



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi – Tébessa –

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences Biologiques

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

**Etude épidémiologique sur la drépanocytose dans
L'Est Algérien**

Présenté Par :

M^{elle} MECHERI Nour el houda

M^{elle} BOUTEHOULA Khemissa

Devant le jury :		
DJABRI Belgacem	Pr. Université de Tébessa	Président
GUEDRI Kamilia	MCA Université de Tébessa	Promotrice
BOUSHABA Sara	MAA Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 19/06/2019

Note : / Mention :

REMERCIEMENT

*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 **M^m GUEDRI Kamilia** pour son assistance, son encouragement continu, sa compréhension et sa gentillesse durant tout au long de notre thèse de fin d'étude.*

*Nous remercions également toute l'équipe du service de pédiatrie de l'hôpital spécialisé de Sidi Mabrouk à Constantine pour leur accueil, leur esprit d'équipe et en particulier **Dr .BEN FTIMA**.*

Nous remercions également certaines des personnes qui nous ont aidés à obtenir les informations nécessaires dans les dossiers des patients nous leur rappelons :

***M^m FAOUZIYA** gestionnaire d'archives d'ESPH de Kaldi-abadlazize de Tébessa*

***M^m HAKIMA** chef service ESPH de Kaldi-abadlazize de Tébessa*

*Un grand Merci à **Mr DJABRI Belgacem** pour avoir aimable accepté de présider le jury de soutenance ; et aussi pour l'aider, lui et son soutien continuel, et lui donner des informations utiles et des conseils précieux tout au long de notre thèse de fin d'étude.*

***M^{elle} BOUSHEBA Sara** pour avoir aimable accepté examiner le présent mémoire*





DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail à:

Mes parents :

La lumière de ma vie et prunelle de mes yeux, Ma très chère maman, 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.

Mon 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.

Mes frères MALEK, ANOUAR, MOUHAMED, et A ma chère sœur NAJWA qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes amies GHANIA, RASSIMA et ZAHRA à qui nous souhaitons le succès, pour l'amitié qui nous a toujours unis.

A toute ma grande famille, précisément mes cousins NADA et RAJA.

NOUR

DÉDICACE

Merci à dieu le tout puissant qui m'a permis de mener à bien ce travail

Je dédi ce modeste travail à la lumière de ma vie et prunelle de mes yeux ,ma très chère maman FATIMA EZAHRA .

À mon père Mohammed EL HADI ,grâce à vous ,j'apprends le sens de la dignité et le respect du soi vraiment, vous êtes mon honneur .

À mes sœurs Farida et Souad et Mounia et Senna et ma petite sœur Chaima et Sara ,merci pour tes conseils et tes encouragements

A mes frères Mourad et Chokri

À les filles des mes soeur Selma et Jiji et Lamis

Et tous mes amies sans exception et a tous ceux qui son chers à mon cœur spécialement, Chouchou ,Khouloud et souhaila

A toute ma grande famille

KOUKOU



Liste d'abréviation

Hb : Hémoglobine.

AA : Acide aminé.

Kb : Kilo base.

EDTA : Ethylène-diamine-tétra-acétate.

GR : Globule Rouge.

pg : Picogramme.

fl : Femtolitre.

pO₂ : Pression d'oxygène.

2,3 DPG : 2,3-di-phosphoglyceraldehyde.

SRE : Système réticuloendothélial.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

HCT : hématocrite.

HbF : Hémoglobine foetale.

PHHF : persistance héréditaire de l'hémoglobine.

AVC : Accident vasculaire cérébrale.

CVO : Crise vaso_occlusiv.

AS : porteur sain.

SC :double hétérozygote S/C.

SS : drépanocytose homozygote.

Sβ : S BThalassémie.

HbS :hémoglobine drépanocytaire.République Algérienne Démocratique et Populaire

Liste de figure

Numéro	Titre	page
1	Schéma de la molécule complète d'hémoglobine.	04
2	Structure de l'hème.	05
3	Biosynthèse des chaînes de globine au cours de la vie fœtale et jusqu'à l'âge de 6 mois.	06
4	Courbe de saturation de l'hémoglobine.	09
5	Organisation des gènes globines.	09
6	structure des chaînes α et β .	10
7	Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins.	11
8	Répartition mondiale de la drépanocytose.	14
9	Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.	15
10	Formation réversible de filaments tactoïdes en milieu désoxygéné.	16
11	Déformation du globule rouge drépanocytaire.	16
12	Principe de la détection.	20
13	Détection de la mutation Hb s par l'enzyme de restriction BsuI.	21
14	migration sur gel d'agarose des fragments résultants de la restriction par enzyme.	21
15	Automate médonique CA 620.	25
16	Répartition des patients selon les différents types des hémoglobinopathies.	28
17	Répartition des patients par rectangle d'âge.	29
18	Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.	30
19	Répartition des patients selon le sexe.	30
20	Répartition des patients selon la région.	31
21	Le taux de la consanguinité chez les patients drépanocytaires	32
22	Variation du nombre des globules rouges.	32
23	Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les malades de.	33
24	Variation du volume globulaire moyen (VGM) (fl) chez les malades de drépanocytose	33
25	Variation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (pg) chez les malades de drépanocytose	34
26	Variation de la concentration d'hématocrite (%) chez les malades de drépanocytose	34
27	Variation de la concentration corpusculaire moyenne en	35

	hémoglobine (CCMH) chez les malades de drépanocytose.	
28	Complication chronique liée à la drépanocytose	35
29	Les différents types des traitements	36

Table de matières

Remerciement	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

TABLE DE MATIRE

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Introduction	01

Partie I synthèse Bibliographique

Chapitre I: L'hémoglobine

1 .1.Définition	03
1.2. Hémoglobine chez les espèces vivantes	03
1 .3. Structure de l'hémoglobine	03
1.3.1 Hème	04
1.3.2 Biosynthèse de l'hème	05
1.4. Répartition des hémoglobines normales de l'homme	05
1.5. Fonction de l'hémoglobine	06
1.6 . Gènes des globines	07
1.6 .1 Groupe des gènes de type α	08
1.6.2 Groupe des gènes de types β	09

Chapitre II : Les hémoglobinopathies

2.1. Généralités sur les hémoglobinopathies	12
2.2. Hémoglobinoses S ou drépanocytose	12
2.2.1 Définition	12
2.2.2 Historique	13
2.2 .3 Epidémiologie	13
2.2.4 Physiopathologie	14

2.2 .5 Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire	15
2.2.5 .1 Mécanismes de la polymérisation	15
2.2.5.2 Facteurs modulateurs de la polymérisation	16
2 .2.5.3 Déformation du globule rouge drépanocytaire	16
2.2.6 Complications	17
2.2 .7 Diagnostic	17
2 .2.8 Traitement	17
2.2.9 Traitement visant la circulation et la microcirculation	18
2.3. Génétique et biologie moléculaire	18
2.3.1 Transmission	18
2.3.2 Détection de la drépanocytose par analyse génétique	20
2.3.2.1 Principe de la détection	20
2.3.2.2 Analyse génétique	20
2.3.2.3 Le conseil génétique et le diagnostic prénatal	21

Partie II : partie pratique

Matériel et méthodes

1. Matériel	
1.1 .Type et population d'étude	24
1.2 Présentation de la région d'étude	24
1.3 Durée d'étude	24
1.4 Supports utilisés dans l'enquête statistique	24
2 Méthodologie de l'enquête	25
2. 1 prélèvement sanguin	25
2.2 Hémogramme	25

Résultats

3.1 Caractéristiques de la population étudiée	27
3.1.1 Répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathies	27
3.1.2 Répartition de la population selon l'âge	27
3.1.3 Répartition des patients selon l'âge au diagnostic	28
3.1.4 Répartition des patients selon le sexe	29
3.1.5 Répartition des patients selon la région	30
3.2 Données cliniques	31

3.2.1 Fréquence de consanguinité

31

3.3. Etude hématologique

31

3.4. Complication chronique liée à la drépanocytose	34
3.5. Traitement	35

Discussion

4. Profil épidémiologique	37
4.1. Fréquence	37
4.2 .Effet de l'âge	38
4.3. Effet de l'âge au diagnostique	38
4.4. Effet de Sexe	39
4.5. Effet de Région	40
4.6. Effet de Les antécédents familiaux	40
4.7. Effet de La consanguinité	40
5. Paramètres hématologiques	40
6. Complication	42
7. Traitement	43
Conclusion et perspectives	47

Référence bibliographique

Les annexe

RESUME

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine, une substance contenue dans les globules rouges, qui sert à transporter l'oxygène à travers le corps. Il est particulièrement fréquent dans les populations d'origine antillaise, africaine et méditerranéenne.

L'objectif de notre étude est de déterminer le profil épidémiologique et hématologique de la drépanocytose dans les régions de l'Est Algérien à travers une étude rétrospective sur les dossiers des malades drépanocytaires dans une durée de 3 mois dans les établissements suivants (Hopitalspécialisé de sidi mabrouk à Constantine, ESPH de Bakkaria et ESPH de KaldiAbedl-Azize de Tebessa).

L'étude épidémiologique montrent que la drépanocytose homozygote touche 36.% des malades, alors que 15 % des malades atteint d'une hétérozygote (S/C) et 49 % malades sont drépano-thalassémique. L'âge moyen est de 13 ans avec un sexe- ratio (H/F) de 1,17 et des extrêmes allant de 0,6 à 33 ans. Dans notre échantillon, 25% des patients sont issus de mariages consanguins alors que 60% des complications ont été enregistré chez les malades et 54% des cas nécessitent une transfusionsanguine splénectomie.

L'étude hématologique montre une diminution significative du taux des globules rouges, d'hémoglobine, de l'hématocrite du volume globulaire moyen, du la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et du concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les sujets malades comparativement aux sujets sains.

On peut conclure que la drépanocytose est une maladie fréquente et grave dans les régions de l'EST Algérien avec un risque des complications parfois mortelles et nécessite une prise en charge de malades depuis la naissance pour réduire la mortalité infanto juvénile.

Mots Clé : Drépanocytose, épidémiologique, hémogramme, anémie.

ABSTRACT

Sickle cell disease is a genetic disease of hemoglobin, a substance found in red blood cells, used to transport oxygen through the body. It's particularly common in populations of Caribbean, African and Mediterranean origin. The objective of our study is to determine the epidemiological and hematological profile of sickle cell disease in the eastern Algerian regions through a retrospective study of patient records over a period of 3 months in following institutions (Sidi Mabrouk specialized hospital in Constantine, ESPH in Bakkaria and ESPH in Kaldi-Abedl Azize in Tebessa).

The epidemiological study shows that homozygous sickle cell disease affects 36%, 15% of patients suffering from heterozygote (A / C) and 49% of sick sickle -thalassémique. The average age is 13 years with a sex ratio (m / f) of 1,17 and extremes ranging from 0.6 to 33 years. In our sample 25% of patients from consanguineous marriages while, 60% of complications were recorded and 54% of cases require blood transfusion splenectomy.

The haematological study showed a significant decrease in red blood cell count. Hemoglobin hematocrit average cell volume mean hemoglobine content and mean hemoglobin concentration in sick subjects compared to healthy subjects it can be concluded that sickle, cell disease is frequent and serious disease in the regions, of the algerian EST with a risk of complications that are sometimes fatal and requires care of patients since birth to reduce infant and child mortality.

Keywords: Sickle cell disease. Epidemiological. Hemogram, anemia

ملخص

مرض فقر الدم المنجلي هو مرض وراثي للهيموغلوبين، وهي مادة موجودة في خلايا الدم الحمراء التي تستخدم لنقل الأوكسجين عبر الجسم. وهو شائع بشكل خاص في سكان منطقة البحر الكاريبي والأفريقية والبحر الأبيض المتوسط. الهدف من دراستنا هو تحديد الملف الوبائي والدموي لمرض الخلايا المنجلية في المناطق الشرقية من الجزائر من خلال دراسة بأثر رجعي لملفات المرضى في فترة 3 أشهر في المؤسسات التالية (مستشفى متخصص في سيدي مبروك في قسنطينة، ومستشفى الاستعجالات للنساء والتوليد وطب الأطفال خالد بن عبد العزيز تبسة، ومستشفى بوقرة بولعراس ببيكارية تبسة) على مستوى ارشيف ملفات المرضى.

أظهرت الدراسة الوبائية أن مرض الخلية متمائل الزيجوت يؤثر على 36٪ ونقص مرضى الخلايا المنجلية غير المتجانسة في سجلات بحثنا، و 15٪ من المرضى الذين يعانون من الزيجوت غير المتمائل و 49٪ من تلاسيميا فقر الدم المنجلي متوسط العمر هو 13 سنة مع نسبة الجنس من 1,17، واقصاها تتراوح من 0,6 إلى 33 سنة. ولدنا في العينات نسبة 25 من المرضى نتيجة زواج الأقارب، بينما تم تسجيل 60 من المضاعفات لدى المرضى و 54 من الحالات التي تتطلب استئصال الطحال لنقل الدم.

أظهرت دراسة أمراض الدم انخفاضاً كبيراً في عدد خلايا الدم الحمراء، الهيموغلوبين، ومتوسط حجم الهيماتوكريت في الخلايا، ومتوسط محتوى الهيموغلوبين الحبيبي، وتركيز الهيموغلوبين الحبيبي لدى الأشخاص المرضى مقارنة بالأشخاص الأصحاء.

من خلال دراستنا يمكن ان نستنتج ان مرض فقر الدم المنجلي هو مرض منتشر وخطير في مناطق الشرق الجزائري مع درجة خطورة يمكن ان تكون قاتلة في بعض الاحيان وتتطلب رعاية المرضى منذ الولادة للحد من وفيات الرضع والأطفال.

الكلمات المفتاحية : مرض فقر الدم المنجلي، علم الوبائية، جهاز تصوير الدم، فقر الدم.

Introduction

Les hémoglobinopathies sont reconnues comme des anomalies d'origine héréditaires, transmises selon le mode autosomique récessif et touchent la partie protéique de l'hémoglobine (Hb) (**Bain, 2011**).

De part leur grande fréquence et leur gravité potentielle, ces affections représentent un important problème de santé publique dans le monde. 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 (OMS, 2008). Ces pathologies sont surtout répandues dans les régions tropicales et se sont étendues à la majorité des pays en raison des différents flux migratoires observés ces dernières décennies (**Aguilar-Martinez et al. 2010**).

La drépanocytose est parmi les maladies monogéniques les plus courantes dans le monde entier (**Weatherallet al. 2001**). On estime que 312000 personnes atteintes de l'hémoglobineSS naissent chaque année dans le monde, avec la majorité de ces naissances 236000 en Afrique sub-saharienne (**Pielet al. 2013**). L'Algérie est l'un des pays méditerranéens, malheureusement, touché par cette maladie avec une proportion de 2 à 3%.

Elle se manifeste par une anémie (se traduisant par une fatigue, des vertiges, des essoufflements...), une sensibilité aux infections, et des crises douloureuses causées par une mauvaise circulation sanguine et par le manque d'oxygénation des tissus (surtout les os). Les manifestations sont très variables d'une personne à l'autre et, pour une même personne, d'un moment à l'autre. Dans le cadre d'un conseil génétique, lorsqu'est détectée une anomalie de l'hémoglobine chez un parent, il est important que l'autre parent soit examiné.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer les paramètres épidémiologiques et hématologiques du drépanocytaire dans l'Est Algérien à travers une étude rétrospective sur les dossiers des malades.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

1. L'HEMOGLOBINE

1.1. Définition

L'hémoglobine est le constituant principal du globule rouge et assure le transport d'oxygène dans le sang pour le distribuer à tous les organes, elle est constituée de quatre chaînes assemblées entre elles.

1.2. L'hémoglobine chez les espèces vivantes

L'hémoglobine est formée d'une partie protéique "la globine" et d'un groupement prosthétique "l'hème", elle compte aujourd'hui parmi les protéines les mieux connues facile à étudier à cause de son abondance et sa facilité d'extraction. Il s'agit d'un pigment de coloration rouge contenu dans les globules rouges, elle constitue 33% du poids d'un GR, c'est la protéine majoritaire des GR et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus.

1.3. Structure de l'hémoglobine

Les hémoglobines possèdent quatre protomères (sous-unités) identiques deux à deux. Les sous-unités sont constitués de l'association d'une chaîne polypeptidique, la globine, et d'un groupement prosthétique, l'hème. Les différences entre hémoglobines portent sur la séquence des chaînes peptidiques, alors que l'hème est identique dans toutes (**Crossley et Orkin, 1993**).

Il existe chez l'homme quatre variétés physiologiques d'hémoglobines et de nombreuses formes pathologiques n'ayant pas toutes d'expressions cliniques. On trouve chez l'adulte un type prédominant, l'hémoglobine A ou A0 (97 à 98%), un type mineur, l'hémoglobine A2, représentant 2 à 3 % de l'hémoglobine totale et l'hémoglobine foetale est appelée hémoglobine F (**Donzeet al., 1995**). Toutes les hémoglobines renferment 0.34% de fer impliquant une masse moléculaire de 16500 daltons par atome de fer. La masse moléculaire de l'hémoglobine est d'environ 67000 daltons (**Vanbourdolleetal, 2007**).

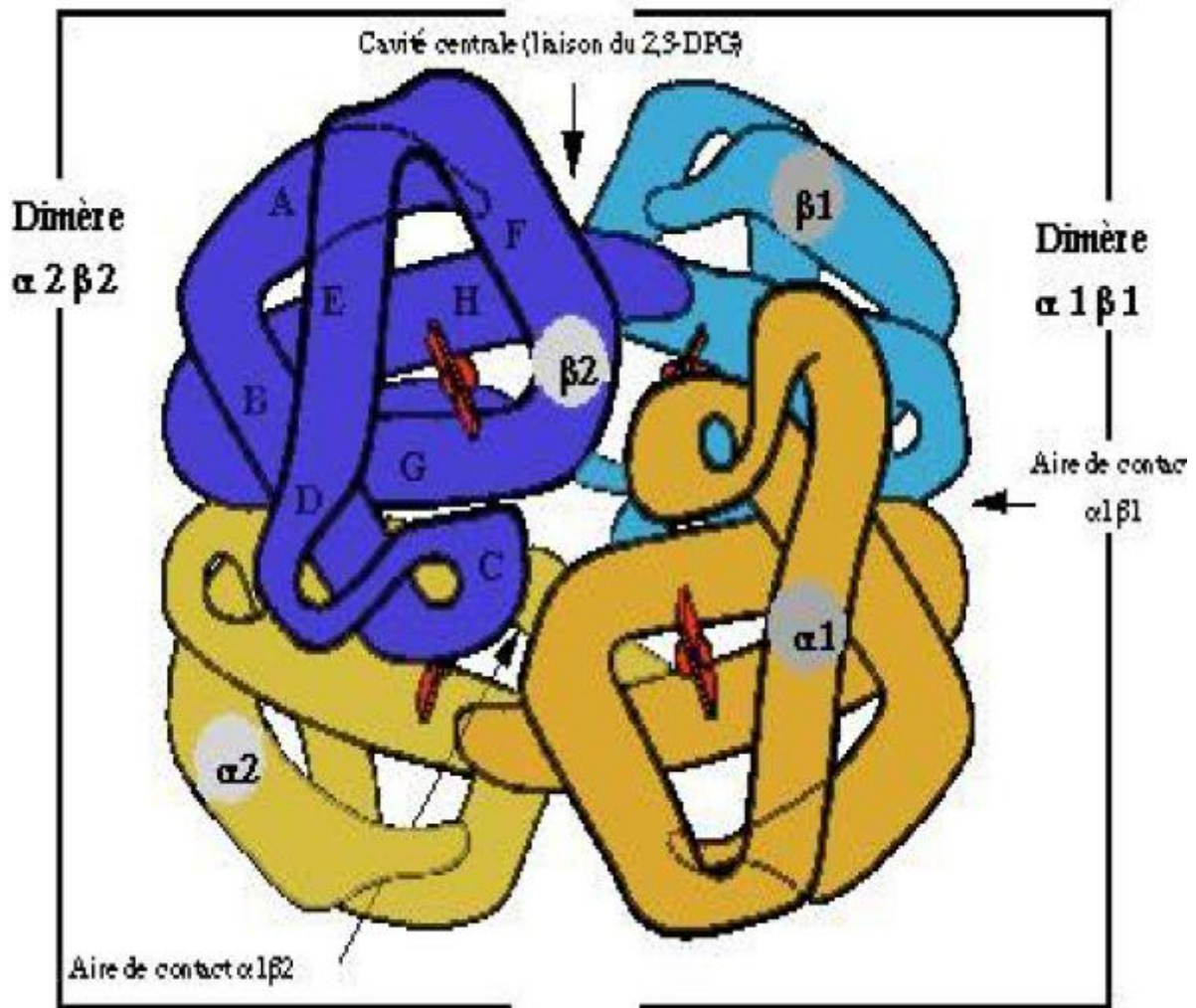


Figure 01: Schéma de la molécule complète d'hémoglobine (Serge, 2004).

1.3.1 L'hème

L'ensemble "fer incorporé à une porphyrine" constitue un hème. Dans le cas de l'hémoglobine, la porphyrine abritant l'atome de fer est la protoporphyrine, molécule hautement conjuguée, plane et donneuse d'électrons. L'hème coordonné à l'histidine proximale de la chaîne protéique globine et l'oxygène (De Franceschi et Corroche, 2004).

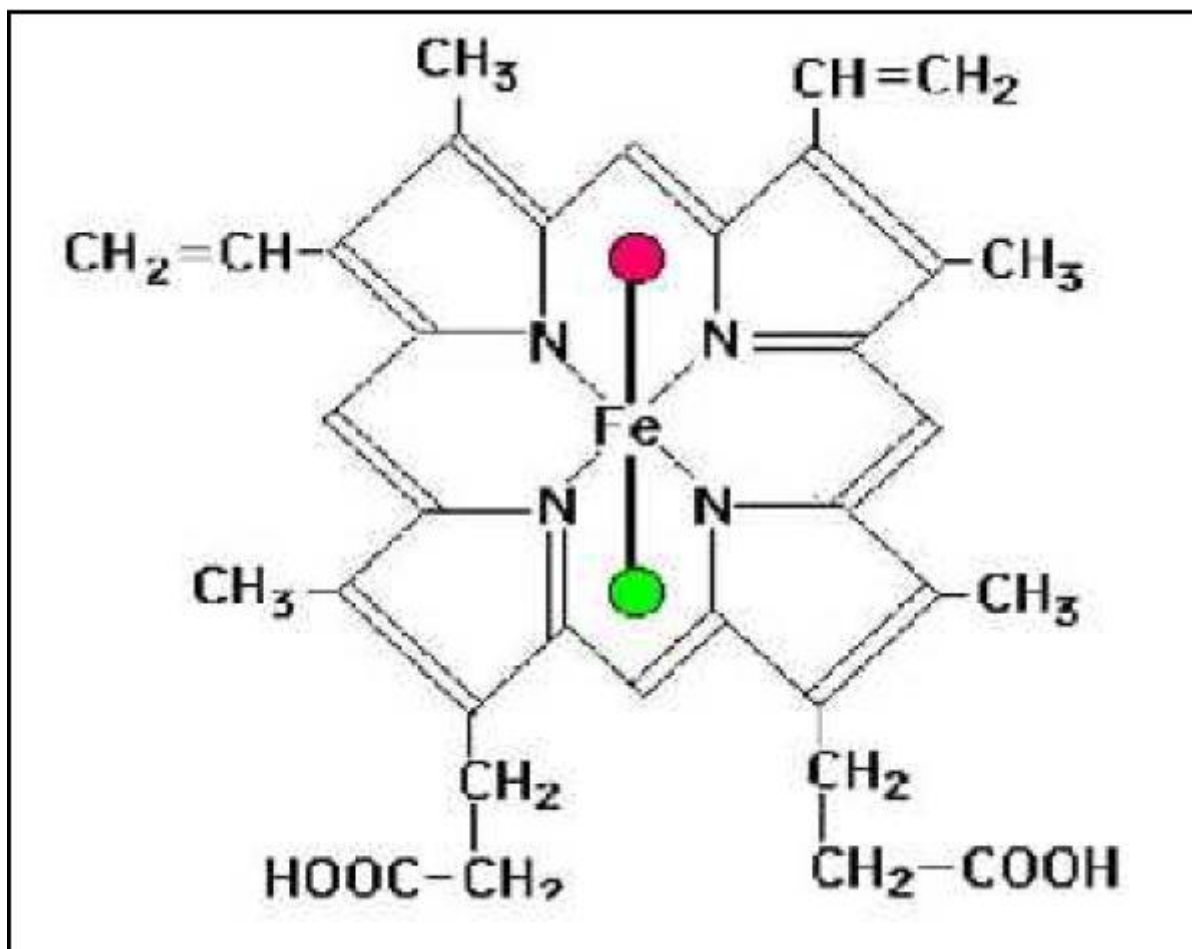


Figure 2: Structure de l'hème (Diakité, 2005).

1.3.2 Biosynthèse de l'hème

Le 85% de la biosynthèse de l'hème sert à faire de l'hémoglobine : érythropoïèse dans la moelle osseuse et 15% pour d'autres hémoprotéines ; majoritairement dans le foie, la biosynthèse dans la moelle osseuse est concertée avec le métabolisme de fer. Elle se fait dans les mitochondries des érythroblastes où tous les enzymes nécessaires sont réunis et dans le cytoplasme (Grand champ *et al*, 1981).

1.4. 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, 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 $\alpha_2\gamma_2$, 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 ($\alpha\delta 2$) (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.

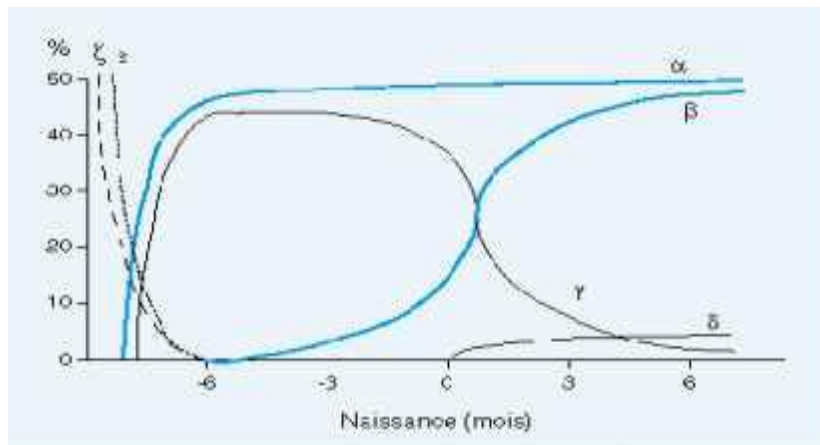


Figure 03 : Biosynthèse des chaînes de globine au cours de la vie fœtale et jusqu'à l'âge de 6 mois (Rosa et al, 1993)

1.5. Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine assure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Une molécule d'oxygène se fixe par atome de fer 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.

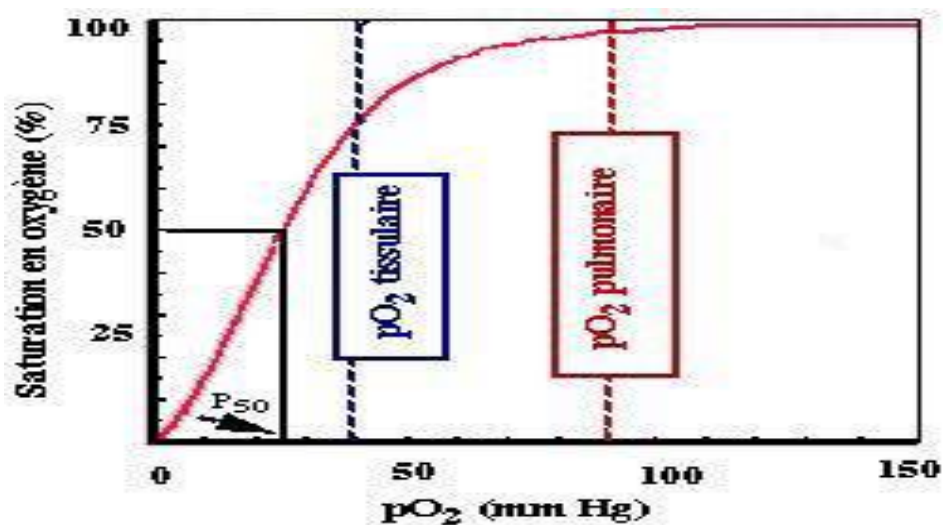


Figure 04 : Courbe de saturation de l'hémoglobine (Arthur et Guyton, 1974).

La courbe de saturation de l'hémoglobine en fonction de la pO_2 présente une allure sigmoïde d'un point de vue moléculaire, cette fixation est un phénomène coopératif (en relation avec l'allostérie) dû à l'association et au recrutement différent des quatre sous-unités de l'hémoglobine (**Wijgerdeet al, 1996**). Le segment initial de la courbe correspond à l'oxygénation du premier sous-unité du tétramère et témoigne d'une faible affinité de celle-ci pour l'oxygène. La pente de la courbe traduit la coopérativité. Le segment terminal de la courbe correspond, quant à lui, à l'oxygénation de la dernière sous-unité et révèle sa forte affinité pour le ligand (**Lee et al, 1999**).

L'oxygène se comporte comme un ligand qui stimule le changement de conformation de chaque sous-unité. La fixation d'une première molécule est relativement lente. L'oxygénation de cette première sous-unité entraîne la fixation d'oxygène successivement sur les autres sous-unités d'une façon auto catalytique (**Faivre-Fiorinaet al, 1998**).

Pour une pO_2 100mmHg, correspondant à la pression de l'alvéole pulmonaire.

L'hémoglobine est saturée complètement (97,5%). En revanche, au niveau des tissus où la pO_2 est de 35 mm Hg. La combinaison de l'hémoglobine à l'oxygène s'exprime en termes de pourcentage (%) de saturation, soit le rapport de l'oxyhémoglobine à l'hémoglobine totale. L'équilibre $Hb + O_2 \rightarrow HbO_2$ est réglé par la pO_2 . L'oxygène sanguin est combiné pour 98,5% de sa totalité. La faible part restante joue un rôle capital et assure la pO_2 (**Arthur et Guyton, 1974**). L'oxyhémoglobine libère l'oxygène au fur et à mesure que la pO_2 diminue. Plusieurs autres facteurs influencent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, le principal étant la pression partielle en oxygène (plus la pression en oxygène est élevée et plus l'affinité de l'Hb pour l'oxygène baisse), mais également divers autres : baisse du pH, augmentation de la température ou augmentation du 2,3 DPG auront pour effet une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (**Vanbourdolleet al, 2007**).

1.6. Les gènes des globines

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 16p ter et ceux de la famille β sur le chromosome 11 dans la région 11 p125 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 , $G\gamma$, $A\gamma$, 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. L'ordre séquentiel des gènes de 5' en 3', sur le chromosome est le même que celui de leur expression au cours du développement. Les gènes de globine comportent trois zones codantes (exons) séparées par deux zones non-codantes (introns). Il existe également des zones non codantes situées en 3' et 5' du gène. Les introns (IVS) débutent classiquement par une séquence GT et se terminent par une séquence AG. Les gènes α , β et ζ diffèrent considérablement par la taille des introns.

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 spécifique. 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 le site de reconnaissance pour la poly-adénylation. Des séquences de spécificité tissulaire, appelées LCR (Locus Control Région) 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).

1.6.1 Groupe des gènes de type α

Il est localisé sur le chromosome 16. Il comprend, de 3' à 5' (Sur une petite séquence de DNA de 35Kb) :

- deux gènes de structure $\alpha 1$ et $\alpha 2$, fonctionnels dès la vie embryonnaire
- un gène de structure ζ permettant la formation des chaînes ζ (qui remplacent les chaînes α au cours des premières semaines de la vie embryonnaire). Chez un sujet normal, les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont dupliqués. Il existe donc quatre gènes de structure α pour une paire de

chromosomes. En revanche, les gènes α_2 sont trois fois plus exprimés que les gènes α_1 (Sadelain, 2003).

1.6.2 Groupe des gènes de types β

Il est localisé sur le bras court du chromosome 11 (dans un fragment de DNA de 60 Kb) et il comprend de 3' vers 5' :

- un gène β , dont l'expression débute à la fin du premier trimestre de gestation
- un gène δ , fonctionnel après la naissance
- deux gènes γ_A et γ_G qui diffèrent par la variation d'un acide amine en position 136 de la chaîne fœtale (glycine et alanine)
- un gène ϵ embryonnaire.

Le gène β n'est pas dupliqué, contrairement aux gènes α . Les lésions qui touchent les gènes β s'expriment :

- pour 50% de l'hémoglobine totale si un seul gène est atteint
- pour 100% de l'hémoglobine totale si aucun des deux gènes n'est fonctionnel (Sadelain, 2003).

En conséquence, la plupart des lésions qui portent sur le gène β sont plus sévères que celles qui atteignent les gènes α . Pour chacun des groupes de gènes (α et β), il est possible de mettre en évidence des pseudos gènes qui représentent des analogies avec les gènes de groupe considéré mais qui ne sont pas fonctionnels. Des structures participent au contrôle de l'activité des gènes, comme les sites de reconnaissances de l'ARNm polymérase permettant la transcription ou des enzymes de clivage des introns et d'épissage des exons (Sébahoun, 2005).

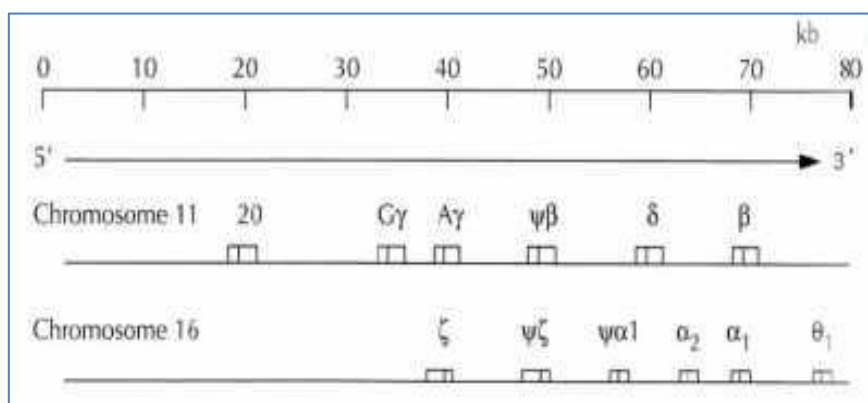


Figure 05 : Organisation des gènes globines (Vanbourdolle et al, 2007).

La séquence primaire des chaînes α et β se présente comme suit :

Chaîne α :

V-L-S-P-A-D-K-T-N-V-K-A-A-W-G-K-V-G-A-H-A-G-E-Y-G-A-E-A-L-E-R-M-F-L-S-F-P-T-T-K-T-Y-F-P-H-F-D-L-S-H-G-S-A-Q-V-K-G-K-K-V-A-D-A-L-T-N-A-V-A-H-V-D-D-M-P-N-A-L-S-A-L-S-L-H-A-H-K-L-R-V-D-P-V-N-F-K-L-L-S-H-C-L-L-V-T-L-A-A-H-L-P-A-E-F-T-P-A-V-H-A-S-L-D-K-F-L-AS-V-S-T-V-L-T-S-K-Y-R.

Chaîne β :

V-H-L-T-P-E-E-K-S-A-V-T-A-L-W-G-K-V-N-V-D-E-V-G-G-E-A-L-G-R-L-L-V-V-Y-P-W-T-Q-R-F-F-E-S-FG-D-L-S-T-P-D-A-V-M-G-N-P-K-V-K-A-H-G-K-K-V-L-G-A-F-S-D-G-L-A-H-L-D-N-L-K-G-T-F-A-T-L-S-E-L-H-C-D-K-L-H-V-D-P-E-N-F-R-L-L-G-N-V-L-V-C-V-L-A-H-H-F-G-K-E-F-T-P-P-V-Q-A-A-Y-Q-K-V-V-A-G-V-A-N-A-L-A-H-K-Y-H.

Une chaîne polypeptidique α ou β présente sept ou huit segments en forme d'hélice droite reliés par des segments comportant parfois des coudes. Bien que les chaînes α et β aient des séquences différentes, elles présentent des structures tertiaires très similaires.

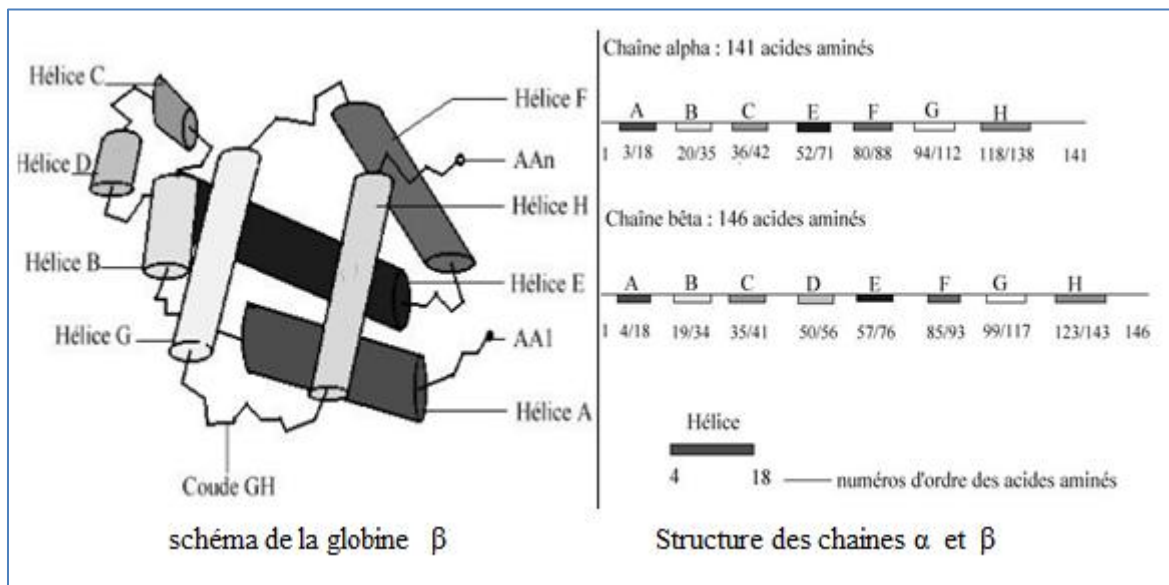


Figure 06 : structure des chaînes α et β (Vanbourdolle et al, 2007).

Deuxième chapitre : Les hémoglobinopathies

2. LES HEMOGLOBINOPATHIES

Les hémoglobinopathies se subdivisent en deux groupes. Le premier correspond à la présence d'une hémoglobine de structure anormale et le second a un défaut de synthèse, partiel ou total, de l'une des sous-unités d'hémoglobine (thalassémies) 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, 1991)**.

2.1. Les hémoglobinoses

On parle d'hémoglobinose lorsqu'il y a synthèse d'une nouvelle chaîne de globine par substitution d'un ou de plusieurs acides aminés de l'une des chaînes de la globine **(Girodon et al, 1995)**.

Il existe plusieurs types d'hémoglobinoses différentes les unes des autres par la qualité et la position de l'acide aminé substitué dans la chaîne de la globine **(Diakite, 2005)**.

2.2. L'hémoglobinoses S ou drépanocytose

2-2-1 Définition

La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies, d'origine génétique, elle est due à une mutation sur le chromosome 11 du gène de la β -globine. Cette variation autosomique récessive est à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (Hb S). Cette dernière présente des caractéristiques rhéologiques particulières aboutissant, dans certaines conditions, à la falciformation et à la vaso-occlusion, responsable de complications à court, moyen et long termes.

Cette pathologie hémolytique chronique est associée à un fond permanent de vaso-occlusion dont les poussées exposent les patients à des lésions ischémiques tissulaires potentiellement graves avec parfois mise en jeu du pronostic vital. Si les sujets les plus gravement atteints sont les homozygotes S/S, l'expression de la maladie présente de grandes variations interindividuelles dans l'évolution de la pathologie **(Santin et Renaud, 2013)**.

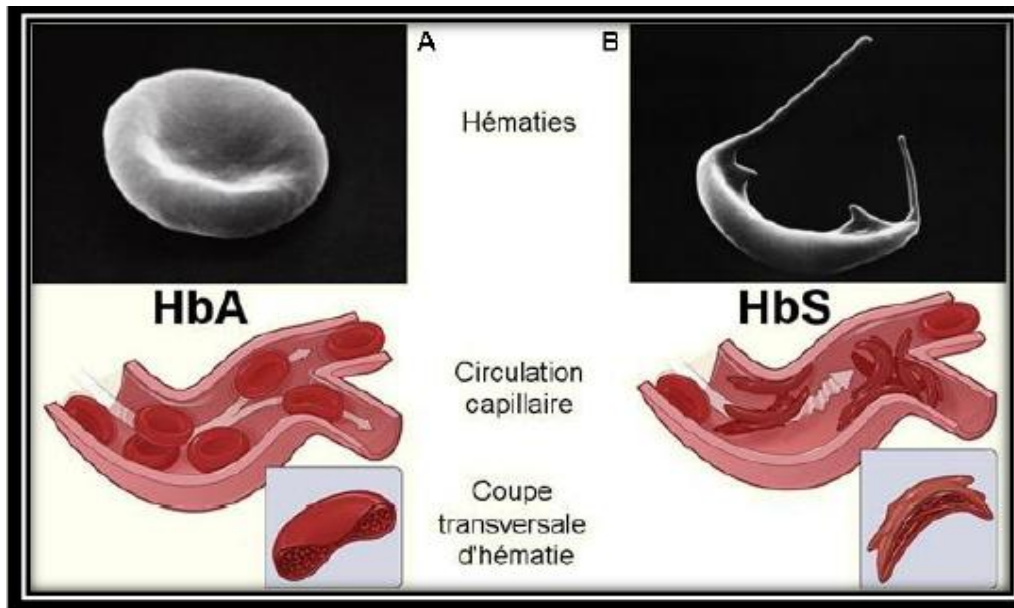


Figure 07: Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins (Nayalex., 2014).

Globules rouges normaux HbA (diamètre $8\mu\text{m}$). La structure élastique des globules rouges leur permettent de circuler facilement dans les gros comme dans les petits vaisseaux sanguins (diamètre $4\mu\text{m}$).

Globules rouges anormaux HbS. La structure rigide et falciforme des globules rouges ne leur permettent pas de circuler facilement dans les petits vaisseaux.

2.2.2 Historique

C'est en 1910 que la maladie fut découverte chez un étudiant Jamaïcain J B Herrick, par la présence d'hématies déformées en faucilles. Cette caractéristique (drépanos = faucille en grecque) donnera à la maladie le nom d'anémie a cellule **falciforme** (Giro et 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 trace électrophoretique 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 (Crédos. 2005).

2.2.3 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 Taref) ainsi que Cherchell au centre, où dénombre le plus grand nombre des malades. Comme pour toutes les maladies génétiques à transmission récessive, en raison de la fréquence des mariages consanguins, encore élevé dans notre pays (**Bradai., 2013**).



Figure 08: Répartition mondiale de la drépanocytose
(Frédéric et al. 2016)

2.2.4 Physiopathologie

L'anomalie initiale responsable de la drépanocytose est une transversion adénine et thymine au niveau du 6^{ème} codon du bêta-globine, traduite au niveau protéique par la substitution d'un acide aminé (acide glutamique par la valine) d'où un changement de charge et de polarité induit à la surface de la molécule de l'hémoglobine S. Cette anomalie de structure est responsable de la polymérisation de l'hémoglobine S. Cette polymérisation aboutit à la

formation de fibres protéiques plus ou moins organisées parallèlement au grand axe du globule rouge.

Cette étape initiale ralentie par la présence d'hémoglobine fœtale (HbF) constitue la gélification de l'hémoglobine. Elle s'associe à une diminution de la solubilité sans altération de la déformabilité du globule rouge. La poursuite de ce processus jusque là réversible conduit à la formation d'un réseau rigide dans le globule rouge ; qui se déforme perd sa souplesse et se fragilise constituant ainsi les drépanocytes. Les facteurs qui déclenchent ce phénomène sont : l'hypoxie, la déshydratation, l'acidose, la fièvre, le froid (Elsevier, 1997).

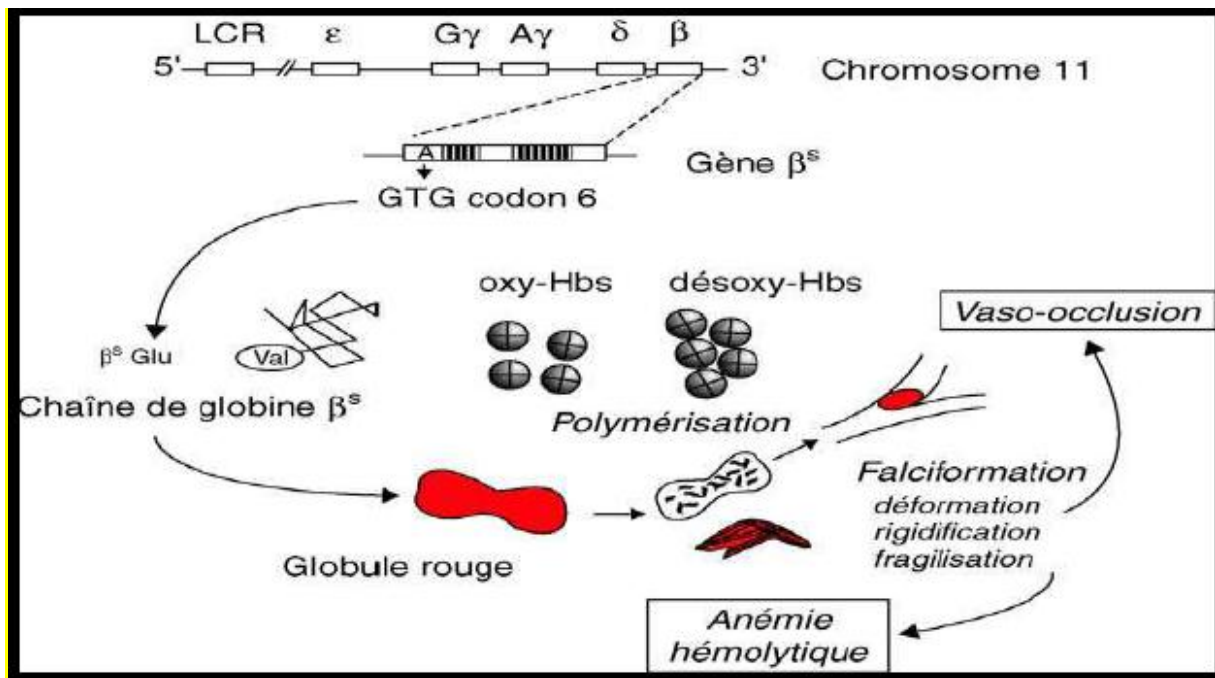


Figure 09: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. (Lalie *et al.*, 2005)

2.2.5 Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire

2.2.5.1 Mécanismes de la polymérisation

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 neutre par un acide aminé apolaire hydrophobe la valine, modifie 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. 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

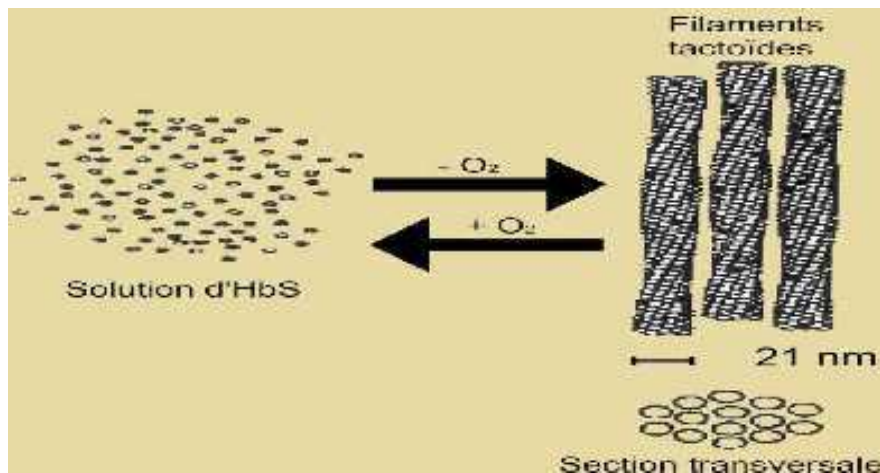


Figure 10: Formation réversible de filaments tactoïdes en milieu désoxygéné (Santin et Renaud. 2013).

2.2.5 .2 Facteurs modulateurs de la polymérisation

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

- La concentration en HbS
- L'augmentation de la température
- Un taux élevé en 2-3 diphosphoglycérate
- La diminution de pH ou acidose
- Une Pa O₂ basse < 45 mm Hg

2.2.5 .3 Déformation du globule rouge drépanocytaire

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 11 : Déformation du globule rouge drépanocytaire (www.filsantejeunes.com)

2.2.6 Complications

Les évènements aigus spécifiques à la drépanocytose amenant le patient à consulter, le plus souvent aux urgences, sont les suivants :

- la crise vaso-occlusive osseuse hyperalgique, premier motif de consultation des patients
- Le drépanocytaires.
- Syndrome thoracique aigu.
- Le priapisme.
- L'anémie aiguë.
- Les complications abdominales.
- Les accidents vasculaires aigus.
- Les épisodes infectieux.

Ces patients sont à considérer d'emblée comme des urgences vraies afin de déceler ou d'infirmier tout critère de gravité, et de les soulager de douleurs souvent intolérables et paroxystiques. Néanmoins, le motif de recours aux urgences pourra ne pas être directement lié à la drépanocytose mais la prise en charge et la surveillance devront être minutieuse (**Santin et Renaud 2013**).

2.2.7 Diagnostic

Le diagnostic d'Hbs peut s'effectuer au niveau de l'ADN en utilisant des enzymes de restriction. La méthode la plus classique consiste à amplifier par PCR un fragment d'ADN contenant l'exon I de la chaîne β puis de soumettre ce réplicon à l'action d'une enzyme de restriction et d'analyser les produits de digestion par électrophorèse. D'autres méthodes possibles sont :

- l'utilisation d'une amorce modifiée pour la PCR (ARMS) ou l'hybridation par une sonde spécifique (**Wajcman et Galacteros, 2000**).
- l'utilisation d'électrophorèse capillaires d'hémoglobine : en tampon alcalin, dans laquelle l'hémoglobine S migre entre les fractions A et A2.

2.2.8 Traitement

Les principaux traitements utilisés sont transfusion sanguine, la greffe de moelle osseuse, et les traitements pharmacologiques (**Medkour, 2008**).

La greffe de moelle osseuse (ou « greffe » de cellules souches hématopoïétiques) présente un pourcentage d'efficacité supérieur à 80% (**Redding-Lallinger et Knoll, 2006**). Une alternative serait la thérapie génique malgré des résultats positifs avec les modèles de souris

drépanocytaires ex : exprimant l'HbS humaine (**Pawliuk et al, 2001**), la transposition à l'homme reste à réaliser (**Sadelain et al, 2004**). Il est d'ailleurs à noter qu'à ce jour aucun modèle de souris transgénique de la drépanocytose n'en reproduit fidèlement la pathologie humaine.

Les traitements pharmacologiques sont les plus fréquemment appliqués:

1-Induction d'HbF: hémoglobine non polymérisant (**Steinberg, 2006**).

2- Modulation de la densité des érythrocytes et inhibition de la déshydratation (**Lew and Bookchin, 2005**).

-Inhibition du Co transport ($K^+ - C^+$ / magnésium oral)(**De Franceschiet al. 1997**), et /ou du canal Gardos(**Mueller and Brugna, 2001**),

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

2.2.9 Traitement visant la circulation et la microcirculation

-Anti-adhésion cellulaires (**Telen, 2007**).

-Thérapie(s) antioxydant et/ou anti-inflammatoire (**Redding- Lallinger and Knoll, 2006**).

2.3. Génétique et biologie moléculaire

2.3.1 Transmission

La drépanocytose est une affection génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif, car seuls les homozygotes sont considérés comme malades.

Ainsi dans un couple de sujets hétérozygotes (AS), à chaque grossesse, la probabilité de naissance d'un enfant homozygote SS est de 25 %, celle d'un homozygote AA de 25 % et celle d'un hétérozygote AS de 50 % Les différents mariages possibles (Lapie et al. 1995):

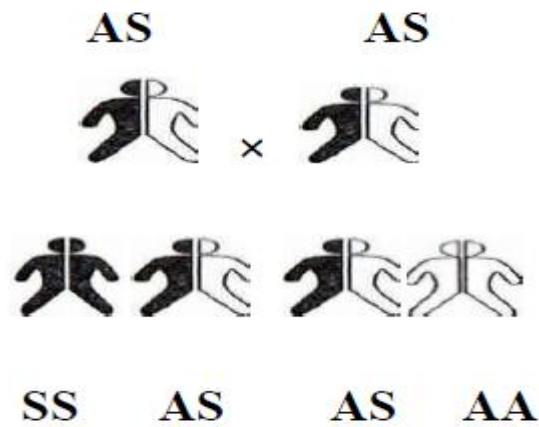
-Si l'un des parents est hétérozygote (AS) et l'autre parent est normal (AA)



-50 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

-50 % des enfants seront normaux (AA)

-Si Les 2 parents sont hétérozygotes (AS)

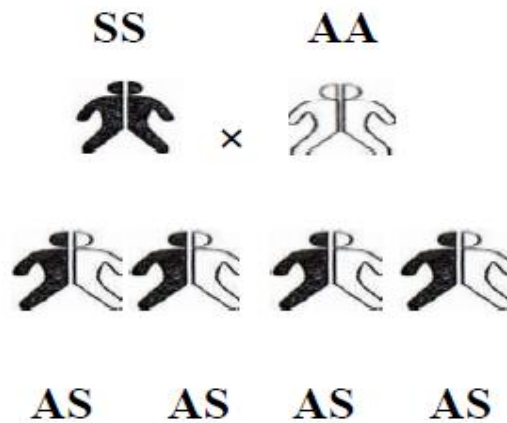


-25 % des enfants seront homozygotes (SS)

-50 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

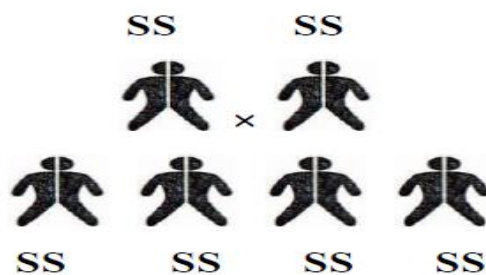
-25 % des enfants seront normaux (AA)

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



-100 % des enfants seront hétérozygotes (AS)

-Si Les 2 parents sont homozygotes (SS):



-100 % des enfants seront homozygotes (SS)

2.3.2 Détection de la drépanocytose par analyse génétique

2.3.2.1 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 mute ne peut plus être coupé par l'enzyme à cet endroit (El Barjaji, et al. 2004).

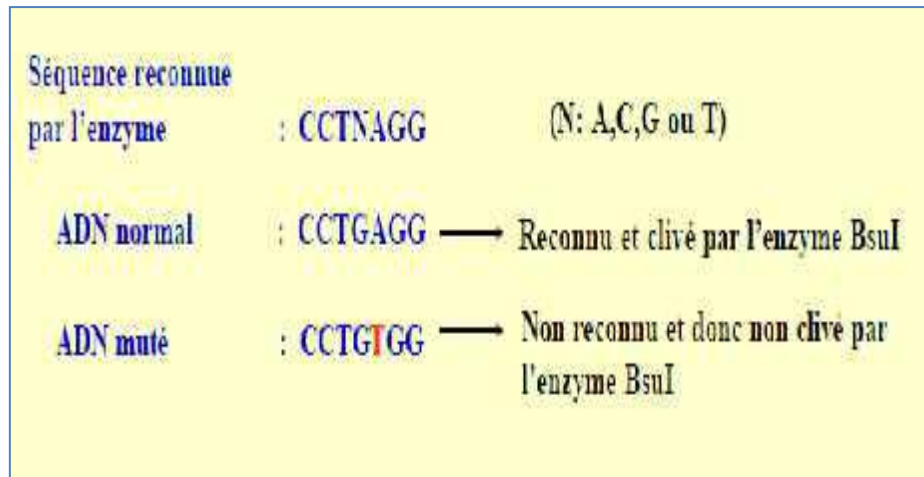


Figure12 : Principe de la détection (El Barjaji et al. 2004)

2.3.2.2 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 (**El Barjajiet al, 2004**)

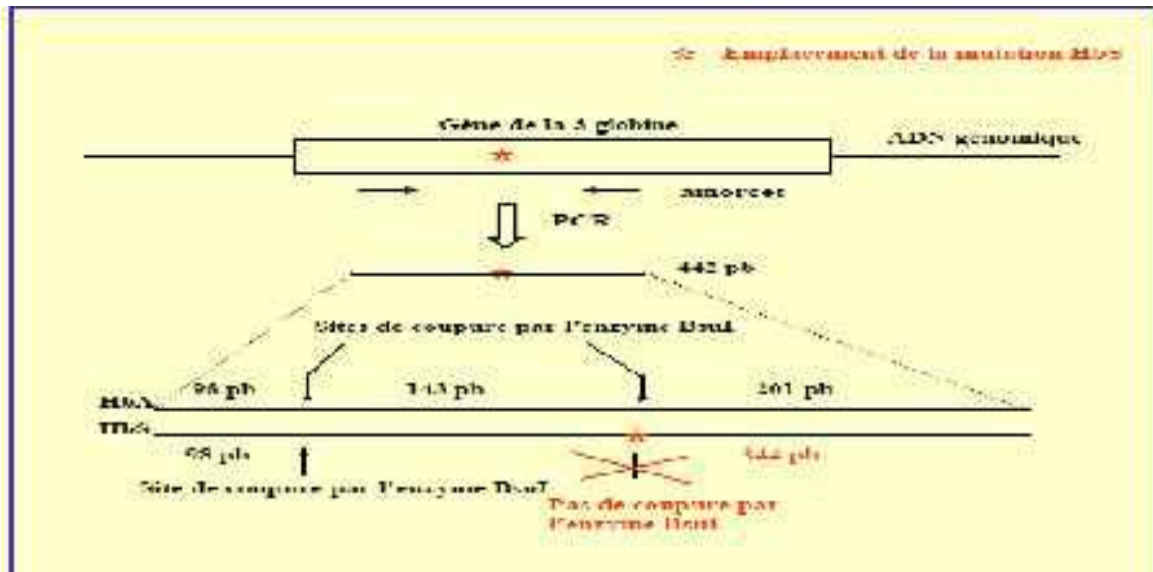


Figure13 : Détection de la mutation Hb s par l'enzyme de restriction BsuI (El Barjraji et al. 2004)

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

- soit les 2 copies sont normales (2x Hb A ou « AA »)
- soit une seule des 2 copies est mutée (1x Hb A et 1x Hb S ou « AS »)
- soit les 2 copies sont mutées (2x Hb S ou « SS ») (El Barjraji et al, 2004).

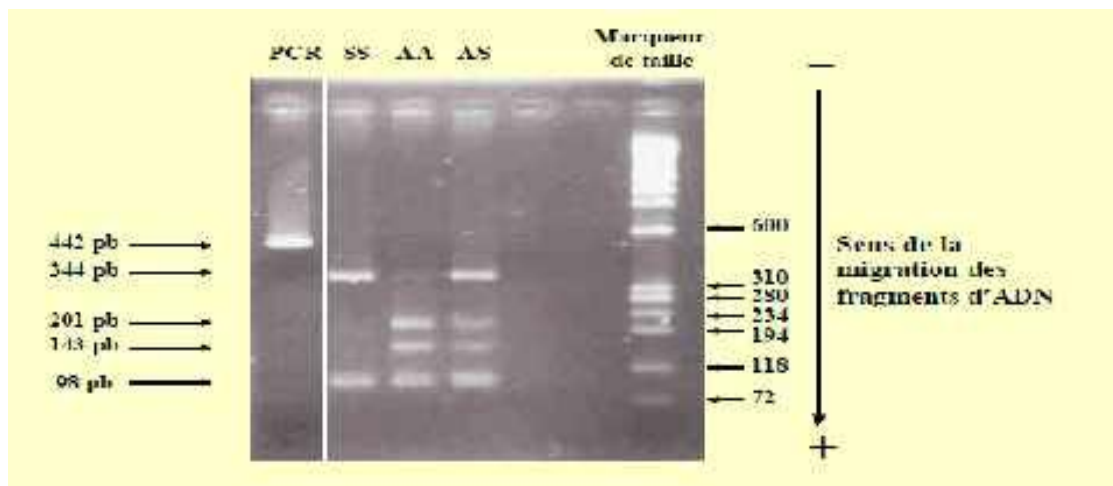


Figure14 : migration sur gel d'agarose des fragments résultants de la restriction par enzyme (El Barjraji et al, 2004)

2.3.2.3 Le conseil génétique et le 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 a risque, en âge de procréer, devrait donc bénéficier d'une recherche d'Hb anormale (essentiellement Hb S) et d'un trait β - thalassémique.

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 a 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 a effectuer entre la 12eme et la 15eme semaine de gestation et d'une interruption thérapeutique de grossesse.

Ce diagnostic, qui s'effectue sur l'ADN du fœtus obtenu a 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 toute fois savoir qu'a 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.

Partie II

Partie pratique

1. Matériel

1.1 Type et population d'étude

Etude rétrospective descriptive, réalisée sur 55 patients drépanocytaires et 50 Sujets sains provenant des différentes wilayas des régions du l'Est Algériens.

a- Critères d'inclusion

- Age inférieur à 33ans
- Tous les patients ayant un diagnostic confirmé de β thalassémie.
- Patients suivis régulièrement au sein de l'unité pédiatrique.

b- Critères d'exclusion

- Patients non originaires des régions de l'Est Algérien.

1.2 Présentation de la région d'étude

- ✓ Hôpital Sidi Mabrouk à CONSTANTINE : l'établissement hospitalier spécialisé (Mère et enfant, de Constantine Sidi Mabrouk, est composé de deux structures hospitalières distantes l'une de l'autre : la clinique de gynécologie obstétrique et l'hôpital de pédiatrie et chirurgie pédiatrique.
- ✓ ESPH de Bakkaria de Tébessa: l'établissement sanitaire public hospitalier de Bakkaria à 10km au Nord-Est de Tébessa, et le plus grand hôpital de la ville, un hôpital multiservices pour hommes et femmes de différentes régions de l'état, dont les patients les plus en vue sont des patients atteints de cancer et de sang. Il y a aussi un laboratoire où l'analyse la plus importante.
- ✓ ESPH de KhaldiAbedl-Azize de Tébessa: l'établissement sanitaire public hospitalier est réservé exclusivement aux maladies maternelles et infantiles et à la pédiatrie, de la ville de Tébessa. L'ancien hôpital de la ville.

1.3 Durée d'étude

Notre étude c'est étalé sur une période d'environ 3 mois du début de janvier 2019 jusqu'à la fin de Mars 2019.

1.4 Supports utilisés dans l'enquête statistique

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers des patients sous forme papier.
- Les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Fiche d'exploitation (annexe 2).

2. Méthodologie de l'enquête

Pour connaître la fréquence de la drépanocytose dans des régions du l'Est Algérien, nous avons consulté les dossiers médicaux et les fiches de surveillance des patients, afin de recueillir plusieurs données générales concernant chaque patient (l'âge, le sexe, âge de diagnostic, la consanguinité, leur origine et les paramètres hématologiques et cliniques).

Enfin, tous ces paramètres ont été organisés dans un tableau EXEL (Microsoft office Excel 2007) afin de faciliter l'interprétation des résultats.

2.1 Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin à été réalisé par ponction veineuse et le sang a été recueilli dans des tubes EDTA et dans des tubes secs, le test de falciformation et l'hémogramme ont été réalisés dans les meilleurs délais avec le sang recueilli sur EDTA.



Figure 15 : Automate médonique CA 620

Le point de départ du diagnostic biologique repose sur des tests principaux et reproductibles :

- Tests hématologique : l'hémogramme avec numération des globules rouges, calcule des constantes érythrocytaires :

- Volume globulaire moyen(VGM).

- Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine(TCMH).

La mesure des taux d'hémoglobine (Hb).

Examen des hématies sur le frottis

- Tests biochimique : Electrophorèse Capillarys d'hémoglobine Si les résultats de l'hémogramme (GR, VGM, TCMH, Hb) sont diminués en parallèle par rapport aux valeurs normales, il faut faire une électrophorèse de l'hémoglobine pour détecter l'hémoglobinopathie.

L'hémogramme

L'hémogramme est le principal examen en hématologie, on regroupe sous ce nom la mesure des taux d'hémoglobine et différents éléments figurés du sang, réalisée sur un échantillon du sang. Il comporte une étude quantitative des cellules : numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, mesure ou calcule de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, étude des constantes ou indices érythrocytaires (VGM et TCMH) et plaquettaires. La réalisation de l'hémogramme, qui a longtemps reposé sur un dénombrement en microscope optique après dilution manuelle, a été révolutionnée par le développement d'automates. Les automates permettent l'analyse d'un grand nombre de cellules et fournissent ainsi des résultats précis et reproductibles. Ils doivent cependant être quotidiennement vérifiés et calibrés pour éviter qu'ils ne s'écartent pas des seuils de normalité et les résultats doivent être contrôlés dans toutes les situations pouvant favoriser des artefacts.

Numération des globules rouges

L'appareil que nous avons utilisé est le coulter (figure 9) (l'automate médonique CA (cell analyseur.620). 4,5 ml de sang veineux est prélevé directement dans des tubes spéciaux contenant 0,5 ml d'EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétate) dans une température ambiante varie de 20 à 22°C. Un tube est placé en contact avec l'aiguille de l'appareil qui va absorber 100 µl de sang destiné à l'analyse, le résultat s'affiché par la suite sur l'écran du coulter (Samama *et al*, 1970).

Volume globulaire moyen (VGM)

Le paramètre VGM est dérivé de la courbe de distribution des GR. Il est calculé par la division du volume globulaire compris dans un mm³ de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre des hématies contenu dans le même volume.

L'hématocrite (HT)

L'hématocrite est défini comme étant le volume emballé de globules rouges dans le sang total. Il est calculé par le produit du VGM par le nombre des GR. Si aucune VGM n'est tirée d'un échantillon en raison de trop faible nombre des érythrocytes, aucune HT n'est calculée.

Le taux d'hémoglobine (Hb)

L'hémoglobine est déterminée à partir de la dilution 1 :400. Pour chaque échantillon, un vide est mesuré comme une référence, cela signifie que toute dérive dans le réactif et de la cuvette absorption ou de la lampe est éliminé. Le système se compose d'un photomètre lampe au tungstène, une cuve avec une longueur de 15 mm et un filtre à une longueur d'onde de 535 nm (bande passante de 20 nm). Les lectures sont légèrement corrigées les taux d'hémoglobine pour la turbidité.

Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

La TCMH est calculée par $\text{taux d'Hb} / \text{nombre des GR}$ donnant la concentration moyenne d'hémoglobine dans chaque hématie.

Examen des hématies sur le frottis

Elle est réalisée en étalant une fine goutte de sang sur une lame de verre et l'en examine au microscope après coloration (la coloration utilisée est le May-Grunwald-Giemsa, MMG). Cet examen au microscope permet d'étudier la morphologie des hématies. Normalement toutes les hématies ont approximativement même forme, même coloration et même diamètre. Toute modification de ces données traduit un état pathologique.

Electrophorèse sd'hémoglobine

L'électrophorèse est une séparation des différentes variétés d'une substance par un champ électrique en utilisant leurs variations de propriétés migratoires dans ce champ. Cet examen de laboratoire biologique permet d'isoler les différentes formes d'hémoglobines

Principe

Les acides aminés de la globine situés à l'extérieur de la molécule sont hydrophiles et

ont une charge électrique. Cette charge, modifiée selon le pH environnant, est responsable des différences de migration des molécules d'Hb dans un champ électrique et dans des conditions bien déterminées (pH du tampon de migration, support utilisé).

Prélèvement de 5 ml de sang recueilli sur anticoagulant. Le jeun n'est pas nécessaire.

Le prélèvement est accompagné des renseignements cliniques qui doivent impérativement mentionner l'ethnie, Interprétation et intérêt, Hémoglobine anormale.

L'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH 8 permet de différencier les Hb anormales les plus fréquentes. Toutefois, certaines Hb anormales possédant la même mobilité électrophorétique, la différenciation se fait soit grâce à des critères ethniques, soit grâce à des examens complémentaires.

L'Hb C ne se voit que dans la race noire alors que l'Hb E qui migre au même endroit ne se rencontre que dans la race jaune. L'Hb S, caractéristique de la drépanocytose, est responsable de la falciformation des hématies contrairement à l'Hb D qui a la même mobilité, l'électrophorèse sur gel d'agar à pH 6,2, moins couramment pratiquée, permet de différencier directement les Hb anormales qui migrent au même endroit sur acétate de cellulose (Hb S et Hb D d'une part, Hb C, Hb O et Hb E d'autre part)

Le test de falciformation

Principe du test

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

C'est un test simple consistant à provoquer in vitro la désoxygénation puis la polymérisation de l'hémoglobine.

Réalisation du test

Le sang frais recueilli sur tube EDTA a été mélangé à volume égal avec une solution isotonique, le mélange obtenu recouvert d'une lamelle a été lu après 30 minutes d'incubation sous huile à immersion. Par la suite, la falciformation a été recherchée au microscope, objectif 40. Dans tous les cas, si vous ne voyez pas d'hématies falciformes d'emblée, observez plusieurs zones car la falciformation est progressive et n'est pas homogène.

Le test est négatif si les hématies conservent leur forme. Le test est positif si les hématies prennent progressivement une forme de faucille, de feuilles de houx, de banane aux extrémités pointues, souvent dentelées.

Le test est positif pour le portage du trait drépanocytaire si quelques hématies sont en faucille (et qu'il n'y a pas de signes cliniques). Un sujet sain possède moins de 1% de cellules

falciformes.

En pratique le test de falciformation peut être couplé à une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, pour pouvoir affirmer qu'une bande suspecte ayant migré sur acétate de cellulose correspond à l'hémoglobine s.

On peut observer alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent la forme typique en faucille.

Résultats

3 .Résultats

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

3.1.1. Répartition de la population selon le type d'hémoglobinopathies

La figure 16 représente la distribution des cas de drépanocytoses en fonction du type d'hémoglobinopathie. Nos résultats confirment l'existence de différents types d'hémoglobinopathies dans la population de l'Est Algérien.

Parmi les 55 dossiers inclus dans l'étude, nous avons trouvé que le taux de chaque hémoglobinopathie est répartie comme suivant, 20 cas étaient du type Drépanocytoses homozygotes (S/S), 08cas étaient du type Double hétérozygote (S/C) et le plus fréquente avec 27 cas étaient atteints de la forme composite S/ β - thalassémies.

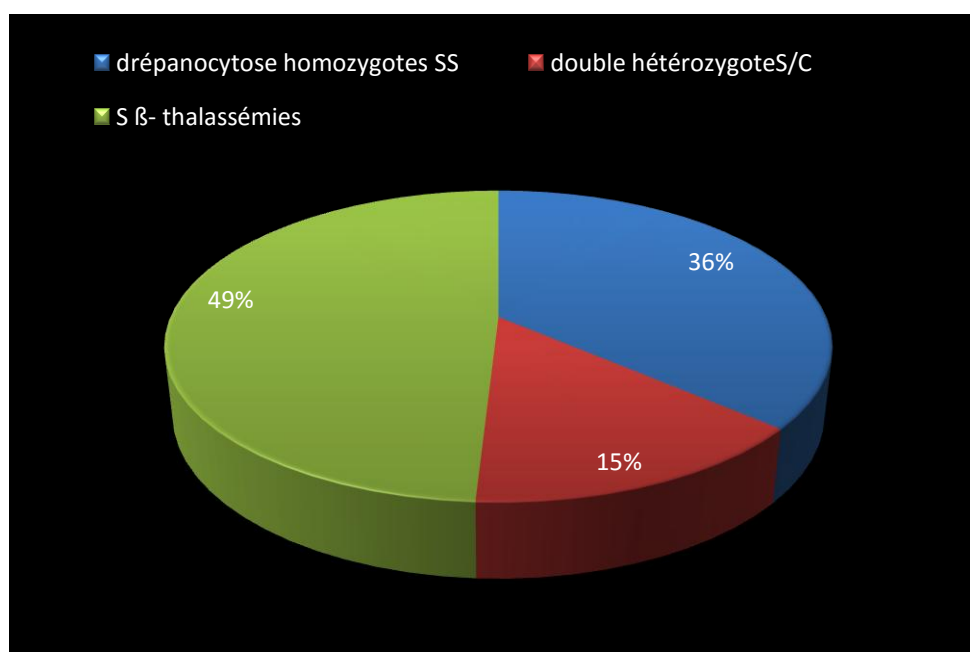


Figure 16 : Répartition des cas selon les différents types des hémoglobinopathies.

3.1.2 Répartition de la population selon l'âge

La fréquence de la maladie selon les tranches d'âges est présentée dans la figure 17. La répartition de nos patients selon les classes d'âge (d'amplitude 5 ans) montre que toutes les classes d'âge sont touchées par les trois types d'hémoglobinopathies. L'âge moyen de l'apparition des premiers symptômes de diagnostic des patients drépanocytaire est de 13 ans. La tranche d'âge comprise entre 11 et 15 ans est prédominante avec (35%), suivie de la tranche d'âge comprise entre 16 et 20 ans avec (25%). La tranche d'âge la moins fréquente est celles comprise entre 25 et 33 ans (4%).

D'après nos résultats (tableau 1), les formes homozygotes ont été détectées chez les enfants ayant un âge inférieur de 5 ans alors que la forme S β - thalassémies à l'âge entre 11 à 15 ans à détecter avec un grand pourcentage. Et la forme double hétérozygote S/C est identifiée chez un enfant de 6 ans. Pour les formes hétérozygotes, elles sont détectées à tous les âges sauf que l'âge à inférieure 5ans.

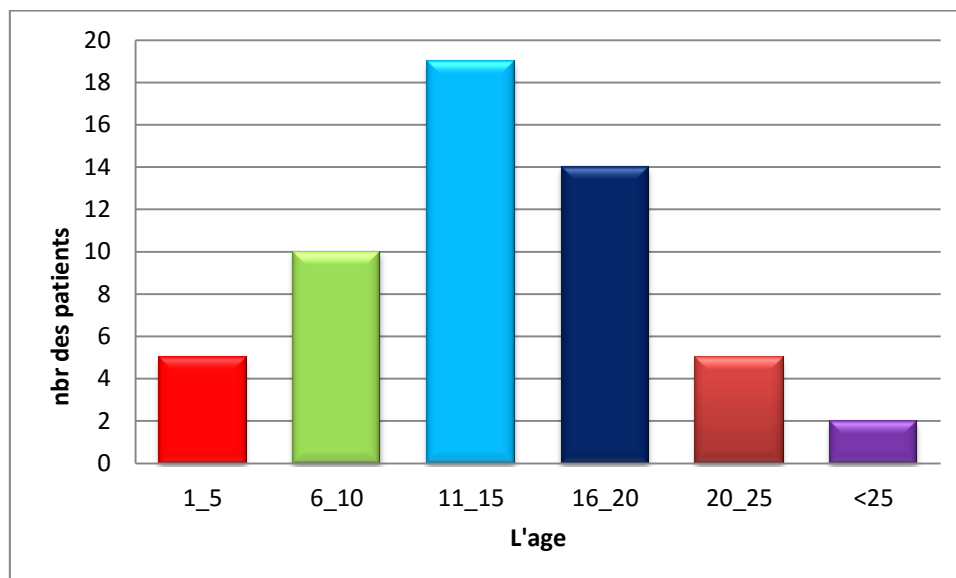


Figure 17 : Répartition des cas selon l'âge (amplitude de la classe est de 5 ans).

Tableau 1 : Répartition des malades selon les différents types des hémoglobinopathies en fonction de l'âge.

Classe d'âge	1 - 5	6 - 10	11- 15	11 - 20	20- 25	<25
Drépanocytoses homozygotes(S/S)	2	5	6	5	0	2
Double hétérozygote (S/C)	0	2	2	3	1	0
S β - thalassémies	3	3	10	7	4	0
Total	5	8	18	15	5	2

3.1.3 Répartition des patients selon l'âge au diagnostic

La figure 18 représente la répartition des patients selon leurs âges au moment du diagnostic qui varie entre 1 mois et 9 ans. Nos résultats montrent que l'âge au diagnostic le plus grande est 3ans (15 patients), suivie par l'âge au diagnostic de 4 ans(14 patients),et après l'âge au diagnostic de 2 ans (10 patients) et l'âge au diagnostic inférieur à 2 ans(9 patients),et enfin l'âge au diagnostic supérieur à 6 ans (8 patients).

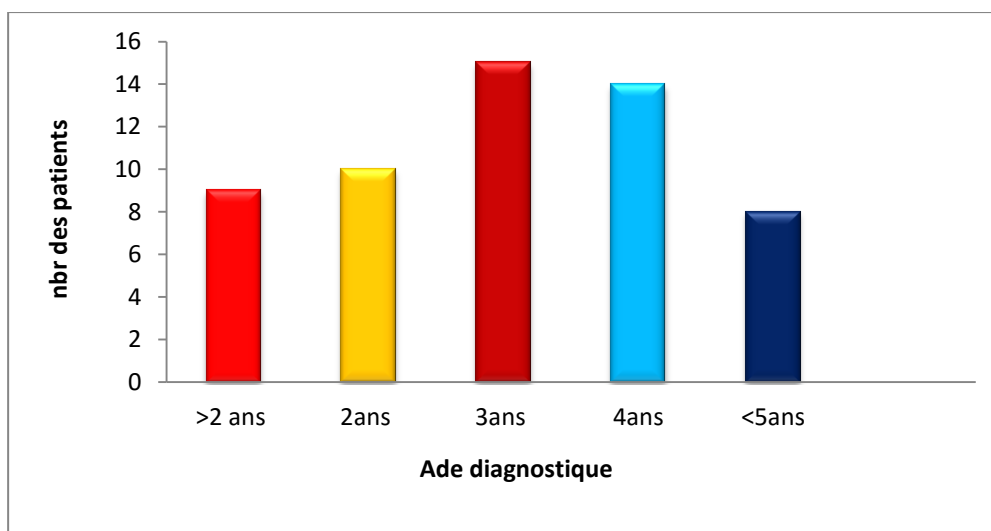


Figure 18 : Répartition des cas selon l'âge au diagnostic.

3.1.4 Répartition des patients selon le sexe

Nos résultats (tableau 2), confirme que cette pathologie peut toucher Approximativement les deux sexes. Le nombre des patients de sexe masculin est de 29 cas ce qui représente 53 % de l'ensemble des cas (55 cas), ce nombre est relativement supérieur au nombre de malades de sexe féminin 26 cas qui est représenté 47% de l'ensemble des cas figure 19 .

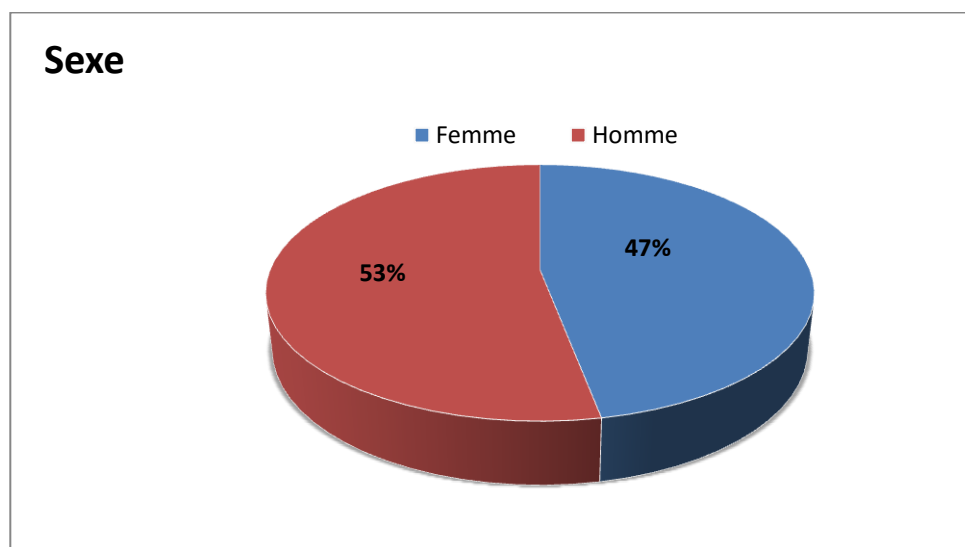


Figure 19 : Répartition des cas selon le sexe

Tableau 2 : Répartition des malades selon les différents types des hémoglobinopathies et répartition de la population selon le sexe.

Sexe	F	M
Drépanocytoses homozygotes(S/S)	9	11
Double hétérozygote (S/C)	4	4
S β- thalassémies	13	14
Total	26	29
Pourcentage%	47%	53%

3.1.5 Répartition des patients selon la région

La figure 20 représente la répartition des patients selon leurs régions. Les résultats montrent que la région de Constantine comporte le plus grand nombre de patients (62%) après la région de Skikda (16%) suivie par la région Mila (9%), et la région de Tébessa (7%), et les régions Oum el Bouaghi, Guelma et Jijel à pourcentage (2%), ceci s'explique par le fait que les autres villes ont leur propre service de pédiatrie.

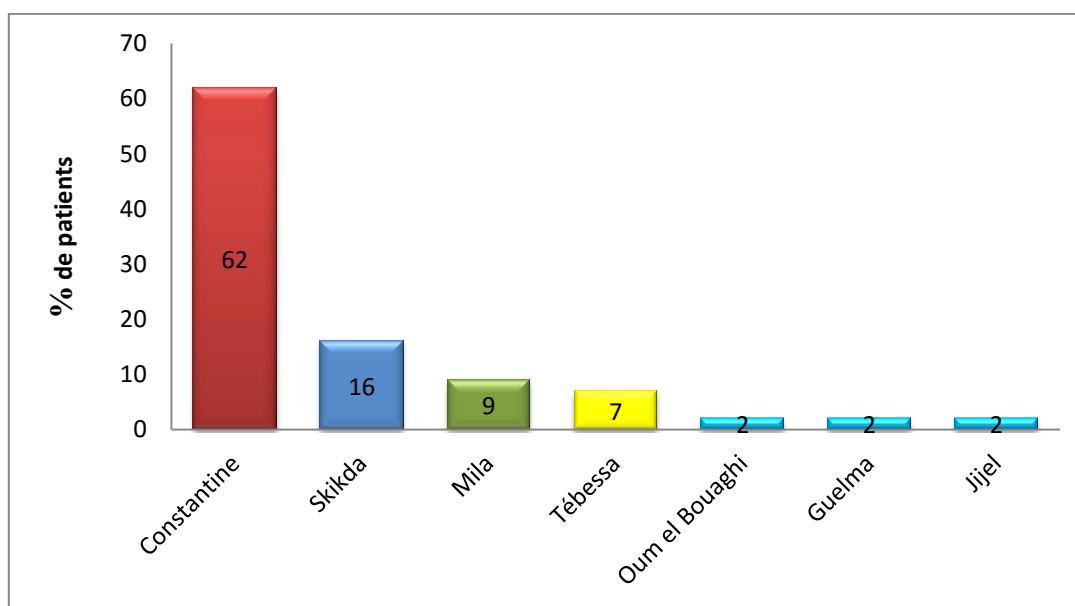


Figure 20: Répartition des cas selon la région%.

3.2 Données cliniques

3.2.1 Fréquence de consanguinité

La répartition de nos patients drépanocytaires en fonction de la consanguinité révèle que 25% des patients drépanocytaires issue de mariage consanguin et 75% de mariage non consanguin figure 21.

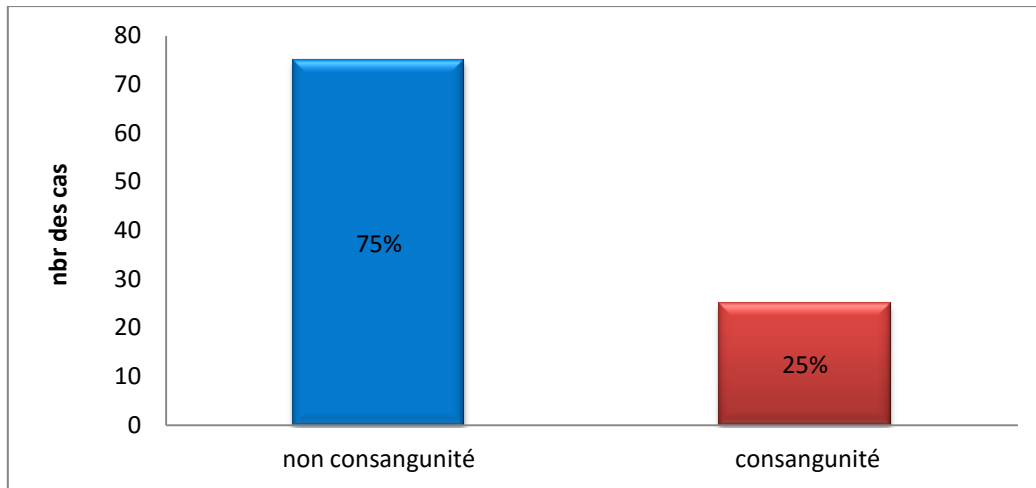


Figure21 : Le taux de la consanguinité chez les patients drépanocytaires

3.3 Etude hématologique

a. Variation des GR chez les témoins et les malades

Nous avons souligné une diminution significative ($p < 0,01$) du nombre des globules rouges chez les sujets drépanocytaires ($3,64 \pm 1,98$) par rapport aux témoins (4.254 ± 0.378).

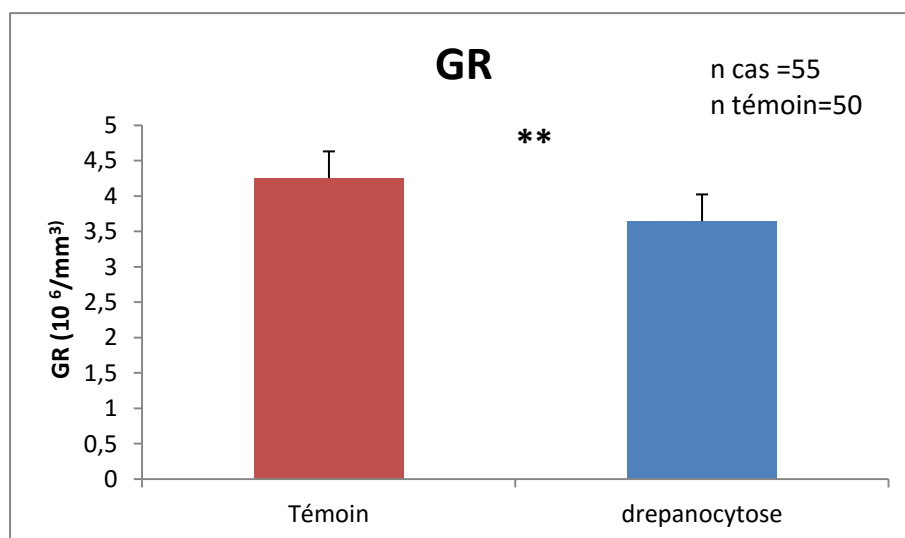


Figure22 :Variation du nombre des globules rouges chez les témoins et les drépanocytaires

b. Variation de l'Hgb chez les témoins et les drépanocytaires

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du taux de l'hémoglobine chez les malades ($8,243 \pm 1,595$) par rapport aux témoins ($12,774 \pm 1,244$).

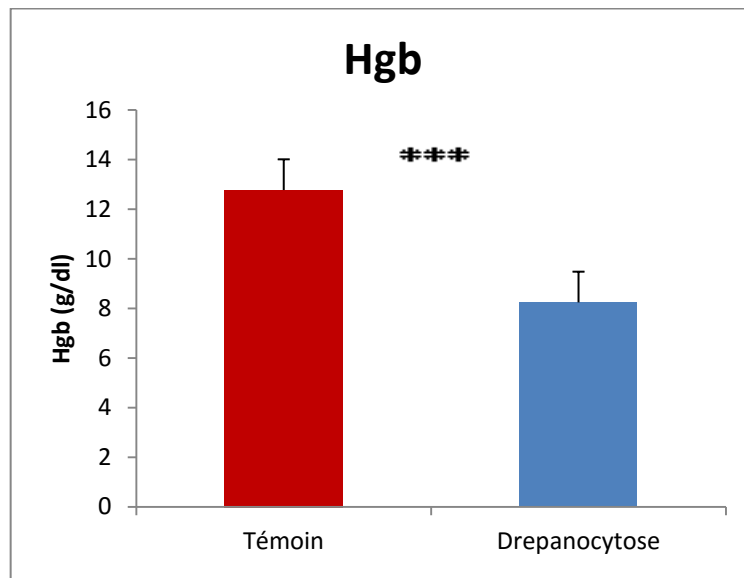


Figure 23 : Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les témoins et les drépanocytaires

c. Variation de la VGM chez les témoins et les drépanocytaires

Les résultats obtenus permettent de constater une diminution très hautement significative du volume globulaire moyen ($p < 0,001$) chez les sujets malades ($73,65 \pm 13,43$) par rapport aux témoins ($89,13 \pm 4,30$).

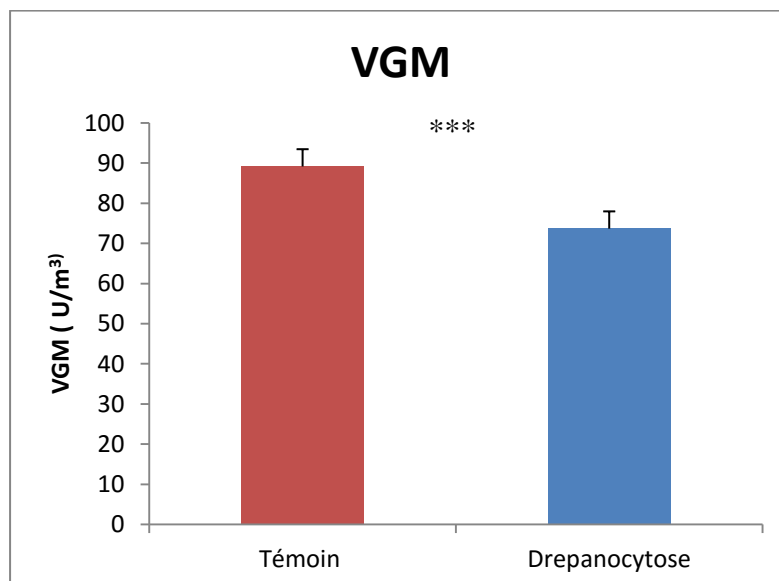


Figure 24 : Variation du volume globulaire moyen (VGM) (U/m³) chez les témoins et drépanocytaires ($p < 0,001$).

d. Variation du TCMH chez les témoins et les malades

Nos résultats révèlent une diminution significative ($P < 0,001$) de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les sujets malades ($24,931 \pm 5,002$) par rapport aux témoins ($29,560 \pm 1,488$).

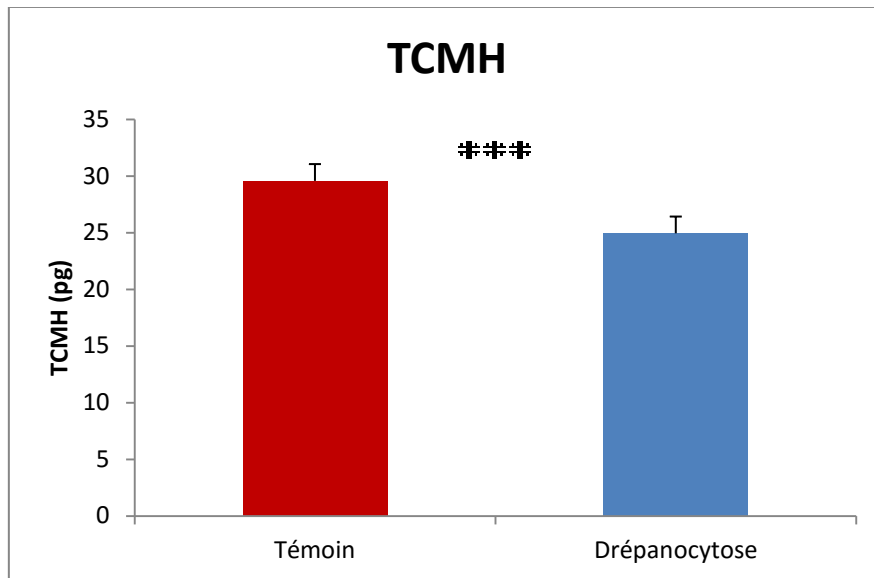


Figure 25 : Variation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez les malades et les témoins ($P < 0,001$).

E. Variation de l'HCT chez les témoins et les drépanocytaires

Nos résultats révèlent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) d'hématocrite chez les sujets malades ($24,989 \pm 4,487$) par rapport aux témoins ($38,774 \pm 3,744$).

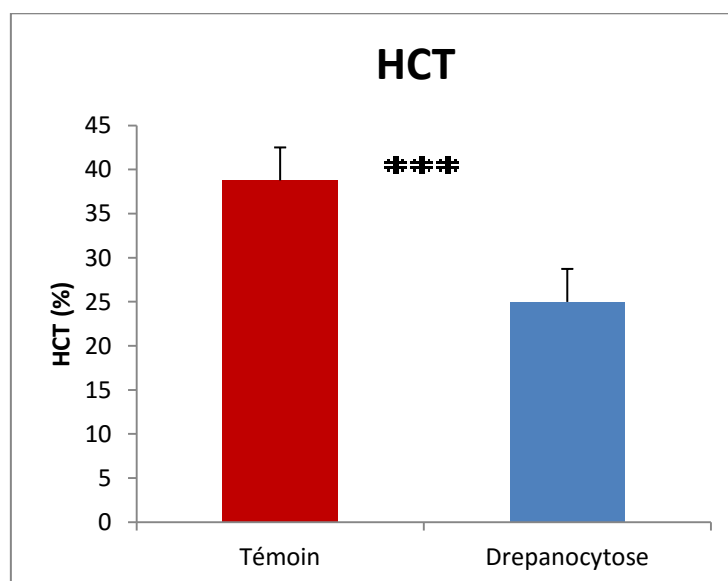


Figure 26 : Variation de l'hématocrite (%) chez les témoins et les drépanocytaires.

F. Variation du CCMH chez les témoins et les drépanocytaires

Nos résultats révèlent une diminution significative ($p < 0.01$) de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) chez les malades ($31,862 \pm 2,947$) par rapport aux témoins ($32,929 \pm 0,858$).

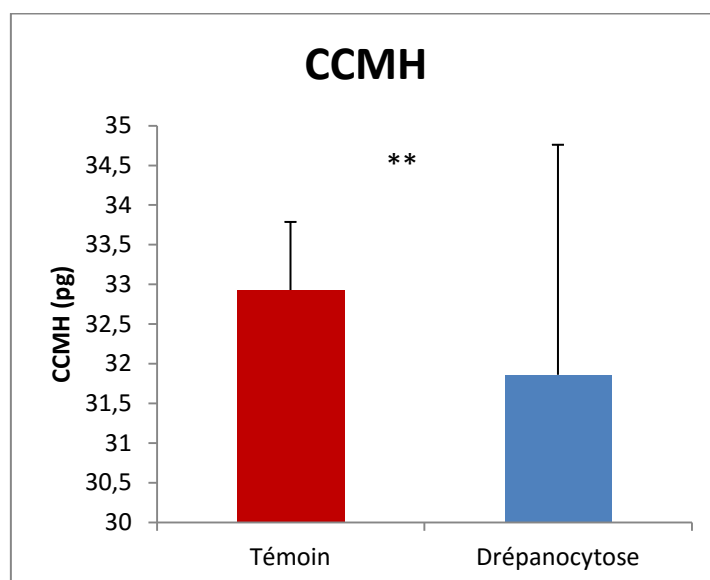


Figure 27 : Variation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) chez les malades et les témoins.

3.4 Complication chronique liée à la drépanocytose

Les complications chroniques peuvent survenir à tout âge mais touchent surtout les adultes figure 28. Un dépistage et une prévention permettent de diminuer leur risque d'apparition et leur aggravation. La crise vaso-occlusive (OVC), premier motif de consultation des patients (10 patients).

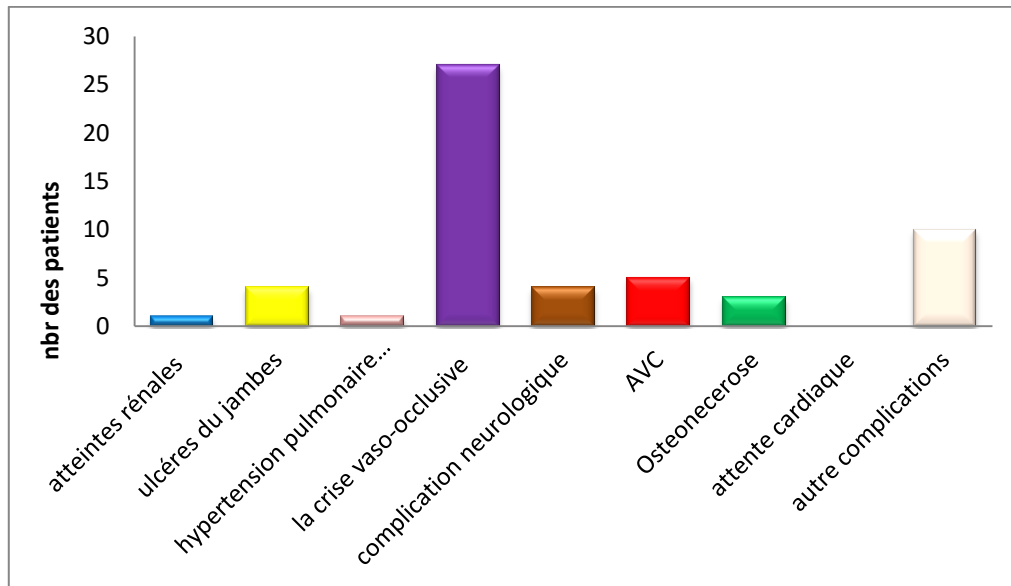


Figure 28 : Complication chronique liée à la drépanocytose

3.5. Traitements

La figure 23 représente les différents types des traitements fournis aux patients. nos résultats montrent que les principaux traitements utilisés sont la transfusion sanguine (30% des cas), 15% des patients sont traités par hydroxycaramide et 15 patients sont traité par des autres traitements.

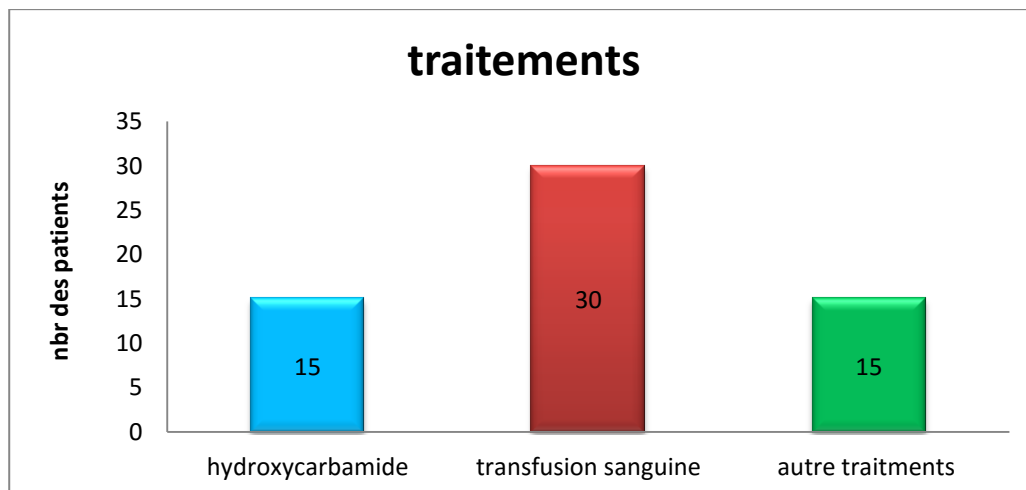


Figure 29 : Les différents types des traitements

Discussion

4. DISCUSSION

Notre étude a été réalisée au niveau des établissements suivants: (hôpital spécialisé de Sidi Mabrouk à Constantine, ESPH de Bakkaria et ESPH de KaldiAbedel-Azize de Tébessa). Il s'agit d'une étude épidémiologique sur la maladie de la drépanocytose dans l'Est Algérien

4.1 Profil épidémiologique

4.1. Fréquence

Dans notre étude nous avons remarqué que l'hémoglobinopathie la plus fréquente est S/B-thalassémie (49%) suivie par la drépanocytose homozygote S/S (36%) et finalement la drépanocytose hétérozygote S/C (15%).

La bêta-thalassémie a été observée initialement dans le bassin méditerranéen, puis s'est propagée (Rosa et al, 1993 ; Joly et al. 2014), avec une fréquence de 56000 naissances dans le monde. L'Algérie est l'un des pays méditerranéens, malheureusement, touché par cette maladie avec une proportion de 3%, L'hémoglobine S ou drépanocytose est de loin l'anomalie d'hémoglobine la plus fréquemment observée. Cette pathologie se rencontre dans les régions tropicales et subtropicales (**O'keefe et Warma, 1991**). L'hémoglobine C, est représentée chez les Africains mais aussi chez les Noirs américains et les Maghrébins (**Rosa et al, 1993**). Le double hétérozygote SC doit être considéré comme la drépanocytose homozygote SS, bien que la symptomatologie soit en général un peu moins sévère que chez les sujets SS. Parmi les complications, on note une perte progressive de la vision à l'âge adulte due à une rétinopathie

En comparant avec les résultats des autres travaux, nous avons remarqué une similitude par l'étude de professeur (**Pierre, 2018**).

Par contre dans étude en France qui trouve 200 enfants homozygotes naissent chaque année en France, la drépanocytose est une affection couramment rencontrée en France, du fait des migrations. Par le nombre de naissances de nouveau-né malades, elle est la première maladie génétique en Ile de France. Elle associe chez les patients homozygotes forme la plus fréquente. (Dora .Juillet 2000). La drépanocytose homozygote, fait partie des hémoglobinopathies les plus fréquentes au Maroc (**Dahman. 2016**).

4.2.Effet de l'âge

La symptomatique des drépanocytaires présente la particularité de pouvoir être classifiée selon la catégorie d'âge. Les enfants en très bas âge de 6 mois (lorsque le HbF commence à disparaître) cette prédominance de la tranche d'âge 1- 5ans est due au fait que vers 12 à 48 mois l'hémoglobine S remplace presque totalement l'hémoglobine F d'où la fréquence élevée des crises et même des complications (en particulier les infections et l'anémie) et qu'à partir de 6-10ans elle commence à baisser. Cette décroissance de l'effectif des malades drépanocytaires en fonction de l'âge (**Bamako, 1992**).

Par ailleurs, dans notre étude effectuée en milieu pédiatrique Sidi Mabrouk sur la prise en charge de la douleur drépanocytaire, trouve que les enfants de 11 à 14 ans sont les plus dominants. Cependant les critères d'inclusion de cette étude, être drépanocytaire homozygote et hospitalisé par des crises douloureuses vaso-occlusive (CVO) joue en faveur de cette tranche d'âge, les crises étant beaucoup plus fréquentes à cet âge.

Par contre dans autre étude, l'âge des patients atteints de drépanocytose au moment du diagnostic a patients drépanocytaires homozygotes d'âge moyen 28,6 ans (20-57 ans) (**Diop .et al 2010**)

Et dans notre série trouvée une prédominance de la maladie à l'âge inférieur de 5 ans (**Belhadi.2011**).

4.3.Effet de l'âge au diagnostique

Dans nos résultats, on constate que le diagnostic de drépanocytose est rarement porté avant l'âge de 2 ans, même si l'anamnèse en retrouve les signes à l'interrogatoire. Parmi les enfants hospitalisés à Sidi Mabrouk pour une anémie, on n'en retrouve que 16.3 % chez lesquels a été fait un diagnostic de drépanocytose. Ceci est très vraisemblablement une sous-estimation de la réalité les conditions actuelles ne permettent pas un dépistage électrophorétique systématique, qui seul serait réellement informatif. Et il semble que, en l'absence des signes d'appel les plus typiques, surtout le syndrome main-pied, le diagnostic est rarement évoqué chez le petit enfant. Il est paradoxal que la majorité des enfants anémiques, - de drépanocytose, appartiennent à cette tranche d'âge. On sait aussi que la pathologie dominante du petit enfant drépanocytaire est une pathologie infectieuse souvent grave et même mortelle.

Il est hautement probable que bon nombre de petits enfants hospitalisé dans le contexte d'une autre symptomatologie étaient des homozygotes SS, en crise de déglobulisation ou fragilisés une attaque infectieuse. Ceci se- rait en accord avec les données épidémiologiques datant de **(Vandepitteet al.1963)**

Et après 2ans Plus de la moitié de nos patients étaient connus drépanocytaires avant leur 5 ème anniversaire avec 70, 7% de l'effectif croissance rapide du pourcentage de malades en fonction de l' âge, quasi-absence à l' âge adulte, ce qui confirme les constatations faites en Afrique **(Lehmann et al , 1966)**.

En Inde, où le taux de diagnostic fait chez la population pédiatrique ne dépassait pas 28% et 14,1%, respectivement **(Kambleet al, 2000)**. Et dans autre étude e diagnostic des cas d'hémoglobinoze S a été porté entre l'âge de 20 et 40 ans chez 44,4% des patients, et plus tardivement chez 33,3%. Concernant la population plus jeune (moins de 20 ans) le diagnostic n'a été posé que dans **22,2% des cas**

4.4.Effet de Sexe

La population étudiée est constituée de 26 (47%) de sexe féminin et de 29 (53%) du sexe masculin avec une sex-ratio (H/F) de 1.17, Il n'y aurait donc pas de lien significatif entre le type d'hémoglobinopathie et le sexe, ceci a une base génétique car la transmission du trait se fait indépendamment du sexe. La drépanocytose n'étant pas une affection à transmission autosomique liée au sexe, les différences de résultats observées entre ces séries pourraient s'expliquer par un biais de recrutement ou d'effectif, qui sont différents Il s'agit des mêmes observations qui ont été faites par **(Thuilliezlet al., 1995)**

En revanche, ont retrouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,7 **(Doupaet al, 2017)**, quant à eux, ont noté presque une égalité de répartition entre les deux sexes et aussi dans autre la série d'Oukheda Malgré que le mode de transmission des hémoglobinopathies prédise une fréquence égale parmi les deux sexes, cette réalisée au Maroc étude a montré une répartition inégale entre les deux sexes, en notant une prédominance masculine de 66,7%, avec un sexe-ratio (2) **(Oukheda. 2013)**

4.5. Effet de la Région

Les résultats montrent que la région de Constantine comporte le plus grand nombre des patients (62%) suivie par la région de Skikda 16% , Mila (9%) , Tébessa (7%) et les régions d'Oum el Bouaghi, Djijel, Guelma (2%).

Des études réalisées à chacune région du BATNA à façon irrégulière. Cette répartition semble tout à fait normale, vu que les patients se dirigent vers les structures sanitaires appartenant à leur région, ou celle la plus proche offrant un service de soin correspondant à leurs besoins (**O'keefe et Warma, 1991**)

4.6. Effet de La consanguinité

Les régions de l'Est Algérien restent très enracinées dans ses traditions et coutumes, et l'endogamie en est la preuve. Beaucoup d'auteurs ont cité cette dernière comme facteur exposant à la maladie (**Diallo et al., 2002**). Dans notre étude nous avons trouvé que 25,% des enfants de notre étude étaient issue d'un mariage consanguin et 75% des enfants de notre étude étaient issue d'un mariage non consanguin. La consanguinité, ne semble pas être une cause des hémoglobinopathies mais elle joue un rôle important dans la manifestation d'affections récessives autosomiques et donc augmente la proportion relative des homozygote (**Lahlou, 2016**).

Par contre une autre étude qu'a été effectuée au Mali, trouvait un pourcentage de 52% des enfants drépanocytaires sont issues du mariage consanguin(**Nehoulneet al ,2003**).

5. Paramètres hématologiques

L'hémogramme est le principal examen en hématologie, on regroupe sous ce nom la mesure des taux d'hémoglobine. Il comporte une étude quantitative des cellules : numération des globules rouges, mesure ou calcul de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, étude des constantes ou indices érythrocytaires (VGM et TCMH). Sont des éléments essentiels pour le diagnostic.

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une diminution significative de globule rouge chez les malades (3.646 ± 1.289) par rapport les témoins (4.254 ± 0.378).

Selon (**Vanbourdolleet al, 2007**) la solubilité de la forme oxygénée de l'hémoglobine S est identique à celle de l'hémoglobine normale. En revanche sous forme désoxygénée cette hémoglobine S est moins soluble que l'hémoglobine A. Elle peut alors se polymériser selon un processus coopératif et permettre la régidification, l'agglutination et la falciformation des hématies. De ce fait se produit une hémolyse exagérée entraînant une anémie (**Belhadi, 2011**).

Concernant le taux de l'hémoglobine nos résultats montrent qu'il existe une diminution du taux d'hémoglobine chez les malades ($8,243 \pm 1,595$) par rapport les témoins ($12,774 \pm 1,244$).

D'après **Kafando et a., 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) et cause la déshydratation des globules rouges et un défaut de leur déformabilité liées à la polymérisation des molécules d'Hbs en milieu pauvre en oxygène (O_2) Les examens biologiques servent alors à surveiller l'état basal: numération formule sanguine et réticulocytes avec anémie hémolytique régénérative, hyperleucocytose et hyperplaquettose

Nos résultats montrent une diminution significative du volume globulaire moyen chez les drépanocytaires ($12,774 \pm 1,244$) par rapport les témoins ($89,13 \pm 4,30$). Des anomalies fonctionnelles de la membrane accompagnant la falciformation, l'augmentation de la perméabilité passive des cations monovalents 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 ; Glader, 1978**) il est suggère que l'hémoglobine polymérisée modifie l'interaction du cytosquelette et de la membrane en altérant ce réseau.

Nos résultats révèlent une diminution significative de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les sujets malades ($24,931 \pm 5,002$) par rapport aux sujets sains ($29,560 \pm 1,488$). L'augmentation de la concentration de l'HbS favorise l'état polymérisé augmente la proportion d'hémoglobine polymérisée à une PO_2 donnée aux dépens des molécules libres (**Hofrichter et al, 1974**). La concentration d'HbS varie considérablement d'une cellule à l'autre, en raison de la déshydratation de certaines cellules et de la répartition très hétérogène de l'Hb fœtale qui ne participe pas à la polymérisation de l'HbS et qui peut atteindre plus de 25% de l'Hb dans certaines cellules (**Diagne et al, 2003**); (**Alaistair, Wood, 1999**).

D'après les résultats obtenus dans l'hémogramme et après la comparaison avec les sujets sains nous avons trouvé que les malades drépanocytaires souffrent d'une anémie de type falciforme qui est révéler par une diminution significative du nombre des GR, HCT, Hgb, VGM, CCMH et TCMH.

En comparant avec les résultats des autres travaux, nous avons remarqué une similitude aux travaux de celles des **(Belhadi, 2011)**, **(Laouali, 2016)**.

6. Les Complication

Les Crises vaso-occlusives sont les manifestations les plus fréquentes de la drépanocytose dans notre étude (49%).

Au cours de la drépanocytose, les globules rouges prennent une forme anormale de faucille. Cette déformation les rend rigides (alors qu'ils sont souples et déformables normalement) : ils peuvent former des « bouchons » et obstruer les petits vaisseaux sanguins dans lesquels les globules rouges normaux circuleraient sans problème, en empêchant le sang d'irriguer correctement les organes et donc de leur apporter suffisamment de nutriments et d'oxygène, ces obstructions sont responsables aux crises vaso-occlusive.

Nos résultats étaient similaires à celles de **(Mabiala et al., 2005 ; Dème et al., 2017)**.

- Le 2^{ème} complication marquée dans notre étude c'est l'accident vasculaire cérébrale AVC (05 cas) est due lorsque les vaisseaux qui amènent le sang au cerveau sont obstrués, ce dernier n'est plus assez oxygéné ce qui peut provoquer l'AVC. Ces résultats sont en accord avec ceux de **(Diagne et al, 2000)**.

-La 3^{ème} complication la plus fréquente c'est l'ostéonécrose suivie par les complications neurologiques, et atteintes ostéo-articulaire. Lorsque un infarctus osseux s'est produit, les articulations peuvent, à terme, se déformer et le cartilage. Et ulcères des jambes. Certaines personnes peuvent avoir des plaies plus ou moins profondes (ulcères) sur le bas des jambes et le dessus des pieds. Les ulcères surviennent plus souvent chez les hommes que les femmes, entre 10 et 50 ans. Ils peuvent mettre longtemps à se résorber, c'est pourquoi il est important de faire traiter rapidement toute plaie à la jambe pour éviter l'évolution vers l'ulcère, ou son aggravation. Et il y'a autre complication n'est pas précisée dans la fiche questionnaire (ex .Dysfonctionnement du foie, Troubles de l'érection...)

En revanche par autre résultats on trouvée, Parmi ces complications, l'ostéonécrose était la plus fréquente avec (11,7 %), suivie de la lithiase biliaire (10,4 %) (**Diop et al., 2010**).

7.Traitement

Dans notre résultats on à mentionnée sur la fiche de type de traitement le plus utilisé c'est échanges transfusionnels et hydroxycarbamide.

Un traitement médicamenteux peut être proposé aux malades atteints de drépanocytose sévère. il s'agit de l'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide), un produit utilisé contre certaines maladies du sang qui est capable d'augmenter chez l'adulte la production d'une hémoglobine présente normalement chez le fœtus et en infime quantité après la naissance (hémoglobine F). La production « forcée » de cette hémoglobine F fœtale permet de diminuer l'agglomération de l'hémoglobine S. Il existe certains effets indésirables ainsi qu'une influence probable de ce médicament sur la fertilité masculine (un prélèvement de sperme avant le début du traitement est alors utile). Ces effets ne sont, en général, pas gênants. Il faut cependant effectuer régulièrement un comptage des cellules du sang (numération sanguine) pour suivre les conséquences et l'efficacité du traitement. Il est incompatible avec une grossesse et une contraception efficace. (**Bachir et al., 1994**)

Des échanges transfusionnels partiels peuvent également être effectués. Ils consistent à soustraire une partie du sang du malade contenant les globules rouges falciformes par l'un des bras et d'injecter du sang « sain » simultanément (dans l'autre bras) afin de remplacer peu à peu le sang malade par du sang contenant des globules rouges normaux. Les transfusions peuvent être régulièrement répétées si nécessaire (**Bachir et al.,1990**).

Actuellement, il n'y a qu'un seul traitement qui peut traiter durablement la maladie les autres type du traitement): la greffe de moelle osseuse qui consiste à remplacer la moelle qui fabrique les globules rouges falciformes par une moelle saine (prélevée sur un membre de la famille « compatible »), qui fabriquera des globules rouges normaux. Cette procédure est réservée à un très petit nombre de malades présentant une forme très sévère de la maladie ou ayant le Docteur (**Frédéric et al, 2011**).

notre étude est restée insuffisante, à cause de l'absence d'informations complètes dans les registres et la courte durée de recherche qui nous ne ont pas permis d'avoir un échantillon plus grand.

Conclusion

Et Perspectives

Conclusion et Perspectives

La drépanocytose est une anémie hémolytique congénitale douloureuse apparaitre avec une anomalie qualitative de l'Hgb qui constitue un véritable problème de santé publique en Algérie, notamment par ses complications chronique invalidantes et leurs répercussion sur la vie sociale et professionnelle.

Ce travail porte sur une étude effectuée sur 55 cas d'hémoglobinopathies de la population de l'Est Algériens. Il nous a permis de démontrer que :

- La tranche d'âge la plus touché est de 11 à 15 ans, Puis la fréquence diminue et devient presque négligeable à partir de l'âge de 25ans.
- On note que la maladie se manifeste chez les femmes aussi bien que chez les hommes.
- Les résultats obtenus montrent qu'il existe une anémie sévère qui est révélé par la diminution significative du nombre des globules rouges, d'hématocrite et d'hémoglobinechez les sujets malades par rapport les sujets témoins
- Cette anémie est de type falciforme qui est caractérisé par la diminution du taux des CCMH, TCMH et VGM chez les sujets malade

Suite à notre étude, on a constaté que les maladies génétiques comme la drépanocytose semble prendre de l'importance dans notre pays.

La drépanocytose est aujourd'hui la plus fréquente des maladies génétiques et ne peut être ignorée du praticien. De ce fait elle nécessite un diagnostic et une prise en charge précoce et multi disciplinaire dans des centres spécialisés accessible.

Les informations sur la base moléculaire de l'anémie drépanocytaire sont maintenant utilisées pour concevoir des médicaments spécifiques non toxiques afin prévenir ou minimiser cette maladie.

Par ailleurs, afin de diminuer l'incidence de la drépanocytose , il serait nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducatiosanitaire, les nouveauxmarries ayant un trait drépanocytaire ; doivent faire des analyses sanguine afin

d'éviter les complications , le conseil génétique, le dépistage prénatale de la made et la création des centres spécialisés et nous proposons également d'éviter les mariages consanguin qui favorise l'apparition du maladie suivantles conseils de notre prophète Mohamad :

Ce travail ouvre la voie vers plusieurs perspectives que ce soit dans le domaine de la santé publique Algérienne ou de la recherche, on propose dans les études ultérieures de :

- Augmenter le nombre d'échantillon de notre population et faire une étude génétique des différentes populations à l'échelle nationale pour compléter le spectre de la répartition des drépanocytoses en Algérie.

- Le diagnostic nécessite une électrophorèse d'hémoglobine qui montre la présence de l'hémoglobine S.

- Retracer l'histoire et l'origine génétique de nos populations par l'identification de leurs haplotypes sur le gène β -globine.

Les References bibliographiques

-A-

Aguilar.,Martinez, P, Badens C.,Bonello-Palot N., Cadet, E.,Couque N., Ducrocq, R.2010. Flowcharts for the diagnosis and the molecular characterization of hemoglobinopathies *AnnBiolClin*; 68 (4):455-64

Arthur, C., Guyton, MD.1974.Physiologie de l'homme. 500p.

-B-

Bain, BJ.2011; Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev* 25(5):205–213.

Bradai, M. 2013. Il faut identifier les porteurs sains de la drépanocytose. *Santé MAG*, n°19.

Belhad, K. 2013 Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna 193.194.69.54.

-C-

Credos,Mars. 2005. Module de formation à la prise en charge de la drépanocytose au Mali.

Crossley, M., Orkin, SH. 1993; Regulation of the beta-globin locus.*CurrOpin Genet Dev.* 3.232-7.

-D-

Dahmani., F., Benkirane., S; Kouzih. J. 2016.The Pan African - ncbi.nlm.nih.gov Pan Afr Med J. 25: 240.

Diagne, I., Ndiaye, O., Moreira, C., Signate-SY, H. 2000.Camara B, Fall M et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *ArchPediatr* ; 7(1):16-24

Diagne-Gueye, NJR., Signate-Sy, H., et al. 2003.Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'Hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. *Med. Trop.*, 63, 513-520.

Doupa, D., Djite M., Gueye P.M.,Seck.,M,Faye BF., Seck, M.2017. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 11(4): 1706-1715

De Franceschi, L., Bachar D., Galacteros F., Tchernia G., Cynober, T., Alper, S., Platt, O., Beuzard Y., Brugnara, C. 1997. Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest.* 100(7).1847-52.

De Franceschi, L.2004. Corroche R. Established and experimental treatments for sickle cell disease.*Haematologica.* 89. 348-56.

Dème, L., Indou, B ,Thiongane, A., Tall, F. 2017. Epidemiological and clinical profile of children and adolescents with emergency in sickle cell pediatric consultation in Dakar. 44J AfrPediatr Genet Med

Diop, S., Diop, D ., Seck ,M., Guèye , Y., Faye ,A., Dièye ,TN., Touré Fall ,AO, SallDiallo , A., T hiam,D., Diakhaté, L. 2010. Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose homozygote chez l'adulte à Dakar (Sénégal)

Diakite, S. 2005. Les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les formes graves de paludisme A. P falciparum. résultats d'études préliminaires in vitro. 41. 8 -100.

Donze, D., Townes, TM.,Bieker,JJ. 1995. Role of erythroid Krüppel-like factor in human gamma- to beta-globin gene switching. J BiolChem ; 270 : 1955-9.

-E-

El Barjraji, F., Jazouli, N., Najar,M. 2004. Détection de la drépanocytose par analyse génétique, Printemps des Sciences, Sciences Biomédicales.

Elsevier, 1997. Paris et SFAR Conférence d'actualisation sur la drepanocytose. 1997.

-F-

Faivre,F., 1998; Les hémoglobines érythrocytaires, plasmatiques et substitives face aux agents oxydants et réducteurs physiologiques. Ann Bio Clin. 56. 545-555.

Frédéric,B.,Piel., Thomas, N., Williams, 2016; Sickle Cell Anemia, Sickle Cell Anemia History and Epidemiology, London, Springer. pp 23-47.

Frenette, P., S., Atweh, G F.2007; "Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future." J Clin Invest. 117. 850-8.

Forestier ,F., Mandelbrot, L., Bazin, A., Catherine, N., Giovangrandi ,Y., Andreux ,JP., Daffos, F. 1991; Diagnostics anténatals en hématologie. EncyclMédChir, Hématologie. 13050. 30-11.

-G-

Galacteros, F., Bardakdjian-Michau, J., Briard, ML. 1996; Détection néonatale de la drépanocytose en France métropolitaine, ArchPédiatr. 3 ; 1026-31.

Grand champ, B.,MontgpmeryBISSEL, D.,Licko,V., Schmid., R. 1981. Formation and disposition of newly synthesized heme in adult rat hepatocytes in primary culture. J Biol Cem; 256 :11677-83

Garabedian, M., Linglart, A., Mallet, E.2011. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. Médecine-Sciences Publications, Lavoisier,172-174.

Girot, R., Bégué ,P., Galacteros, F. 2003.La drépanocytose .Editions John LibbeyEurotext, Paris.

Girodon, E., Ghanem,N., Goossens, M. 1995.Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies.JIFCC. 7;54-61.

-H-

Hofrichter, J., Ross ,PD., Eaton ,WA.1974. Kinetics and mechanism of deoxyhemoglobin S gelation, a new approach tounderstanding sickle cell disease.Proc Nat AcadSci; 71.

-K-

Kheda, N. 2013,Les hémoglobinopathies : contribution du laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV à l'étude épidémiologique, clinique et biologique des cas répertoriés sur une période de 12 années. Thèse Doctorat Médecine, Rabat ; n°13, 113 p.

-L-

Labie,D., Benabadji, M., Elion, J.;1995. Genetic disorders in North African Population of the Maghreb: Algeria and Tunisia. In Teeb,(eds): 290-321, Oxford Oxford Press.

Labie, D., Elion, J.1996; Sequence polymorphisms of potential functional relevance in the b-globin gene locus. Hemoglobin, 20 :85–101.

Lubin, B.,Witkowska, E., Kleman, K. 1991. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies."ClinBiochm.24(4). 363-74.

Lahlou,S.2016. Profil epidemio clinique, biologique, therapeutique et evolutif de la thalassemie chez l'enfant. Thèse Doctorat Médecine, Fes ; n°237, 215 pages

Lew, VL. 2005.Bookchin RM. Ion transport pathology in the mechanism of sickle cell dehydration.Physiol Rev. 85(1). 179-200.

Lee, CH., Murphy, MR., Lee,JS., Chung ,JH. 1999. Targeting a SWI/SNF-relatedchromatin remodeling complex to the beta-globin promoter in erythroid cells. ProcNatlAcadSci USA. 96(123)11-5.

-M-

Medkour, T. 2008. Modélisation mathématique et stimulation numérique de la polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire. Thèse de doctorat , Paris XII .

Muller, BU., Brugnara, C.2001. Prevention of red cell dehydration: a possible new treatment for sickle cell disease. PediatrPatholMol Med. 20(1).15-20.

M'Kamble., P. 2000. Chatruvedi Epidemiology of sickle cell disease in a rural hospital of central india. IndianPediatrics. 37: 391-396

Mabiala Babela, JR., Nzingoula, S., Senga, P. 2005. Les crises vaso-occlusives drépanocytaires chez l'enfant et l'adolescent à Brazzaville, Congo. Etude rétrospective de 587 cas. Bull Soc PatholExot.; 98(5):365-370

-N-

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

Nacoulma, E., WC, Bonkougou, P., Dembele, A., Yé, D., Kam, L. 2006. Les drépanocytoses majeures dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire SourouSanon de Bobo-Dioulasso. MédAf noire. 53(12):694-698

-O-

Organisation mondiale de la Santé, 2014. Statistiques sanitaires mondiales.

-P-

Piel, FB., Patil, AP., Howes, RE. 2013. Epidémiologie mondiale de l'hémoglobine falciforme dans les néonates : une carte et des estimations démographiques contemporaines basées sur des modèles géostatistiques. Lancet. 381:142-151

Petine, RP., Pembrey, ME., Jchn, P., Petiac, S., Shoup, F. 1978. Ntunl history of sickle cell anemia in Saudi Arabs. A study of 270 subjeckAnrrhthwt Med. 88

-R-

Rosa, J., Wajcman, H., Blouquit, Y. 1993. Hémoglobine. EncyclMédChir, Hématologie. 10-14.

Redding-Lallinger, R., Knoll, C. 2006. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. CurrProblPediatrAdolesc Health Care. 36(10): 346-76.

-S-

Sadelain, M. 2003. Recent advances in globine gene transfert for the treatment of beta – thalassemia and sickle cell anemia. CurrOpinHematol. 13:142-148.

Sadelain, M., Rivella, S., Lisowski, L., Samakoglu, S., Riviere, I. 2004. Globin gene transfer for treatment of the beta-thalasseмииs and sickle cell diseases. Best PractRes Clin Haematol; 17(3) :517-34.

Sébahoun, G. 2005. Hématologie clinique, 2eme Ed. Paris, Arnette. 1-578.

Santin, A., Renaud, B. 2013. Drépanocytose et complications aiguës, Maladies rares en médecine d'urgence. Paris, Springer-Verlag. 279-301.

Steinberg, MH. 2006. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends PharmacolSci. 27(4):204-10.

-T-

Tchernia, G. 1989.Érythropoïèse et érythrocytes chez l'enfant, physiologie et normes. Rev Prat.; 39:211-6.

Telen, MJ.2007Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle disease.Hematology Am Soc HematolEduc Program. 84-90.

Traoré, FC. 1992.Aspects socio-économique et clinique de la drépanocytose chez l'enfant Bamako. Thèse Med, Bamako,3.

-V-

Vanbourdolle , M., collaborateurs. 2007.Biochimie hématologie 6-1116 pages. Serge Pissard. Inter-relations métaboliques Physiopathologique Érythrocytaire et Métabolisme Énergétique. 5:23.

-W-

Wajcman ,H., Galacteros ,F. 2000.Drepanocytose. Laboratoire et etude de l'hémoglobine, Manuscrit n°2300/drepano 7.Journee "Drépanocytose et b-thalassémie», société de pathologie exotique, Paris, France.

Wijgerde ,M., Gribnau, J., Trimborn ,T., Nuez ,B., Philipsen ,S., Grosveld ,F., Fraser ,P. 2001. The role of EKLF in human beta-globin gene competition.Genes&Dev. 1996; 10. 2894-902.

Weatherall, DJ., Clegg, JB. Troubles héréditaires de l'hémoglobine: un problème de santé mondiale croissante. Bull World Health Organ.; 79(8):704–12.

World Health Organization, 2008.Management of haemoglobin disorders.

www.filsantejeunes.com

www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.

-Z-

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

Fiche d'exploitation
(Drépanocytose)

Date :

Nom:

Prénom:

Age :

Sex :

Adresse :

Diagnostique:

Age du diagnostic:

Etat de malade en 2019 :

Type de drépanocytose

Drépanocytose SS

Drépanocytose SC

Drépanocytose S beta thalassaemia

Drépanocytose AS

Bilan hématologique:

Hgb: GR:

HCT: VGM:

TCMH: CCMH:

L'enquête familiale:

Consanguinité des parents : degré:

Lien de parenté des parents :

Nb d'enfants par famille: Nb d'enfants atteints par famille:

Nb d'enfants atteints par grande famille :

Lien de parenté avec les enfants atteints dans la grande famille (cousin, tante maternelle, oncle paternel ...):

Nombre des antécédents familiaux:

Nombre des décès :

Complication chronique liée à la drépanocytose :

Oui

non

Atteintes rénales

Ulcère des jambes

Hypertension pulmonaire artérielle

La crise vaso_occlusive

Complication neurologique

AVC

Ostéonécrose

Atteinte cardiaque

Traitement de fond de la drépanocytose :

Hydroxycarbamide

Transfusion sanguin