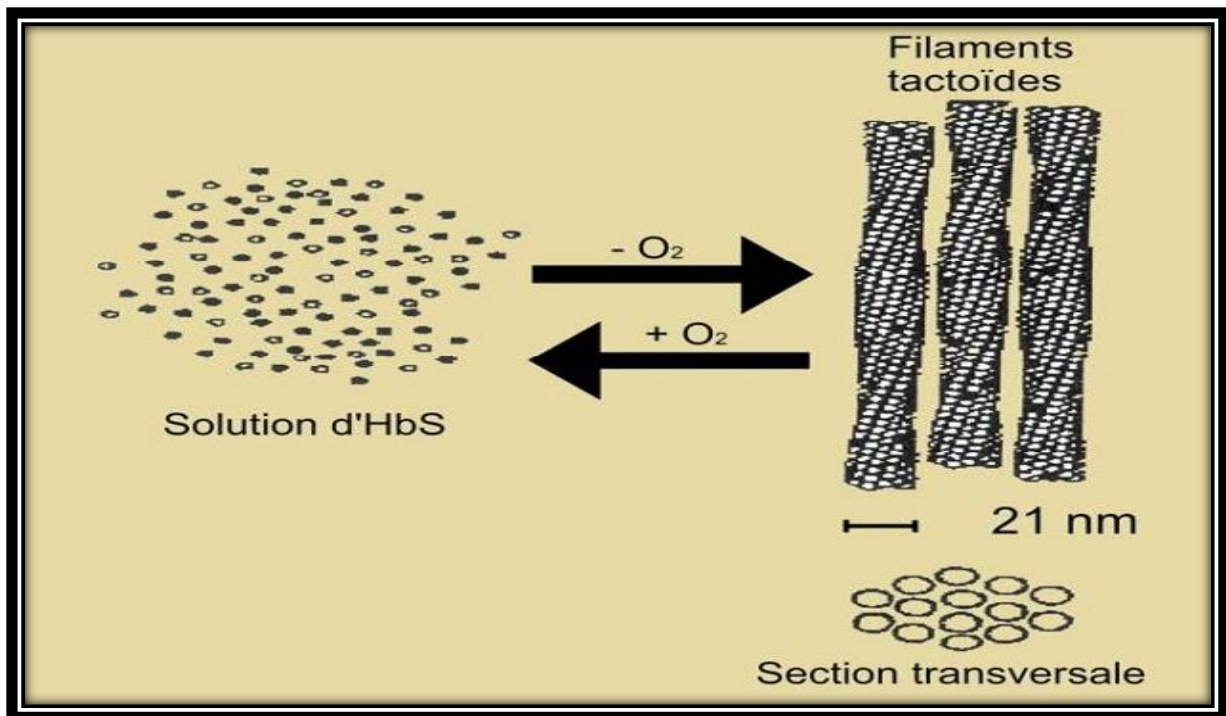


Figure 9 : Formation réversible de filaments tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation (Jules et Kpale, 1995).

2.6.2. Facteurs modulateurs de la polymérisation

La formation de polymères d'HbS à l'intérieur des érythrocytes a de nombreuses conséquences :

- Réduction de la déformabilité globulaire ;
- 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 du GR induisant sa déshydratation (Terkia, 2008).

2.6.2.1. Autres facteurs favorisant lapolymérisation

Certains facteurs physico-chimiques favorisent la polymérisation, on peut citer :

➤ La concentration en HbS :

La concentration minimale de gélification est de 24g/dl à 20°C et 17 g/dl à 37°C. La déshydratation cellulaire à l'origine de l'augmentation de la CCMH

(concentration corpusculaire moyenne en Hb) est donc un facteur favorisant (**Terkia, 2008**).

➤ **L'augmentation de la température :**

La polymérisation est thermo-dépendante. Ceci s'explique par le fait que le type de liaison impliquée dans la polymérisation est majoritairement d'interactions hydrophobes dont la stabilité augmente parallèlement avec la température (**Terkia, 2008**).

➤ **Un taux élevé en 2-3 diphosphoglycérate**

Il s'oppose à l'oxygénation de l'HbS en diminuant son affinité pour l'oxygène d'où stabilisation des HbS désoxygénées et accélération de la gélification (**Terkia, 2008**).

➤ **La diminution de pH ou acidose :**

L'effet du pH sur la polymérisation d'HbS s'exerce au travers de son effet sur la solubilité. Les premières expérimentations ont montré que, dans les conditions physiologiques ou proches pH (6,9-7,2), la dépendance de la solubilité vis-à-vis du pH est quasi-linéaire. En ce qui concerne les pH (6,0-6,8), la solubilité de HbS ne dépend du pH. Par contre aux pH supérieurs à 7,3 une nette augmentation de la solubilité, est observée (**Terkia, 2008**).

2.6.3. Déformation du globule rouge drépanocytaire

Dans le globule rouge, l'hémoglobine est à une concentration voisine de 33 g/dl, ce qui correspond à la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). La polymérisation des molécules d'hémoglobine S dans leur configuration désoxygénée provoque la formation intracellulaire de longues fibres allongées. La formation de ces fibres entraîne une modification de forme du globule rouge qui acquiert un aspect en «faucille» : le drépanocyte (**Figure 10**). Les cellules falciformées sont hétérogènes, tant en ce qui concerne leur aspect morphologique que leur densité. Le pourcentage des cellules denses ($d > 1,120$) est faible, voire nul chez le sujet normal, il est plus élevé chez le sujet drépanocytaire. Les drépanocytes font partie des cellules les plus denses dont la concentration en hémoglobine peut être supérieure à 40 g/dl. Le phénomène de falciformation est réversible pendant plusieurs cycles jusqu'à la fixation définitive de la cellule sous la forme d'un drépanocyte irréversible.

Les principales anomalies rhéologiques caractérisant la drépanocytose sont une augmentation constante de la viscosité du sang et une diminution de la déformabilité cellulaire. Ces deux phénomènes sont très dépendants de l'hématocrite, d'autant plus nets que celui-ci est élevé. L'hématocrite bas (20-25 %) observé chez les patients drépanocytaires homozygotes atténue l'effet de ces anomalies. Il existe une corrélation positive entre la fréquence des crises douloureuses et la déformabilité des GR (Lionnet,2009).

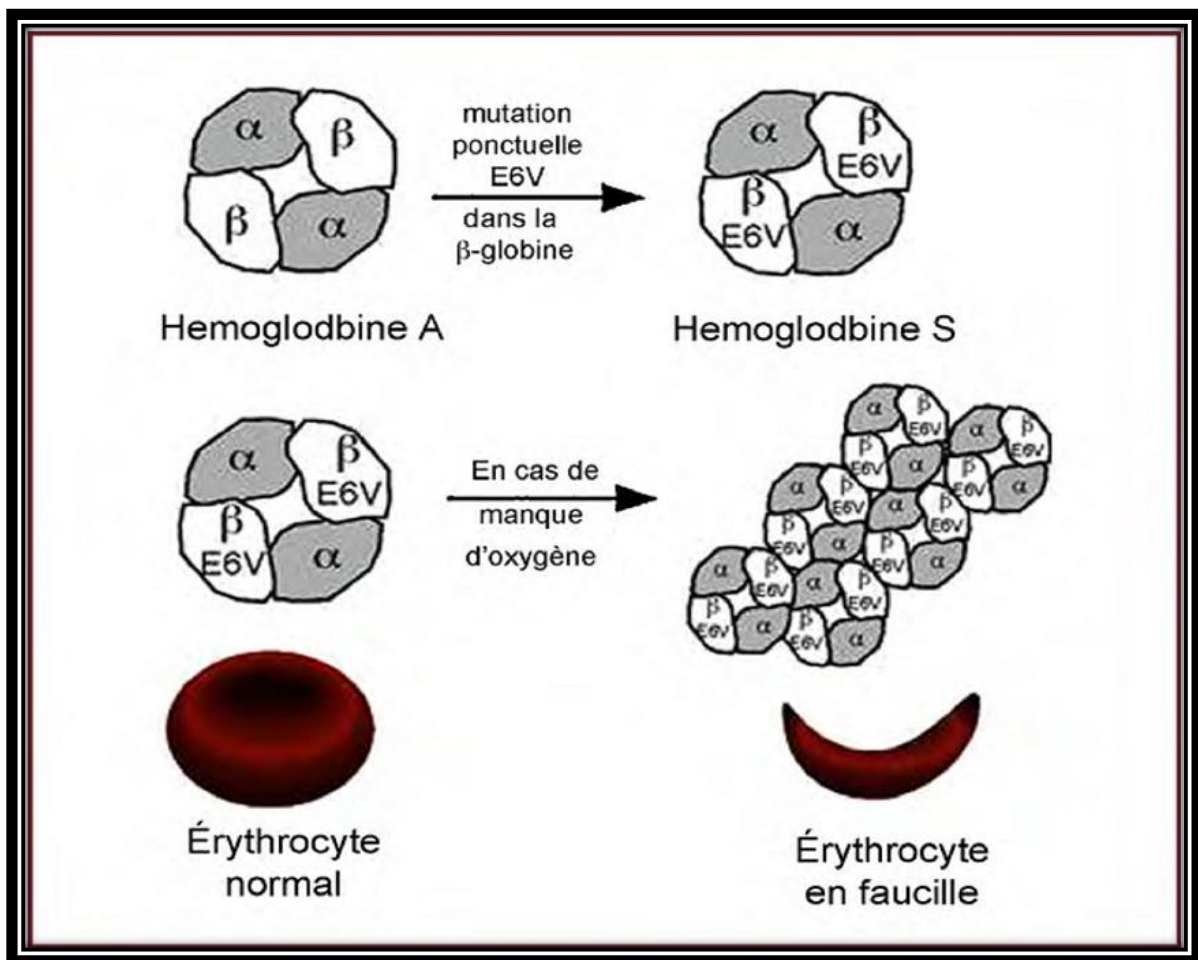


Figure 10 : Mécanisme de la falciformation des hématies (Bettina, 2010).

2.7. Complications

Les complications de cette pathologie sont nombreuses et peuvent toucher presque tous les organes (Brousse *et al.*, 2014 ; Pielet Rees, 2017). Les complications peuvent être aiguës, tels un syndrome thoracique aigu (STA), un accident vasculaire cérébral, un

priapisme ou bien chroniques, tels une hypertension artérielle pulmonaire, une nécrose osseuse avasculaire, une néphropathie chronique, un problème cardiaque, etc (Yawnet *al.*, 2014 ; Habibiet *al.*, 2015 ; Matthie et Jenerette, 2015).

Le STA et l'hypertension pulmonaire sont les plus fréquentes, elles provoquent le taux de mortalité le plus élevé dans cette population (Matthie et Jenerette, 2015).

2.8. 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 électrophorèse de l'hémoglobine sont des éléments essentiels pour le diagnostic (Tableau 1) (François, 2000).

2.8.1. 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 ;

Tableau 1 : 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	
Réticulocytesx103	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(±),	
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.

- **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 (β S). 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**).

2.9. Les caractéristiques cliniques

Tous les désordres de falciformation sont associés avec des caractéristiques cliniques similaires (**Mehta et Hoffbrand, 2003**) :

- Anémie hémolytique : qui se traduit par une fatigue. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut avoir des difficultés à respirer (essoufflement) et une tachycardie. Parfois, les seuls signes visibles sont la pâleur, l'ictère, l'augmentation de la fatigue, les calculs biliaires, et une mauvaise croissance ;
- Crises aplasiques consécutives à une infection par le parvovirus B19, ou à un manque en vitamine B9 (acide folique) ;
- Crise de séquestration viscérale provoquée par la déformation falciforme avec formation d'un pool d'érythrocytes dans le foie, la rate ou les poumons ;
- Les crises douloureuses ou crises vaso-occlusives : qui sont dues à la « mauvaise » irrigation en sang de certains organes, se manifestent par des douleurs vives et brutales dans certaines parties du corps et peuvent, à la longue, entraîner la destruction de certains organes ou parties d'organes ;
- Sensibilité accrue aux infections. La fonction splénique est réduite parce que l'infarcissement entraîne une auto-splénectomie dans les cas graves chez l'enfant ;
- Les autres caractéristiques cliniques incluent les lithiases vésiculaires pigmentaires avec cholécystite, des ulcères de jambe chroniques, une nécrose vasculaire des têtes fémorales et humérales ou d'autres os, une cardiomyopathie, une rétinopathie proliférative et une nécrose papillaire rénale.

2.10. Traitement

Les traitements médicaux existants contre la drépanocytose, afin de diminuer les CVO essentiellement et les autres complications, sont l'hydroxyurée, les transfusions, les échanges transfusionnels et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (**Habibiet al., 2015 ; Piolet Rees, 2017 ; Wareet al., 2017**). En raison de la morbi-mortalité des allogreffes, la thérapie ciblée se développe pour cette pathologie, plus exactement grâce au vecteur viral d'un gène normal de type bêta (**Bender, 2003 ; Goodman et Malik, 2016 ;**

Woungly, 2012). Il existe d'autres molécules encore à l'étude telles que la glutamine, l'arginine, le regadenoson, l'induction de l'hémoglobine fœtale, etc(**Bender, 2003**). Les traitements pharmacologiques sont les plus fréquemment appliqués:

- **Induction d'HbF**: hémoglobine non polymérisante(**Steinberg, 2006, Mellouli and Bejaoui 2008**) ;
- **Modulation de la densité des érythrocytes** et inhibition de la déshydratation (**Lew and Bookchin, 2005**).

Inhibition du cotransport K⁺- Cl⁻ (magnésium oral ; (De Franceschi *et al.*, 1997)), et /ou du canal Gardos(**Mueller and Brugnara, 2001**).

Inhibition de la perméabilité anionique ; Inhibition des flux induits par la désoxygénation (**Steinberg, 2006**).

2.10.1. Traitement visant la circulation et la microcirculation

- Anti-adhésion cellulaires (**Telen, 2007**) ;
- Thérapie(s) antioxydant et/ou anti-inflammatoire (**Redding- Lallinger and Knoll, 2006**) ;
- NO_o et donneurs de NO_o (**Steinberg, 2006**).

3. Génétique de la drépanocytose

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 11**)(**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 12**). 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**).

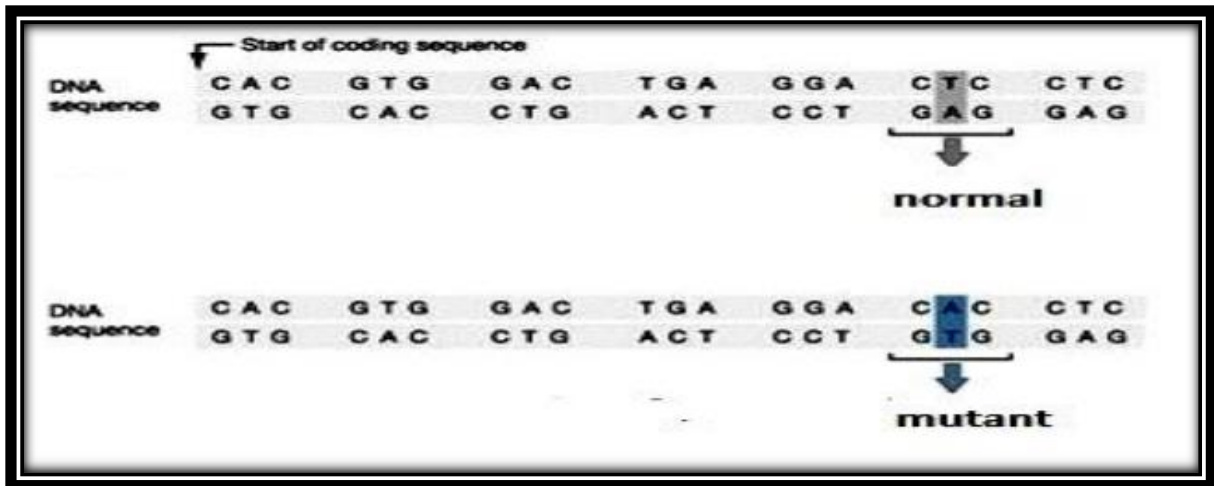


Figure11 : La drépanocytose au niveau du génotype (Faure *et al.*, 2011)

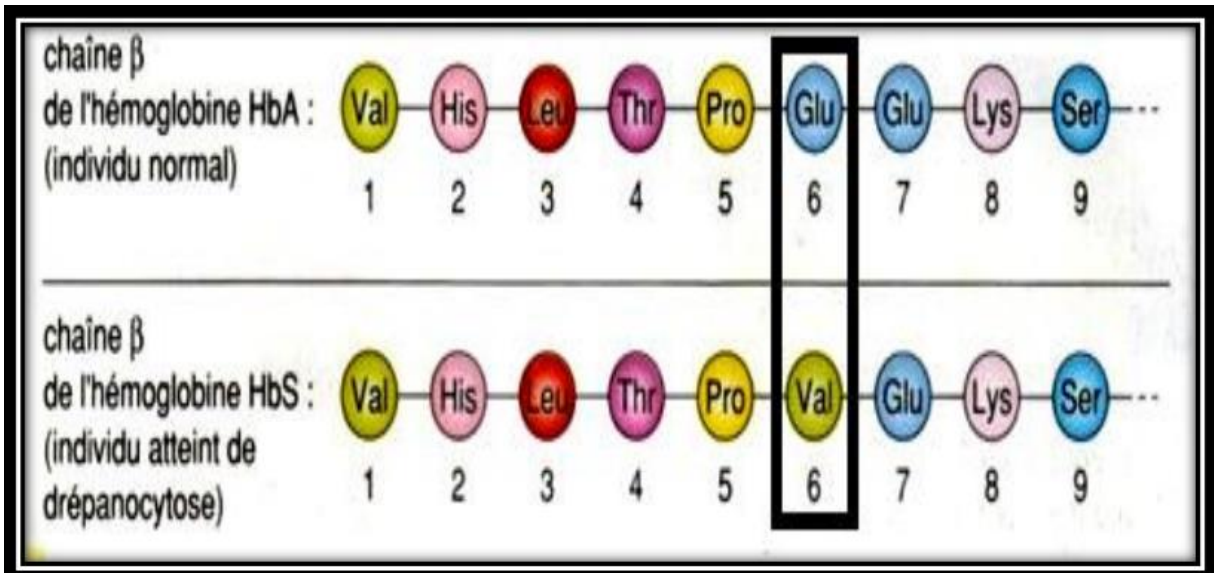


Figure12 : La drépanocytose au phénotype moléculaire (Faure *et al.*, 2011).

3.1. Mode de transmission

3.1.1. Transmission héréditaire

Elle se transmet selon le mode autosomique récessif. Les parents d'un enfant atteint sont obligatoirement porteurs ou hétérozygotes portant une seule copie du gène muté. Les sujets hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes sont dits SS. Seuls les homozygotes sont considérés comme malades. Dans un couple de sujets hétérozygotes (AS), à chaque grossesse, la probabilité de naissance d'un enfant homozygote SS et malade est de 1/4, celle d'un enfant homozygote AA normal ou sain est également de 1/4. Les hétérozygotes AS et sains apparaissent avec la fréquence de 1/2. Ce mode de transmission est schématisé dans la figure(Figure 13) (Tiendrebeogo, 2013).

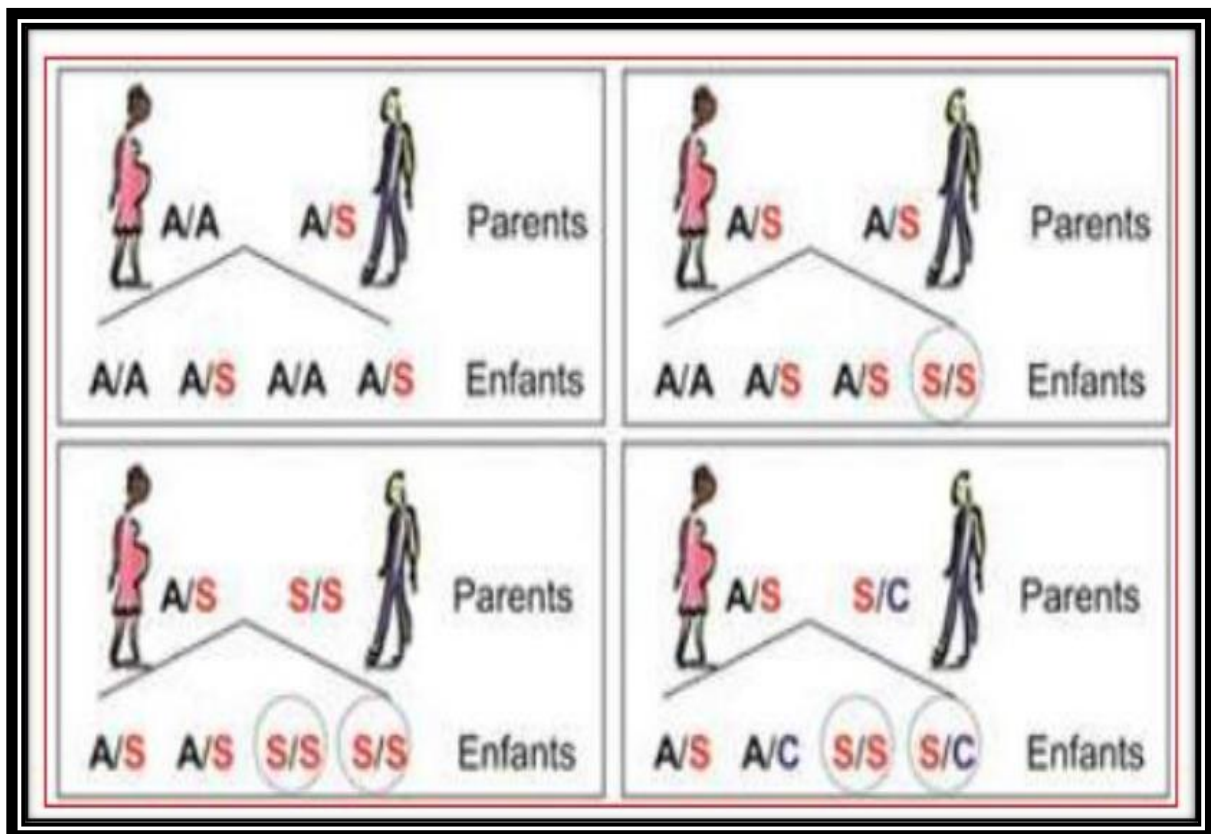


Figure 13: Mode de transmission de la drépanocytose (Ouakassa, 2015).

A/A : Sujet sain non porteur (homozygote)

A/S : Sujet porteur du gène S (hétérozygote)

S/S : Sujet drépanocytaire (homozygote)

A /C : Sujet porteur hétérozygote du gène C

L'allèle S étant l'allèle malade et l'allèle A étant sain (Tiendrebeogo, 2013).

Tableau 2 : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents (Ouakassa 2015)

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%

3.1.2. Les mutations de la drépanocytose

La drépanocytose est due à une seule mutation qui est une substitution au niveau du 6ème codon de la β -globine (**Figure 14**), située sur le bras court du chromosome 11, conduisant au remplacement d'une adénine par une thymine (GAG→GTG) et donc au remplacement de l'acide Glu(hydrophile) par la Val(hydrophobe). Cela se répercute sur la séquence protéique dans laquelle une globine β normale est remplacée par une globine β^s . En raison de cette mutation, l'hémoglobine des drépanocytaires est dite hémoglobine S pour sickle, et faucille en français. Cette transition de la chaîne latérale apolaire à une chaîne polaire modifie la configuration spatiale de la molécule d'Hb et induit des propriétés physicochimiques spécifiques de l'HbS telle que la diminution de la solubilité conduisant à une apparition d'un site hydrophobe au niveau de la globine β^s . Lorsque cette dernière est désoxygénée, elle devient un point d'ancrage d'une autre globine β^s entraînant une polymérisation de l'HbS. La mutation de la drépanocytose est parfois associée à des mutations responsables d'autres maladies de l'hémoglobine comme la β -thalassémie (Tiendrebeogo, 2013).

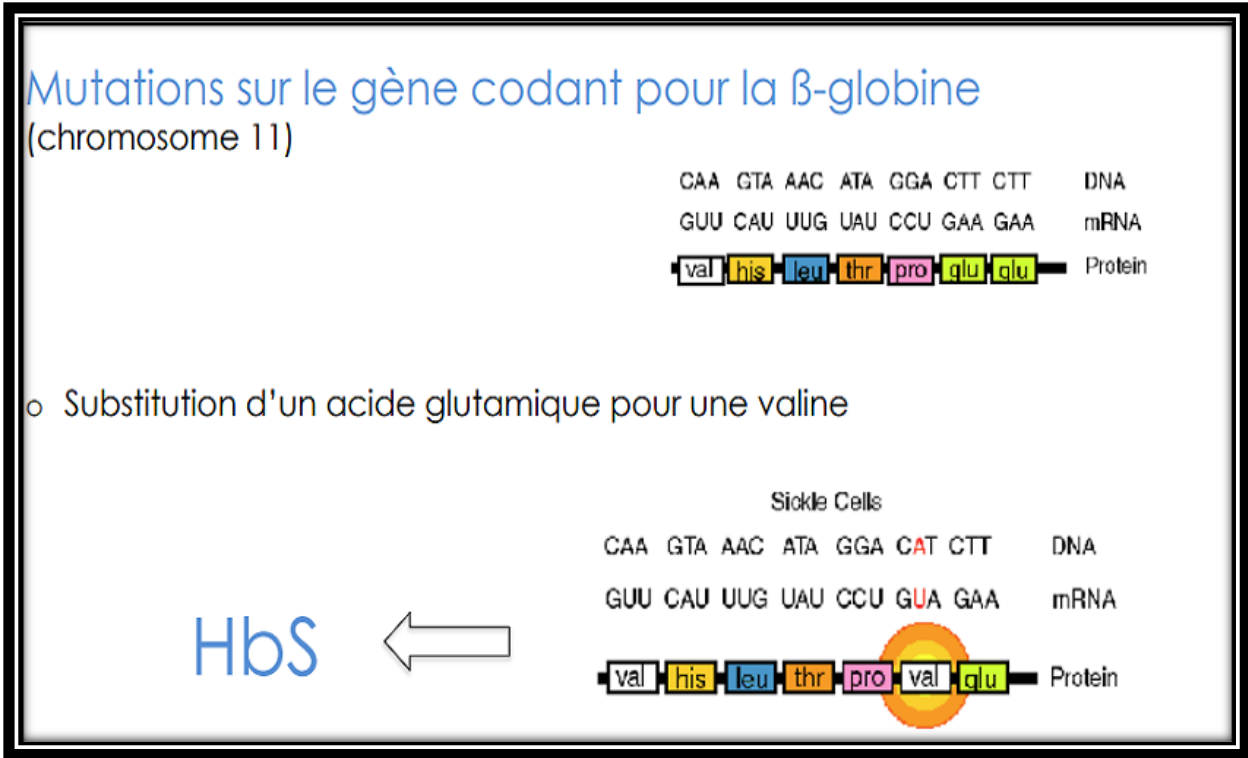


Figure 14 : Mutation génétique conduisant à la drépanocytose (Tiendrebeogo, 2013).

3.2. Détection de la drépanocytose par analyse génétique

3.2.1. Principe de la détection

3.2.1.1. Causes de la maladie

La cause moléculaire de la drépanocytose est une mutation au niveau du gène de l' β -globine(Figure 15)(El Barjraji *et al.*, 2004).

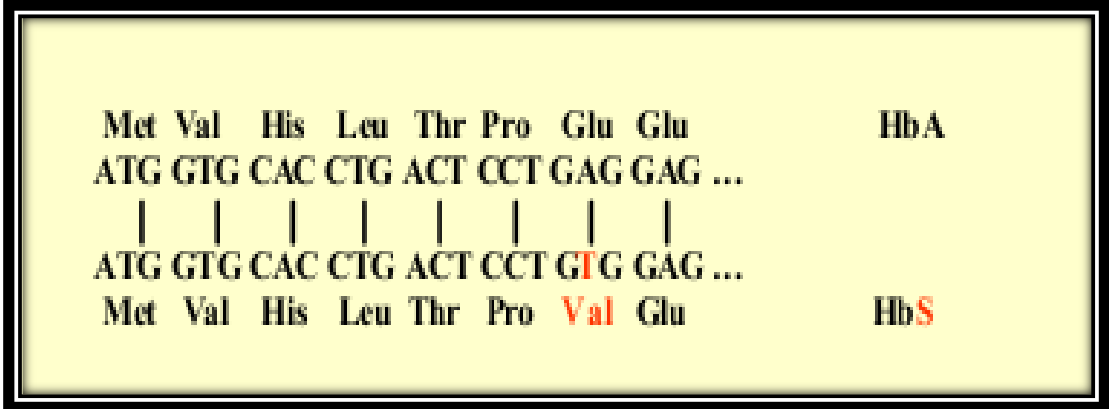


Figure 15 : Mutation au niveau du gène de l' β -globine(El Barjraji *et al.*, 2004).

La substitution d'une adénine par une thymine dans la séquence de nucléotides du gène de la β -globine entraîne une modification de la séquence protéique dans laquelle un acide glutamique est remplacé par une valine. La mutation présente dans le gène β -globine est responsable de la formation d'une protéine d'hémoglobine anormale appelée Hémoglobine S ou HbS. L'hémoglobine normale est dénommée hémoglobine A ou HbA (El Barjajietal., 2004).

3.2.1.2. Principe de la détection

La mutation responsable de la maladie est située au niveau d'une séquence reconnue par l'enzyme de restriction BsuI. L'ADN muté ne peut plus être coupé par l'enzyme à cet endroit (El Barjajietal., 2004).

3.2.2. Analyse génétique

Après extraction d'ADN génomique à partir des lymphocytes contenus dans le sang, un fragment d'ADN contenant la région susceptible d'être mutée est amplifiée par PCR à l'aide d'amorces spécifiques. Le fragment amplifié de 442 paires de bases contient 2 sites de restriction pour l'enzyme BsuI s'il correspond à un gène normal; il n'en contient qu'un seul s'il correspond à un gène muté. La digestion du fragment amplifié donne donc naissance à trois fragments de 201, 143 et 98 paires de bases pour un gène normal. En présence de la mutation, un des sites disparaît, la digestion produit alors deux fragments de 344 et 98 paires de bases. La taille des fragments d'ADN formés est mesurée par électrophorèse en gel d'agarose (figure 16) (El Barjajietal., 2004).

Chaque individu possède 2 copies du gène de la β globine, l'une héritée de son père, l'autre héritée de sa mère. Il y a donc 3 cas possibles (figure 17) :

- Soit les 2 copies sont normales (2x HbA ou «AA»);
- Soit une seule des 2 copies est mutée (1x HbA et 1x HbS ou «AS»);
- Soit les 2 copies sont mutées (2x HbS ou «SS») (El Barjajiet al., 2004).

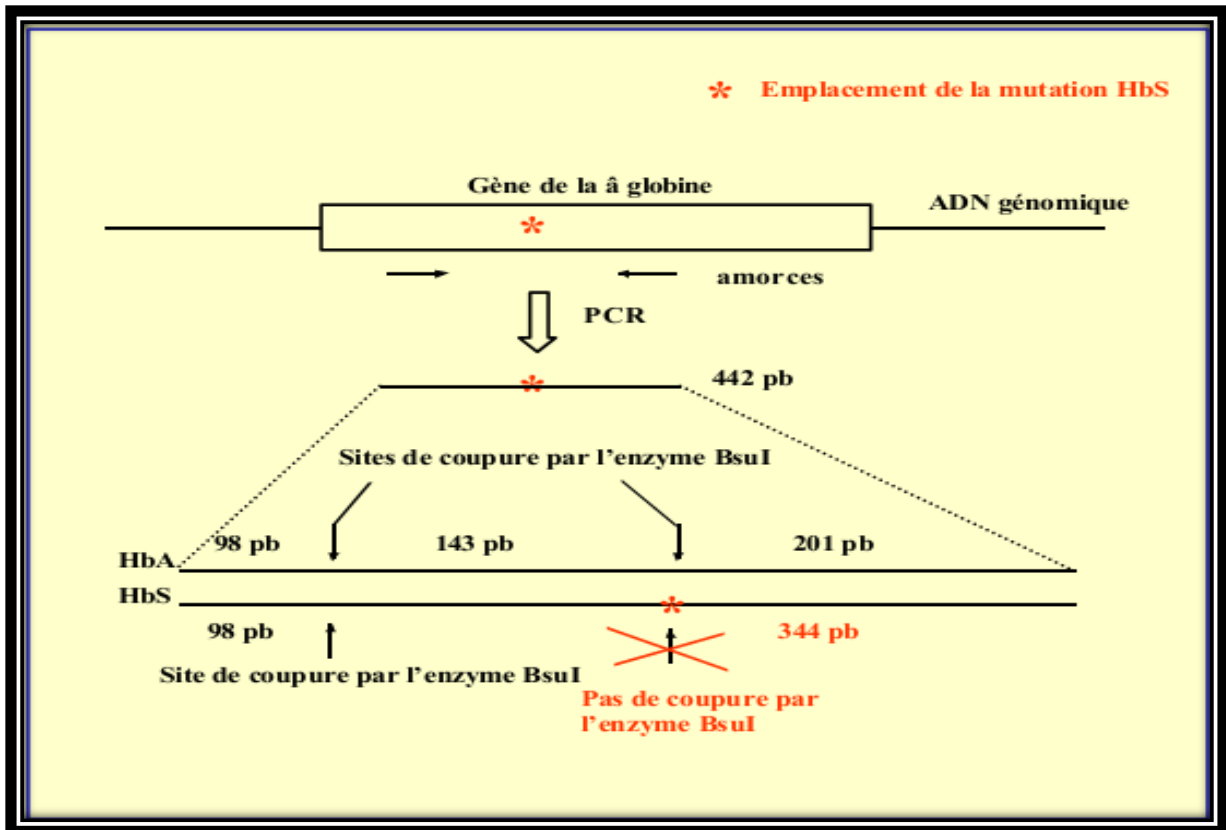


Figure16 :Détection de la mutation Hb s par l'enzyme de restriction BsuI (El Barjraji *et al.*, 2004).

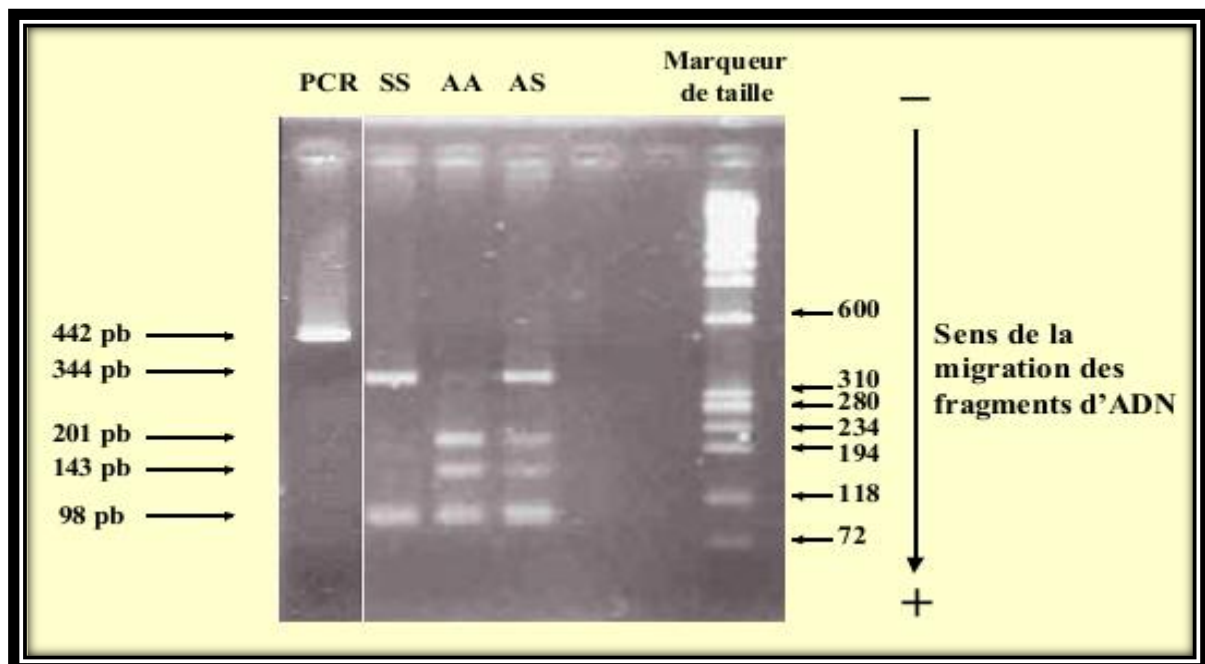


Figure17 :Principe de la détection (El Barjraji *et al.*, 2004).

3.2.3. Le conseil génétique et le diagnostic prénatal

Le prénatal est un domaine où les patients sont sollicités à utiliser leur droit à l'autonomie pour prendre les décisions. (Clarke, 1997) (Skirton et Patch, 2002) Dans ce contexte, le conseil génétique joue un rôle primordial.

3.2.3.1. Diagnostic prénatal de routine

Au CHUV, un conseil génétique est proposé aux couples adressés pour un diagnostic prénatal cytogénétique (caryotype) en raison d'un risque élevé de trisomie 21. Dans ce contexte, le conseil génétique consiste à discuter de l'indication du diagnostic prénatal, à expliquer l'examen et les risques qui y sont liés mais aussi à discuter des aspects génétiques (signification du caryotype, signification des résultats normaux ou pathologiques, résultats inattendus, etc.). L'anamnèse familiale est également recueillie afin de vérifier s'il existe une indication à effectuer une analyse moléculaire complémentaire. Un temps est consacré à l'écoute et à la prise de décision. Le résultat est communiqué par le généticien ou le conseiller en génétique qui a vu le couple. En cas de résultat pathologique, la suite de la prise en charge est organisée en collaboration avec le gynécologue de la patiente et l'unité d'échographie et de médecine fœtale du CHUV (Skirton et Patch, 2002).

3.2.3.2. Consanguinité

Un conseil génétique doit être proposé aux couples ayant un lien de parenté. Les couples consanguins ont un risque augmenté d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique récessive. En effet, les deux parents sont à risque d'être tous les deux porteurs sains d'une mutation héritée du même ancêtre commun. Une anamnèse familiale aussi précise que possible est indispensable. De plus, le risque de malformations congénitales estimé à 2% pour la population générale est doublé pour un couple consanguin. Un suivi échographique détaillé de la grossesse est important (Skirton et Patch, 2002) (Modell et Darr, 2002). Enfin, certains couples consanguins sont plus à risque pour certaines maladies génétiques en fonction de leur origine géographique et/ou ethnique. Un dépistage spécifique est discuté lors du conseil génétique.

Étude expérimentale

Chapitre III : patient et méthodes

1. Collecte des données

1.1. Source de collecte des données

- Des fiches des malades.
- Des informateurs de service d'hématologie de l'hôpital d'Oran.

2. Echantillon d'étude

L'étude concerne des analyses d'une femme drépanocytaire de 27 ans par comparaison avec une femme en bonne santé de 28 ans témoin.

3. Prélèvement sanguin

Des échantillons de sang sont prélevés par ponction veineuse et le sang a été recueilli dans des tubes EDTA. Lors du prélèvement, le tube doit être agité pour éviter la formation de microcaillots.

4. L'hémogramme

L'hémogramme, aussi appelé numération formule sanguine, ou examen hématologique complet, est l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : hématies, leucocytes et thrombocytes. Il permet de comptabiliser tous les éléments du sang :

- **Globules rouges (hématies)** : ils transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine;
- **Globules blancs (leucocytes)** : ils protègent l'organisme contre les infections;
- **Et plaquettes** : elles jouent un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'elles comblent les brèches provoquées par des coupures ou des plaies juste après qu'elles se produisent et avant que les autres facteurs de coagulation ne se déclenchent.

Certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = **VGM**) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = **TCMH**, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = **CCMH**). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération.

4.1. Réalisation pratique

En pratique, cet examen est réalisé pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte. La numération et la formule sanguine sont maintenant réalisées sur des automates. Cependant, ces appareils ne détectent pas les cellules dont la

présence dans le sang est anormale (cellules malignes par exemple). En conséquence, en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable. Elle est réalisée par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre et coloration.

L'analyse microscopique permet au biologiste :

- D'étudier la morphologie des globules rouges, des leucocytes, des plaquettes ;
- D'établir une formule leucocytaire avec détection d'éventuelles cellules anormales non identifiées par l'automate (blastés, myélémie, cellules lymphomateuses...);
- D'apprécier la présence d'éventuels agrégats plaquettaires permettant de détecter une fausse thrombopénie.

4.2.Valeurs de l'hémogramme normal

Les valeurs reprises dans ces tableaux proviennent d'hémogrammes provenant de sujets sains (revues de la littérature internationale). Un article récent (**Troussardet al., 2014**) propose des valeurs normales obtenues après étude de 33 258 sujets sains vivant en France métropolitaine.

Tableau 3 : Valeurs de l'hémogramme normal chez l'adulte (15-69) : (**Troussardet al., 2014**)

	chez l'homme	chez la femme
L'hémoglobine (g/L)	130-180 134-167	115-175 115-150
globules rouges (T/L)	4,28-6	3.8- 5,9
VGM (fl)	78-98	76-96
TCMH (pg)	26-34	24.4-34
Plaquettes (G/L)	150-400	150-445

Tableau 4 : Variation du nombre des globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$) chez le malade de drépanocytose homozygote S/S.

Test Biologique	Témoin	Malade
Nombres de globules rouges($10^6/\text{mm}^3$)	5,214x10 ⁶	4,675 x10 ⁶

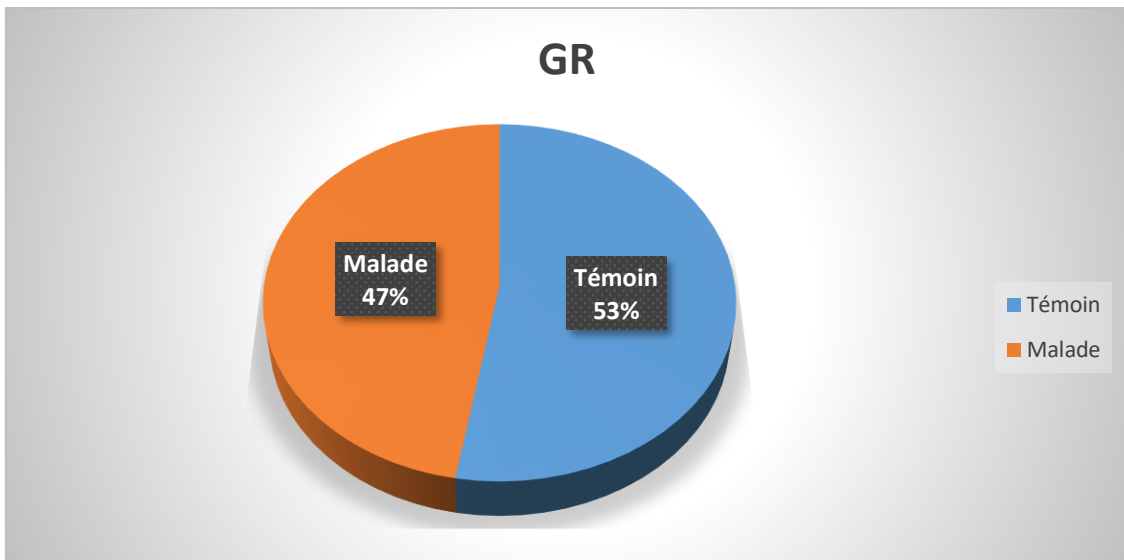


Figure18 : Un cercle relatif représente la variation du nombre des globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$) chez les malades de drépanocytose homozygote S/S.

Nous avons souligné une diminution hautement significative (**6%**) de nombre de globules rouges chez le sujet drépanocytaires (**47%**) par rapport aux témoins (**53%**)(figure18).

Tableau 5 : Variation du taux de l'hémoglobine (Gr /100ml) chez le malade de drépanocytose homozygotes S/S.

Test Biologique	Témoin	Malade
Taux de l'hémoglobine (Gr/100ml)	12.07	7.63

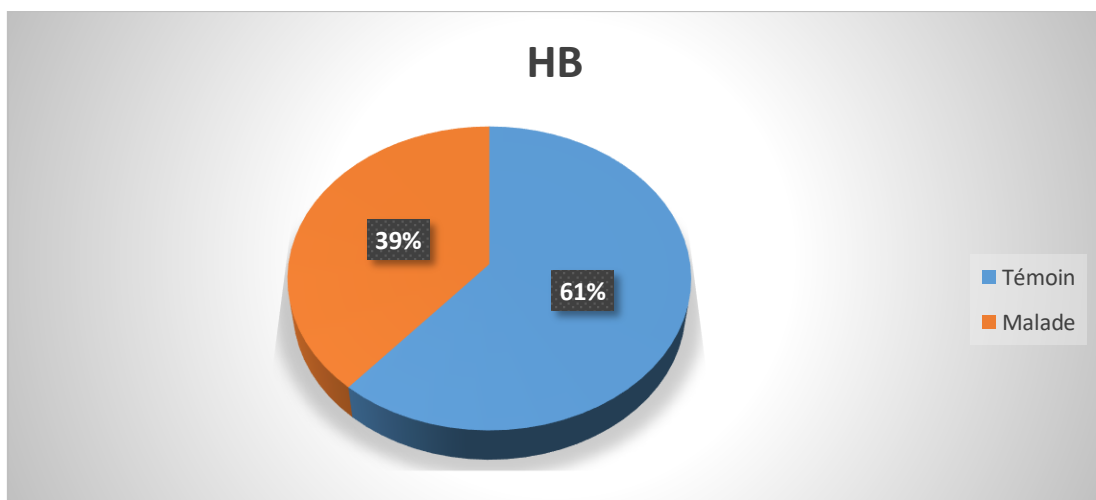


Figure19 : Un cercle relatif représente la variation du taux de l'hémoglobine (Gr /100ml) chez les malades de drépanocytose homozygote S/S.

Nos résultats montrent qu'il existe une diminution très hautement significative (22%) du taux de l'hémoglobine chez les malades (39%) par rapport aux témoins (61%)(Figure 18).

Tableau 6 : Variation de volume globulaire moyenne(VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez la malade drépanocytose homozygote S/S.

Test Biologique	Témoin	Malade
TCMH (pg)	31.38	25.8
VGM (fl)	78.31	59.81

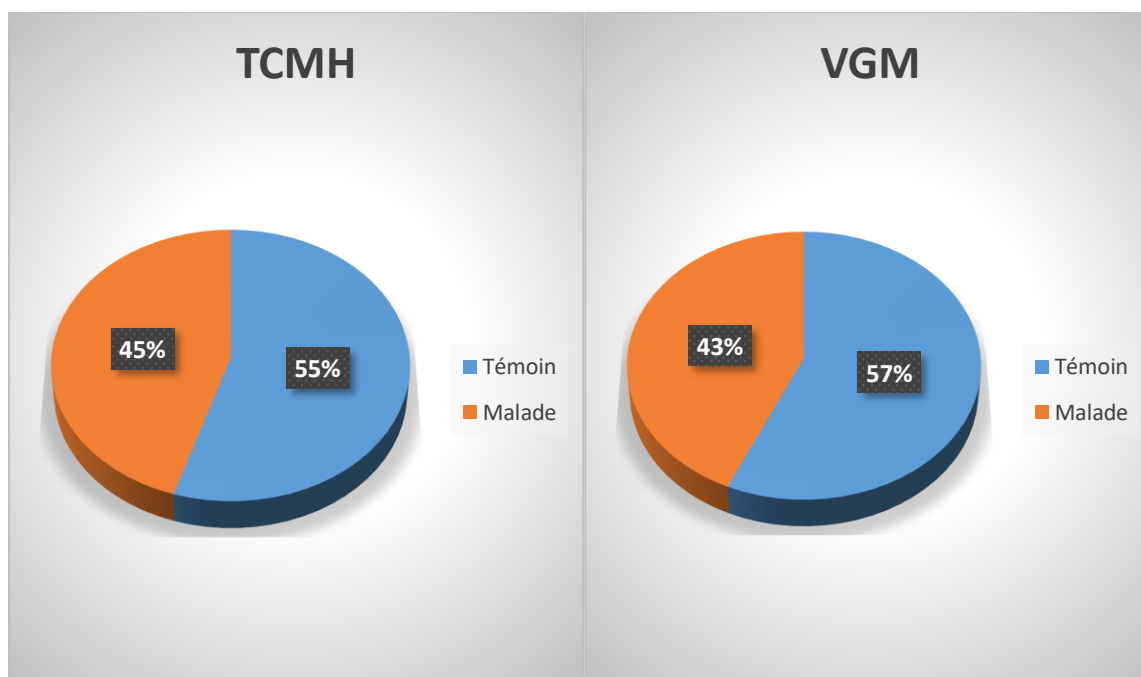


Figure20 : Variation de la teneur d'hémoglobine (TCMH) (pg) chez le malade drépanocytose homozygote.

Figure21: Variation du volume moyenne en corpusculaire globulaire moyenne (VGM) (fl) chez le malade drépanocytose homozygote.

L'analyse statistique de nos résultats permettent de constater une diminution hautement significative de volume globulaire moyenne (14%) chez les malades drépanocytaires par rapport aux témoins (57 ver 43)(Figure 21),et une diminution très

hautement significative (**10%**) de la variation de la teneur en hémoglobine chez les malades par rapport aux témoins (**55% ver 45%**) (**Figure 20**).

5- L'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet d'obtenir une séparation des différentes hémoglobines selon leur charge électrique et leur poids moléculaire. Elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales. Elle permet également de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes.

L'électrophorèse d'hémoglobine confirme l'existence de la drépanocytose.

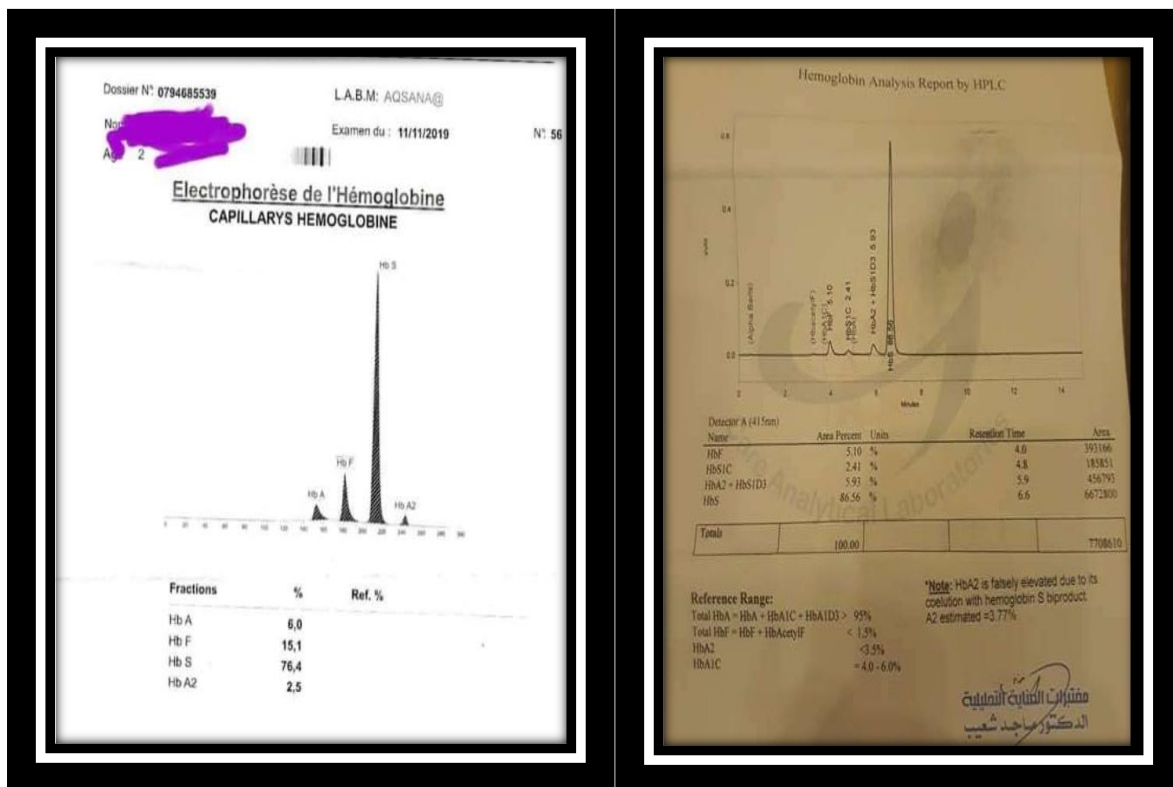


Figure23 : profil électrophorétique d'un sang avec variant Hbs.

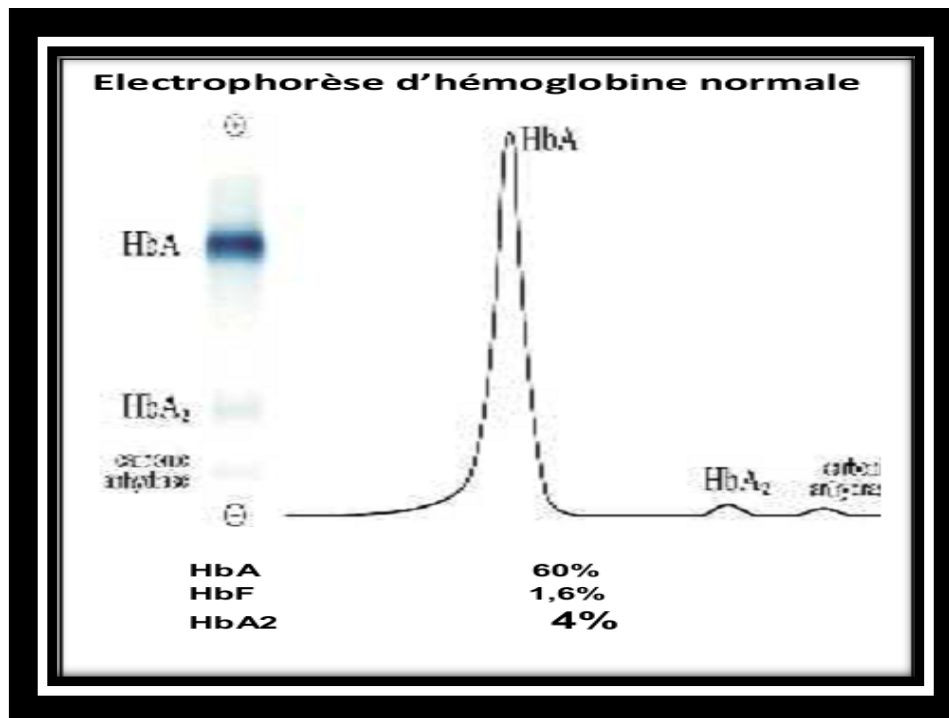


Figure 24 : profil électrophorétique d'un sang normal (témoin).

Le profile électrophorétique d'un sang normal montre un taux de 60% de Hb A, un taux de 1.6% de Hb F ainsi qu'un faible taux de Hb A2 qui est de 4%(Figure 24).

Par rapport au profile électrophorétique d'un sang avec variant Hbs qui montre une absence d'Hb A remplacé par un taux de 86.56% (figure 23 b) et 76.4 % (figure 23 a) de Hbs et un taux de 5.10% dans la (figure 23 b) et 15.1 (figure 23 a) d'HbF, ainsi qu'une faible diminution de Hb A2 (Figure 23 a).

Ce qui signifie que l'hémoglobine S migre plus rapidement que l'hémoglobine A et que ces sujets sont anémiques.

6- Discussion

Notre étude a été réalisée au niveau de service d'hématologie de l'hôpital d'Oran. il s'agit d'une étude épidémiologique sur la maladie de la drépanocytose dans la région d'Oran , nous avons basé dans cette étude sur les résultats des hémogrammes de cent patients hémoglobinopathies et en peut comparer avec des hémogrammes témoins de sujets normaux.

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution de nombre de globule rouges chez les sujets malades (4.675×10^6 (47)) par rapport les sujets témoins ($5,214 \times 10^6$ (53%)).

Concernant le taux de l'hémoglobine nos résultats montrent qu'il existe une diminution très hautement significatif de taux de l'hémoglobine chez les malades (**7.63 (39%)**) par rapport les témoins (**12.07 (61%)**). selon **kafando et al ,2008**;le mécanisme moléculaire par une valine de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne de la globine entraînant la production anormale de l'hémoglobine S (HbS) cause de la déshydratation des globules rouges et d'un défaut de leur déformabilité liées à la polymérisation des molécules d'HbS en milieu pauvre en O₂.

Nos résultats montrent une diminution hautement significative du volume globulaire moyen (14%) chez les drépanocytaires (**59.81 (43%)**) par rapport les témoins (**78.31 (57%)**). Des anomalies fonctionnelle de la membrane accompagnant la falciformation, l'augmentation de la perméabilité passive des cations monovalentes Na⁺ et K⁺ au cours de la désoxygénation de la courte durée des globules rouges drépanocytaires, sans modification du contenu en eau ni de la quantité totale de cation monovalents (**Tostson, 1952**)il est suggéré que l'hémoglobine polymérisée modifie l'interaction du cytosquelette et de la membrane en altérant ce réseau.

CONCLUSION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde, qui se transmet sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine, caractérisée par la synthèse d'une hémoglobine anormale S.

Cliniquement elle se manifeste souvent par un syndrome anémique et/ou infectieux ou bien par des crises vaso-occlusives, le diagnostic nécessite une électrophorèse d'hémoglobine qui montre la présence de l'hémoglobine S.

La fréquence des formes homozygote et hétérozygote est élevée au sein de l'hôpital d'Oran.

Malgré les progrès thérapeutiques récents, la drépanocytose reste une maladie grave et sévère chez l'adulte.

Il ressort de ce travail, que la drépanocytose est une maladie fréquemment et grave avec des complications fâcheuses, mais elle reste une maladie évitable grâce au dépistage et conseil génétique.

References bibliographies

- 1- Abhyankar SH, Miller ST, Rao SP, Brown AB, Pass KA, 1991. Pneumococcal septicemia and meningitis in an infant with HB S/D-Los Angeles disease: A failure of neonatal.
- 2- Annaix V, Thuillier A, 2000. Hématologie: Pharmacie-Biologie- Préparation de l'internat-Enseignement post-universitaire. Tome 3. 2^{ème} édition.
- 3- Baby M, 1992. Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les Dogons de l'arrondissement de Sangha ENMP, Bamako, Mali.
- 4- .Bachir D, 2000. La drépanocytose. Rev Fr Lab. (324).
- 5- Bender, M 2003, 'Sickle Cell Disease', GeneReviews, University of Washington, Seattle, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301551>>.
- 6- Baudin B, 2016. Les hémoglobines normales et pathologiques. Revue Francophone Des Laboratoires. 481: 27-34.
- 7- Bettina Bessieres, 2010. Pathologie du placenta. Cas n° 8. Drépanocytose hétérozygote.
- 8- Beyeme O, Chiabi A, 2004. Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. Clinics in Mother and Child Health; 1 (1): P37-42 20.
- 9- Brousse V, Makani J & Rees D, 2014. 'Management of sickle cell disease in the community', Journal of Pain and symptom Management, Vol. 1765, pp. 1-9.
- 10- Catonné Y, Mukasa M, Rouvillain JL, Ribeyre D, 2004. Manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose. Maîtrise orthopédique;135:1-31
- 11- Deisseroth A, Nienhuis A, Lawrence J, Giles R, Turner P, Ruddle FH., 1978. Chromosomal localization of the human beta-globin structural gene on chromosome 11 in somatic cell hybrids. ProcNatlAcad Sci. (75), 1459-1460.
- 12- Clarke A, 1997. The process of genetic counselling. Harper P, Clarke A. Genetics, society and clinical practice. Oxford: BIOS Scientific Publishers.
- 13- Couprie. N, 2000. Les Hémoglobinopathies., Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée., FC _Hémoglobinopathie. doc, p 01-28.
- 14- Crossley M., Orkin SH, 1993. Regulation of the beta-globin locus. CurrOpin Genet Dev. 3. 232-7.
- 15- Deisseroth A, Nienhuis A, Lawrence J, Giles R, Turner P, Ruddle FH, Tchernia G; 1989. Érythropoïèse et érythrocytes chez l'enfant, physiologie et normes. Rev Prat. 39. 2111-6.

- 16- Dieye. AM, 2000. Les manifestations cardio-vasculaires au cours de la drépanocytose en pédiatrie. Archives de pédiatrie (8), n° 7 : 707-712.
- 17- Djeddi, Benameur, 2017. Dépistage des hémoglobinopathies au CHU Tlemcen. pp 3-27.
- 18- El Barraji Fattouch., Jazouli Nawal., Najar Mehdi, 2004. Détection de la drépanocytose par analyse génétique, Printemps des Sciences, Sciences Biomédicales.
- 19- El Kamah G, Amr K, 2015. Thalassemia - From Genotype to Phenotype. Inherited Hemoglobin Disorders. Anjana Munshi. pp 13-33.
- 20- Faure Antoine, Adam Guerriere, Max Belloq, 2011. Drépanocytose /paludisme., overblog.
- 21- Forestier F., Mandelbrot L., Bazin A., Catherine N., Giovangrandi Y., Andreux JP, 1991. Daffos F. Diagnostics anténatals en hématologie. En cycl Méd Chir, Hématologie. 13050. 30-11.
- 22- Françoise. B., 2000. Diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et Santé, n°150, p 10.
- 23- Frédéric B. Piel, Thomas N. Williams, 2016. Sickle Cell Anemia, History and Epidemiology, London, Springer. pp 23-47.
- 24- Frenette P., S., et Atweh G F., 2007. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future. J Clin Invest. 117. 850-8.
- 25- Gentilini M, Coquelet ML, Pannetier J, Hazebroucq G, Domart A., 1967. Etude de l'hémoglobine chez 650 travailleurs sarrakollés originaire ou migrants de l'Ouest Africain. Bull Soc Méd Afr Noire de langue Fse ; 4, 811-812.
- 26- Gentilini M et Pannetier J, 1969. Résultats de l'étude de l'électrophorèse systématique de l'hémoglobine chez 1500 travailleurs Sarakollés ou migrants de l'Ouest Africain ; Ann Soc Belge Méd Trop parasitolmycol ; 49 (2): 193-8
- 27- Goodman, MA & Malik, P 2016, 'The potential of gene therapy approaches for the treatment of hemoglobinopathies: achievements and challenges', Therapeutic Advances in Hematology. V 7(5): 302-315.
- 28- Gulbis B, Cotton F, Vertongen F, 2004. Hémoglobines anormales rares, EMC-Hématologie, (4) :106.
- 29- Habibi, A, Arlet, JB, Stankovic, K, Gellen-Dautremer, J, Ribeil, JA, Bartolucci, P & Lionnet, F 2015, Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: Actualisation 2015', Revue de Médecine Interne, 36 No.5, 5S3-5S84.

- 30- Haidara AC, 1978. Les Hémoglobinopathies de l'adulte en milieu hospitalier bamakois. Thèse de médecine, ENMP, Bamako, Mali ; N°21.
- 31- Homawoo k, Bissang K, Songne B, Yite A, 2003. Drépanocytose et ostéonécrose de la tête fémorale considérations thérapeutiques à propos de 38 cas médecine d'Afrique Noire, 38 (7) 95, n° 2. Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.
- 32- Josiane B, Henri W; 2016. Epidémiologie de la drépanocytose. la revue du praticien; 54, 1531-1533.
- 33- Jules-valentin kpale-pelyme., 1995. La maladie drépanocytaire chez l'enfant: Épidémiologie présentations cliniques et perspectives thérapeutiques. Thèse pour le doctorat en médecine Université de Picardie France.
- 34- Kafando E., Savadogo LGB., Ayéroué J., 2008. Les syndromes drépanocytaires majeurs : une enquête anonyme au près du corps médical au Burkina-Faso. Med. Trop. 68. 241-246.
- 35- Kaplan J.C., Delpech M., 2007. Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3ème édition : 379 – 393.
- 36- Lew VL, Bookchin RM; 2005. Ion transport pathology in the mechanism of sickle cell dehydration. *PhysiolRev* 85 (1): 179-200.
- 37- Libbey John, 2007. Rôles protecteurs de l'hème oxygénase et des catabolites de l'hème. *hématologie Revue* 13(4) : 251-264. doi:10.1684/hma.2007.0163.
- 38- Libbey John, 2014. Les bêta -thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques diagnostiques et cliniques. *Annales de Biologie Clinique Revues* 72 (6) : 639-68.
- 39- Lionnet F., Stankovic K., Girot R., 2009. Drépanocytose de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D-16.
- 40- Lubert S., 1992. Conformation, dynamique et fonction des protéines : les protéines de transport d'oxygène : la myoglobine et l'hémoglobine. In : *La Biochimie de LubertStryer*. 3è éd Flammarion Médecine – Sciences., 27 : 143- 76
- 41- Lubin B., H H., Witkowska E., Kleman K., 1991. "Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies." *ClinBiochem*. 24(4). 363-74.
- 42- Maïga II, 1979. Intérêt à l'étude des hémoglobines à Bamako. ENMP ; Mali.
- 43- Marc G., 1993. Anémies tropicales par hémoglobinoses. In : *Médecine Tropicale*. 5è éd. Flammarion Médecine-Sciences., 23 : 513 – 31.

- 44- Matthie, N & Jenerette, C 2015, 'Sickle Cell Disease in Adults: Developing an Appropriate Care Plan', *Clinical Journal of Oncology Nursing*. Oncology Nursing Society, 19 No. 5: 562-567.
- 45- Mehta AB, Hoffbrand AV; 2003. *Hématologie*. 1^{er} Edition; Paris : De Boeck.
- 46- Mellouli F, Bejaoui M; 2008. The use of hydroxyurea in severe forms of sickle cell disease: study of 47 Tunisian paediatric cases. *Arch Pediatr* 15 (1): 24-8.
- 47- Mengual P, 2012. *Biochimie, Structure et Fonction de l'Hémoglobine*.
- 48- Michel Arock, Gilbert Chemla, Jean-Paul Chemla., 2008. *Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH*, édition Springer- Verlag France. Page 229.
- 49- Montalembert M, Beauvais P, Bachir D., 1993. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factor and blood transfusion influence. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J. Pediatr*; 152: 201-204.
- 50- Montalembert M, Girot R, Galaceros F., 2006. Sickle cell disease in France in 2006: results and challenges. *Arch Pediatr*; 13 (9): 1191 – 1194.
- 51- Modell B, Darr A., 2002. Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet*; 3:225-9.
- 52- Muller BU, Brugnara C; 2001. Prevention of red cell dehydration: a possible new treatment for sickle cell disease. *PediatrPatholMol Med*, 20 (1): 15-20.
- 53- Neel JV., 1949. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine*; 26: 115-153
- 54- Nicolas Duployez, 2017. *Hématologie*, prepa pharma, 2^{ème} édition, De Boeck Supérieur s.a.
- 55- OMS, Comité régional pour l'Afrique. La drépanocytose dans la région africaine : situation actuelle et perspectives. *AFR/RC56/17*, 17 Juin 2006
- 56- Ouakassa S. 2015. Drépanocytose homozygote chez l'enfant à l'hôpital provincial de Tanger. Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed v rabat .n°84. p 31.
- 57- Piel, FB, Steinberg, MH & Rees, DC 2017, 'Sickle Cell Disease', *New England Journal of Medicine*, Vol. 376 No. 16, pp. 1561-1573.
- 58- Raisonnier. A., (2002). Structures fonctions. Révisions Biochimie métabolique, p19-28.
- 59- Redding- Lallinger R, Knoll C; 2006. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care* 36 (10): 346-76.

- 60- Rosa J., Wajcman H., Blouquit Y., 1993. Hémoglobine. *EncyclMédChir, Hématologie*. 13000.10-14.
- 61- Sangho H, Dembélé HK, Sidibé AK, Diarra FY, Belemou B, Dia A, Traoré M, Danfaga FK, Diarra A, Diakité B, Diallo D, Sidibé T, 2009. Enquête cap des ménages sur la prise en charge de l'enfant drépanocytaire à Bamako (CREDOS), BP E 2821.
- 62- Schmuggea M., Speera O., HulyaOzsahinb A., Martin G., 2008. La drépanocytose en Suisse: *Physiopathologie clinique*;8(33):582–6.
- 63- Sherwood L., 2006. *Physiologie humaine : A human Perspective, Anatomie-physiologie*, (2e éd). De Boeck Supérieur, 768 P. ISBN : 2804149137, 9782804149130.
- 64- Steinberg MH; 2006, Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends PharmacolSci*, 27 (4): 204-10.
- 65- Skirton H, Patch C., 2002. *Genetics for healthcare professionals. A lifestage approach*. Bios Scientific Publishers.
- 66- Telen MJ; 2007, Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle disease. 84-90.
- 67- TerkiaMedkour., 2008. *Modélisation mathématique et simulation numérique de la polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire*. Thèse de doctorat de l'université Paris XII à Paris. N° 083 /13.
- 68- Thiéro TA, Ag Iknane A, Doucouré A, Touré A, Kanté N, Traoré MS ,2010: *La prévalence des hémoglobinoses S, C et F en milieu scolaire dans la région de Ségou*, INRSP, Mali Santé Publique Tome I N°01.
- 69- Thiéro TA, Touré A, Doucouré A, Traoré MS, 2011. *La prévalence des hémoglobinoses S, C et F en milieu communautaire dans le district de Bamako*. Mali Santé Publique Tome1 N°001.
- 70- Tiendrebeogo J.2013. *Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs chez les enfants de 0 à 15 ans au centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles de Gaulle et au centre médical saint Camille de Ouagadougou : marqueurs génétique caractéristique clinique et cout médical direct de la prise en charge*. Thèse de doctorat en médecine. Université d'Ouagadougou. pp 20-25.
- 71- Tosteson D., Carlsen E., Dunham E., 1952. The effects of sickling on lontransport. *JC lin Invest*. 31. 406-411.

- 72- Troussard X *et al.*, 2014. Etude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte: un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. *Ann Biol Clin* ; 72: 561-581.
- 73- Ware, RE, De Montalembert, M, Tshilolo, L & Abboud, MR 2017, 'Sickle cell disease', *The Lancet*. 390 (10091), 311-323.
- 74- WounglyMavian, P 2012, 'Activité antifalcémiant et screening phytochimique de la fraction éthero-méthanolique de Beat-SS', *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 6 No. 31,
- 75- Yawn, BP, Buchanan, G, Afenyi-Annan, AN, Ballas, SK, Hassel, KL, James AH, Jordan, L, Lanzkron, SM, Lottenberg, R, Savage, WJ, Tanabe, PJ, Ware, RE, Murad, MH, Goldsmith, JC, Ortiz, E, Fulwood, R, Horton, A & John-Sowah, J 2014, Management of Sickle Cell Disease: summary of the evidence-based report by expert panel members, *JAMA*, 312 No. 10, 1033,