

N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

THEME

Les syndromes drépanocytaires majeures

Encadré par:

Mr SAADI Hamza

Présenté par:

CHENNOUF Hania

DERKI Roumaïssa

LAAMARI Fatiha

OUAKOUAK Assia

Année universitaire 2014/2015




DEDICACE

*Avant tout nos sincères remerciements reviennent à ALLAH le
tout puissant pour tous ces dons.*

*Nous dédions ce modeste travail à nos parentes qu'ont
consacrées leurs vies, pour que nous atteignons ce niveau et qui
nous ont toujours encouragées durant nos études.*

*À toutes nos grandes familles élargies ' grand et petits ' à nos
proches, voisins et amis.*

*Sans oublier bien sur toute la section de BIOCHIMIE et ses
professeurs*


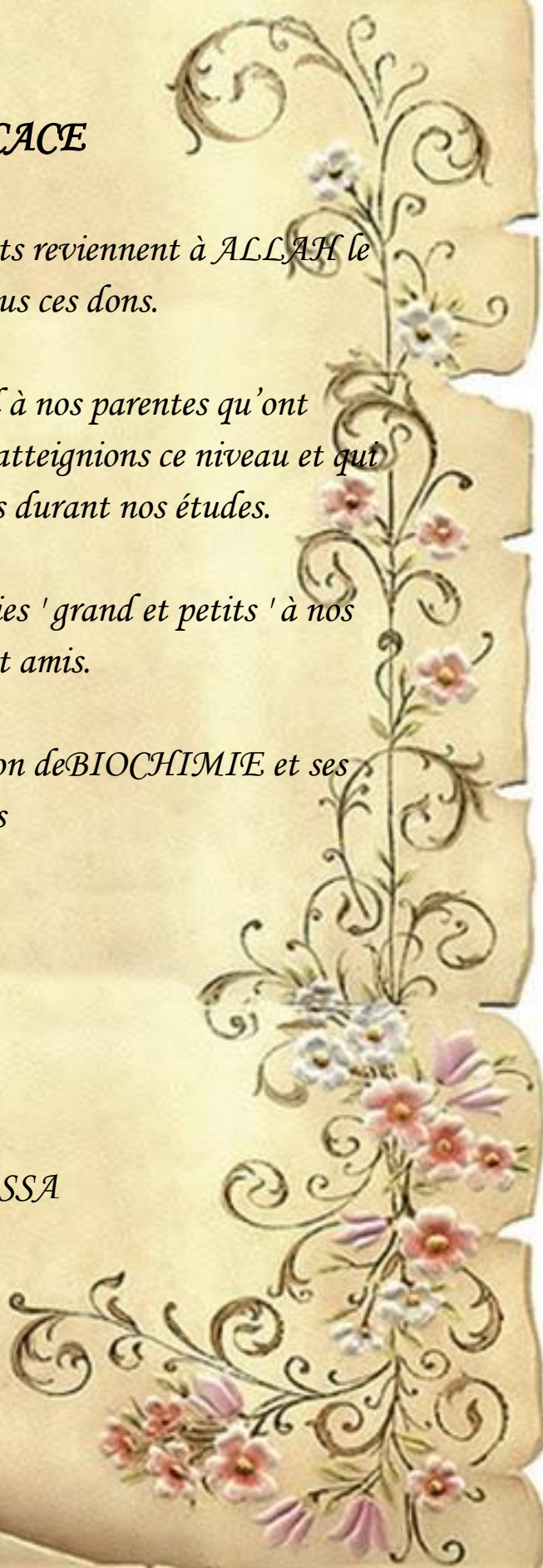


ASSIA

HANIA

FATIHA

ROUMAÏSSA



Remerciements

Nous remercions le bon dieu, pour le courage qu'il nous a donné pour surmonter toutes les difficultés durant nos années d'études.

Ce travail est le fruit de la collaboration de plusieurs personnes qui méritent toute notre gratitude.

Nous tenons d'abord à remercier vivement notre encadreur Monsieur SAADI Hamza. Vous nous avez fait le grand honneur de diriger ce travail.

Votre compréhension, Votre collaboration et vos précieuses directives avons été d'un grand secours afin de mener à bien ce mémoire.

Veillez accepter l'expression de notre grande admiration et de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions tous les enseignants qui vont examiner ce modeste travail.

Enfin nous ne manquons pas de remercier tout le plateau administratif et l'ensemble des enseignants du département de Biologie de l'Université ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED.

RESUME

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent principalement les formes génétiquement distinctes: homozygote SS, hétérozygotes SC et Sβ thalassémie. Les hémoglobinopathies sont représentées par les thalassémies (diminution de synthèse de l'hémoglobine) et les hémoglobinoses (plusieurs hémoglobines anormales) dont la drépanocytose ou anémie falciforme est la forme la plus répandue. La drépanocytose est une affection génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif, car seuls les homozygotes sont considérés comme malades. La mutation responsable de l'Hb S consiste en une transversion A→T au niveau du 6^{ème} codon de la chaîne β-globine qui est portée sur le chromosome 11. Cette mutation se traduit au niveau protéique par la substitution d'une Glutamique par un acide valine, leur la propriété, sous leur forme désoxygénée. Il existe deux types d'hémoglobinopathie le plus souvent en présence de lui comme l'hémoglobinoses C, Un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β, mais avec cette fois remplacement de l'acide glutamique par une lysine (6 βGlu→ Lys), et β Thalassémie sont l'absence ou de la diminution de synthèse des chaînes β de l'hémoglobine.

Pour détecter la drépanocytose on va faire plusieurs techniques en désigner: Formule numérique sanguine (FNS), Electrophorèse, Test de falciformation, test de solubilité.

Mots clés : Hémoglobinopathies, Sang, Anémie, Drépanocytose, Electrophorèse.

SOMMAIRE

Introduction générale	
CHAPITRE I: Généralité sur les syndromes drépanocytaires majeurs	
1. Définition	03
1.1. La drépanocytose homozygote S/S.....	03
1.2. La S/B Thalassémie.....	03
1.3. double hétérozygotie S/C	03
2. Historique.....	03
3. Epidémiologie.....	04
4. Le sang.....	05
4.1. Définition du sang.....	05
4.2. Les composants du sang.....	06
4.2.1. Le plasma.....	06
4.2.2. Les éléments figurés du sang.....	06
4.2.2.1. Les érythrocytes.....	07
4.2.2.2. Les globules blancs.....	07
4.2.2.3. Les plaquettes.....	07
4.3. Origine des composants sanguins.....	08
5. Anémie.....	08
5.1. Types d'anémies liées à des hémoglobinopathies.....	08
5.1.1. Anémie qualitative.....	08
5.1.2. Anémie quantitative	08
6. l'hémoglobine.....	09
6.1. Généralité sur l'hémoglobine.....	09
6.2. Définition Hémoglobine.....	09
6.3. Ontogenèse.....	10
6.3.1. Hémoglobine embryonnaire.....	10
6.3.2. Hémoglobine fœtale (HbF).....	10
6.3.3. globine adulte (HbA).....	10
6.4. Structure de l'hémoglobine.....	11
6.4.1. l'hème.....	11
6.4.2. la globine.....	11
6.5. Synthèse de l'hémoglobine.....	12

6.5.1. Synthèse de l'hème.....	12
6.5.2. Synthèse de la globine.....	12
6.6. Contrôle génétique d'hémoglobine.....	14
6.7. Fonction de l'hémoglobine.....	15
6.8. Les hémoglobinopathies.....	15
6.9. Identification des variétés d'hémoglobines normales.....	15
6.10. Élimination de l'hémoglobine.....	17
7. Génétique de la drépanocytose.....	17
7.1. Mode de transmission.....	17
7.2. Base moléculaire de la drépanocytose.....	18
7.3. Physiopathologie.....	20
7.4. Hémoglobine C.....	22
7.4.1. Définition.....	22
7.4.2. Répartition géographique.....	22
7.4.3. Physiopathologie.....	22
7.5. Les Thalassémies (anémie microcytaire).....	22
7.5.1. Les Thalassémies β	23
7.5.1.2. Répartition géographique.....	23
7.5.2.3. Physiopathologie des β -thalassémies.....	23
CHAPITRE II: Etude de cas	
1. Techniques	
1.1. Formule numérique sanguine (FNS).....	24
1.1.1. Matériel utilise.....	24
1.1.2. Méthodes.....	24
1.2. Frottis sanguines (FS).....	24
1.2.1. Matérielles utilisé.....	24
1.2.2. Méthode.....	25
1.2.2.1 Le frottis sanguin (FS).....	25
1.2.2.2 La confection du frottis.....	25
1.2.2.3. La coloration.....	26
1.2.2.4. La lecture.....	26
1.3. L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	26
1.3.1. Principe.....	26

1.3.1.1. Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin	26
1.3.1.2. Electrophorèse sur agar à pH acide	27
1.3.2. Matériel utilise dans l'Electrophorèse d'hémoglobine à pH alcalin(E-Hb).....	27
1.3.3. Méthodes.....	27
1.3.3.1. Lavage.....	27
1.3.3.2. Préparation.....	28
1.3.3.3. Manipulation.....	28
1.3.3.4. Coloration.....	28
1.3.3.5. Décoloration.....	28
1.3.3.6. Déshydrations.....	28
1.3.3.7. Transparisation.....	29
1.3.3.8. Lecture.....	29
1.4. Test de falciformation.....	29
1.4.1. Matériel utilise.....	29
1.4.2. Méthodes.....	29
1.5. Taux de réticulocytes (TR).....	29
1.5.1. Matériel utilise.....	29
1.5.2. Méthode.....	30
1.5.2.1. Préparation.....	30
1.5.2.2. Lecture.....	30
1.5.2.3. Numérotation.....	30
1.6. Le Test d'itano ou test de solubilité.....	31
2. Paramètres biologiques.....	31
2.1. Drépanocytose homozygote S/S.....	31
2.1.1. FNS.....	31
2.1.2. Frottis sanguin.....	31
2.1.3. Test de solubilité.....	31
2.1.4. Test d'Emmel ou test de Falciformation.....	31
2.1.5. Electrophorèse de l'Hb.....	32
2.2. Double hétérozygotie S/B thalassémie.....	33
2.2.1. FNS.....	33
2.2.2. Frottis sanguin.....	33
2.2.3. Test de solubilité.....	33

2.2.4. Electrophorèse de l'Hb.....	33
2.2.5. Test de falciformation.....	34
2.3. Double hétérozygotie S/C.....	34
2.3.1. FNS.....	34
2.3.2. Le frottis sanguin.....	35
2.3.3. Electrophorèse d'Hb.....	35
2.3.4. Test d'Emmel.....	35
3. Traitement.....	36
3.1. La greffe de moelle.....	36
3.2. La thérapie génique.....	36
3.3. Programmes d'échanges transfusionnels.....	37
4. Prévention.....	37
Conclusion générale.....	39
Références bibliographiques.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	les taux de l'hémoglobine	07
Tableau 2	Nomenclature des principales hémoglobines anormales par ordre Alphabétique	16
Tableau 3	Caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires majeurs	36

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	la distribution géographique de la drépanocytose dans le monde	05
Figure 2	Schéma de la molécule complète d'hémoglobine	09
Figure 3	Evolution des chaînes de la globine au cours du développement	11
Figure 4	Biosynthèse de l'hémoglobine	13
Figure 5	Génétique des chaînes de globine	14
Figure 6	Mode de transmission de la drépanocytose	18
Figure 7	la position du mutation responsable de l'Hb S	19
Figure 8	Structure de l'hémoglobine normale (à gauche) et S (à droite)	20
Figure 9	Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	21
Figure 10	Méthodes de préparation d'un frottis sanguin	25
Figure 11	Profil électrophorétique d'un sang normal (A) et d'un sang avec variant homozygote HbS (B)	35
Figure 12	Profil électrophorétique d'un sang normal (A) et d'un sang β -thalassémique hétérozygote (B)	34
Figure 13	Profil électrophorétique d'un sang normal(A) et d'un sang avec double hétérozygote S/C (B)	35

LISTE DES ABREVIATIONS

- FNS:** Formule numérique sanguine
FS: Frottis sanguines
TR: Taux de réticulocytes
EDTA: Ethylène-diamine-tétra-acétate
LKc : leucocytes
Erc: Erythrocytes
Hb: Hémoglobine
HK: Hématocrite
VGM: Volume Globulaire Moyen
CCMH: Concentration Cellulaire Moyenne en Hémoglobine
TCMH: Teneur Cellulaire Moyenne en Hémoglobine
PLT: Plaquette
%Lym: Pourcentage de leucocyte
Lym: Nombre de leucocyte.
HbF: Hémoglobine foetale
HbE: Hémoglobine embryonnaire
HbA: Globine adulte
Val: Valine
HbS: Hémoglobine S
HbC: Hémoglobine C
Lys: Lysine
Glu: Acide glutamique
GR: Globules Rouges
-

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des anomalies moléculaires de l'une des chaînes de globine α ou β responsables de la grande majorité des anémies hémolytiques corpusculaires familiales. Elles constituent un sérieux problème de santé publique dans de vastes parties du monde car elles sont par leur fréquence, les premières des maladies génétiquement déterminées.

En distingue deux grands groupes d'anémies dues à des anomalies de l'hémoglobine:

- 1- les anomalies de structure de la protéine, principalement la drépanocytose (anémie falciforme) ou l'hémoglobine mutée est désignée par la lettre S: Hb S
- 2- les déficits de synthèse des chaînes α ou β de globine : ce sont les syndromes thalassémique. (Dreyfus., 1984) et (Saltan *et al.*, 1978)

En effet, Les syndromes drépanocytaires majeurs sont les principales anomalies de l'hémoglobine donnant lieu à des manifestations cliniques d'expression variable, caractérisés par une évolution souvent émaillée de complications ayant un retentissement sévère sur la qualité de vie du malade. (Dreyfus., 1984)

A ces raisons, notre étude qui se base sur une recherche bibliographique dont l'objet de ce travail est d'essayer de mettre en lumière un certain nombre d'éléments tel que la fréquence de cette affection dans le monde accompagnée d'une étude concernant les paramètres biologiques appliqués sur les malades présentant un syndrome drépanocytaire majeur.

Chapitre I

1. Définition

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent principalement les formes génétiquement distinctes: homozygote SS, hétérozygotes composites SC et S β thalassémie.

1.1. La drépanocytose homozygote S/S: Les deux gènes portent le trait drépanocytaire, et les deux parents sont drépanocytaires hétérozygotes (A/S).

1.2. La S/B Thalassémie: dite aussi double hétérozygotie S/B, ou thalassémie drépanocytaire, l'un des gènes porte le trait thalassémique, autre le trait drépanocytaire.

1.3. D

ouble hétérozygotie S/C: dite aussi hétérozygotie composite S/C, causée par l'héritage d'un gène pour l'hémoglobine S d'un parent et d'un gène pour l'hémoglobine C de l'autre.

Le terme de «syndromes drépanocytaires majeurs» regroupe ces différentes formes, en raison de la présence dans chacune d'elles d'une hémoglobine S ainsi appelée à cause de la forme en faucille des globules rouges lorsqu'ils sont désoxygénés (CAROLAT et *al.*, 1982) et (GODEAU et *al.*, 2001).

2. Historique

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

En 1949, James Neel démontre que la transmission de cette maladie est mendélienne. La drépanocytose a été la première maladie moléculaire identifiée il y a plus de 50 ans, Pauling en, 1949, met en évidence la migration électrophorétique anormale de l'hémoglobine Hb S. Ingram en 1956, caractérise la structure primaire de la chaîne d'Hb S et révèle la substitution d'un acide glutamique par une valine expliqué ultérieurement par une mutation GAG \rightarrow GTG au niveau du 6^{ème} codon du gène β -globine. Cette mutation autosomique récessive sur le chromosome 11 a été trouvée identique dans tous les cas explorés. Purtesz, met en évidence, en 1950, la solubilité diminuée de l'Hb S désoxygéné, puis, en 1960, la structure tridimensionnelle de l'Hb, déterminée par la cristallographie de rayon X et, enfin, celle des modifications stéréochimiques induites par la fixation, puis la libération d'oxygène (GIROT et *al.*, 2003).

3. Epidémiologie

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus anciennement connue dans le monde, la plus fréquente et la plus grave en termes de santé publique. On estime que dans le monde plus de 50 millions d'individus portent le gène drépanocytaire (THOMAS *et al.*, 1992).

L'Afrique sub-saharienne étant la zone la plus touchée. Ainsi, LEHMANN a décrit la « ceinture sicklémique » ou sickle belt qui s'étend en Afrique, du Sud du Sahara au Nord du Zambèze, selon une aire comprise entre la 15^{ème} parallèle latitude Nord et la 20^{ème} parallèle latitude Sud.

Cette distribution géographique de la maladie, majoritairement en Afrique, mais aussi dans le pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient et en Inde, ainsi qu'en Amérique, s'expliquerait par une origine vraisemblablement pluricentrique. La théorie de la sélection des sujets AS dans les zones d'endémie palustre notamment en Afrique noire et le "rôle des migrations vers d'autres continents permettent également de mieux comprendre la distribution géographique de la maladie (LABIE *et al.*, 2003).

Il faut noter que la drépanocytose, bien qu'étant plus fréquente chez les sujets de race noire, existe aussi dans les autres races (Araboindiens, caucasoïdes).

Sa prévalence est estimée à:

- 7 à 20 % en Afrique de l'Ouest (BERCHEL *et al.*, 1992), 10 % au Sénégal; (MBODJ *et al.*, 2003).
- 30 à 45 % en Afrique centrale et orientale;
- 31 à 34 % en Inde avec une fréquence plus élevée dans le Sud du pays; (TCHAMAGO., 2006).
- 0.3 % en Europe (TCHAMAGO., 2006), 5.34% dans la population à risque en France [DUCROCO R.B], 13.3% en Turquie;
- 7 à 8 % au Brésil, 7% dans la population noire aux Etats-Unis et 12% aux Antilles.

Dans ces mêmes zones on observe avec une fréquence variable la présence d'autres anomalies de l'hémoglobine qui, associées à l'hémoglobine S, donnent des hétérozygoties composites SC et S β thalassémie qui sont du point de vue clinique des formes de la maladie drépanocytaire (LABIE *et al.*, 1984).

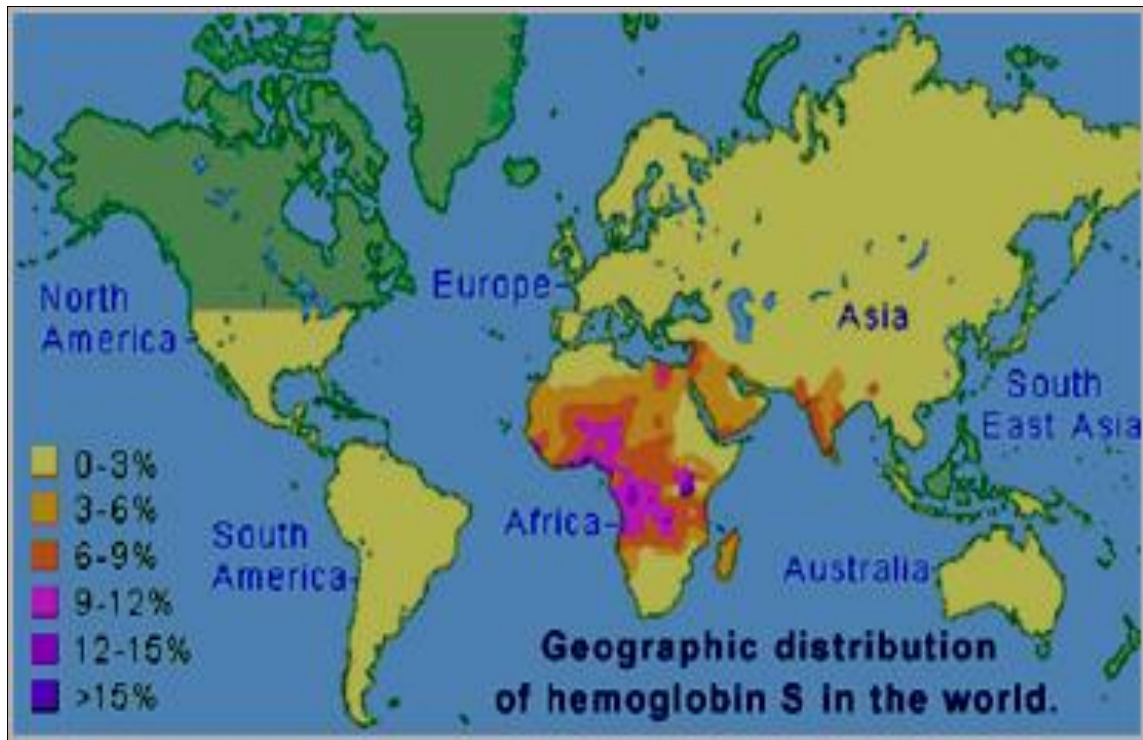


Figure 01: la distribution géographique de la drépanocytose dans le monde [43]

4. Le sang

4.1. Définition du sang

Le sang est un tissu liquide, circulant à l'intérieur d'un système vasculaire clos. Il assure le transport des cellules spécialisées mais aussi d'éléments dissous: protéines, nutriments, hormones, vitamines, minéraux, déchets (catabolites), médicaments... Pour que ce transport soit assuré correctement certaines conditions sont requises:

- une pompe de bonne qualité.
- le maintien d'un volume sanguin circulant à un niveau suffisant.
- une circulation aisée à l'intérieur des vaisseaux, à tous les niveaux et plus particulièrement pour les organes "nobles" avides en O₂ (cerveau, cœur), ce qui suppose qu'il n'y ait aucun obstacle, soit du fait d'une Vasoconstriction excessive et permanente (spasme prolongé), soit du fait de thrombine (caillots) et aucun gêne à l'écoulement que peut créer:
 - une augmentation de la viscosité sanguine dans les vaisseaux, surtout aux stades d'artériole et de veinule.
 - une anomalie de déformabilité cellulaire dans la micro circulation capillaire.

Le sang est composé de deux parties, le plasma et les cellules (DELABESSE et *al.*, 2010).

Ce liquide sert à diffuser l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps et à évacuer les déchets tels que le dioxyde de carbone ou les déchets azotés, chez les Vertébrés, le sang est de couleur rouge. Sa couleur est due à l'hémoglobine, un composé chimique contenant du fer, auquel l'oxygène se lie, le sang est mis en mouvement par le cœur qui permet sa circulation dans tout l'organisme (SAADI et BADLIS, 2007).

Le sang passe par les poumons pour se charger en dioxygène et évacuer le dioxyde de carbone (petite circulation), et ensuite circule à travers le corps via les vaisseaux sanguins (grande circulation) Il libère son oxygène et prend en charge le dioxyde de carbone au niveau des capillaires sanguins qui sont les plus petits vaisseaux sanguins de l'organisme. Dans son état désoxygéné, sa couleur rouge est moins brillante (SAADI et BADLIS, 2007).

4.2. Les composants du sang

Il se compose en 2 parties:

- Le plasma
- Les éléments figurés du sang [44].

4.2.1. Le plasma

C'est un liquide de composition chimique, c'est la partie liquide du sang dans laquelle sont suspendues les cellules sanguines. Il se présente sous forme d'un liquide jaunâtre qui contient par litre:

- De l'eau à 91 %
- Des substances organiques = nutriments (protides: 75 g; lipides: 6 g; glucides: 1 g)
- Des produits de déchets = substances intermédiaires du métabolisme : acide urique et urée, acide lactique
- Eléments minéraux : K⁺, Ca⁺, Mg, Ph, Cl⁻, bicarbonates
- Gaz dissout : O₂, CO₂, fibrinogène
- Vitamines [44].

4.2.2. Les éléments figurés du sang

Ils sont fabriqués dans la moelle osseuse [44].

4.2.2.1. Les érythrocytes = hématies = globules rouges

Ils ont une durée de vie très courte : 120 jours donc une production permanente est nécessaire, production assurée par l'érythropoïétine. Ce sont des cellules sanguines qui perdent leurs noyaux dans la moelle osseuse avant de passer dans le système vasculaire [44].

- Norme du globule rouge: 4 à 5,5 millions / mm³ ou 4 à 5,5 T / L
- La structure: c'est une cellule anucléée. C'est une membrane qui est déformable ce qui permet au globule rouge de transiter vers les capillaires sanguins et va permettre d'atteindre et d'irriguer les tissus du corps. Il contient également l'hémoglobine = protéine du sang et l'hème = élément important qui donne la couleur rouge au globule. Il y a 4 atomes de fer par hème ce qui permet le transport de l'oxygène aux tissus et de rejeter le dioxyde de carbone.

- Rôle des érythrocytes: ils ont pour seule fonction le transport du dioxyde de carbone du tissu aux poumons et du transport de l'oxygène des poumons au tissu. Il est également fondamental dans les échanges gazeux. Le transport de l'oxygène se fait grâce à l'hémoglobine [44].

Tableaux 01: les taux de l'hémoglobine [44]

Taux d'Hg en g pour 100 ml	Homme	Femme	Enfant	Nouveau né
	13 – 18 g	11,5 - 16 g	11,5 – 14,8 g	16 - 19 g

4.2.2.2. Les globules blancs = leucocytes

Contrairement aux globules rouges, ils sont dotés d'un noyau. Le point commun de tous les leucocytes est qu'ils jouent un rôle de défenseur de l'organisme contre les corps étrangers, les agents pathogènes et les processus inflammatoires. Les leucocytes se divisent en 2 groupes: les polynucléaires = granulocytes qui sont dans le tissu myéloïde = polynucléaires neutrophiles, basophiles, éosinophiles et les granulocytes = mononucléaires: le noyau n'est pas segmentée, on distingue les monocytes et les lymphocytes [44].

4.2.2.3. Les plaquettes

Ils se trouvent dans les tissus myéloïdes. Elles ont un rôle essentiellement dans la coagulation = hémostase

Norme: 250 000 / mm³ ± 50 000 ou 150 à 400 G / L [44].

4.3. Origine des composants sanguins

Les globules rouges se forment dans la moelle osseuse. Leur durée de vie moyenne est de cent vingt jours, puis ils sont dégradés et éliminés par la rate. Les granulocytes sont produits par la moelle osseuse, et les lymphocytes par les tissus lymphoïdes. Les plaquettes sont aussi fabriquées par la moelle osseuse. Tous ces éléments figurés du sang sont consommés en permanence et doivent être remplacés au fur et à mesure. Les composants du plasma sont sécrétés par divers organes. Le foie synthétise l'albumine et le fibrinogène, stocke le glucose et libère des ions importants comme le sodium, le potassium et le calcium. Les glandes endocrines produisent les hormones transportées par le plasma, tandis que d'autres constituants proviennent de l'appareil digestif. Les lymphocytes et certaines cellules sanguines fabriquent eux-mêmes certaines protéines plasmatiques (SMAILI., 2005).

5. Anémie

L'anémie est la diminution de la quantité d'hémoglobine du sang circulant, elle est définie par 13 g/dl chez l'homme adulte, 12 g/dl chez la femme et chez l'enfant et 10.5 g/dl chez la femme enceinte, L'anémie peut relever de trois grands mécanismes hémorragies aiguës ou chroniques ; diminution de production des globules rouges et augmentation de destruction des globules rouges (hémolyse) (LONGPRE., 1983).

5.1. Types d'anémies liées à des hémoglobinopathies

5.1.1. Anémie qualitative

La drépanocytose ou anémie à cellules falciformes qui est une maladie héréditaire de l'hémoglobine, avec l'Hémoglobinose C qui est une maladie transmise selon le mode autosomique codominant, est caractérisée par la présence d'hémoglobine C. L'anomalie structurale de l'hémoglobine C est localisée au même niveau de la chaîne bêta que dans l'hémoglobine S en position 6, l'acide glutamique est remplacé par la lysine (CAROLAT et *al.*, 1982) et (ROSELYNE et *al.*, 1983).

5.1.2. Anémie quantitative

Les thalassémies sont des anémies- Hypochromes- Microcytaires- Hypodermiques dues à un déficit de synthèse de l'une des chaînes de la globine; les plus connues sont les thalassémies ALPHA et BETA (NACEF et *al.*, 2004).

6. l'hémoglobine

6.1. Généralité sur l'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une molécule abondante dans l'organisme humain; il y a 14 g/dl de sang, soit 735 g au total chez un adulte de 70 Kg. Les valeurs normales du taux d'hémoglobine dépendent du sexe et de l'âge du sujet. Un taux d'hémoglobine inférieur à la norme définit une anémie (YAMEOGO., 2009).

6.2. Définition Hémoglobine

L'hémoglobine est une hémoprotéine 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 (DJAMAA., 2013).

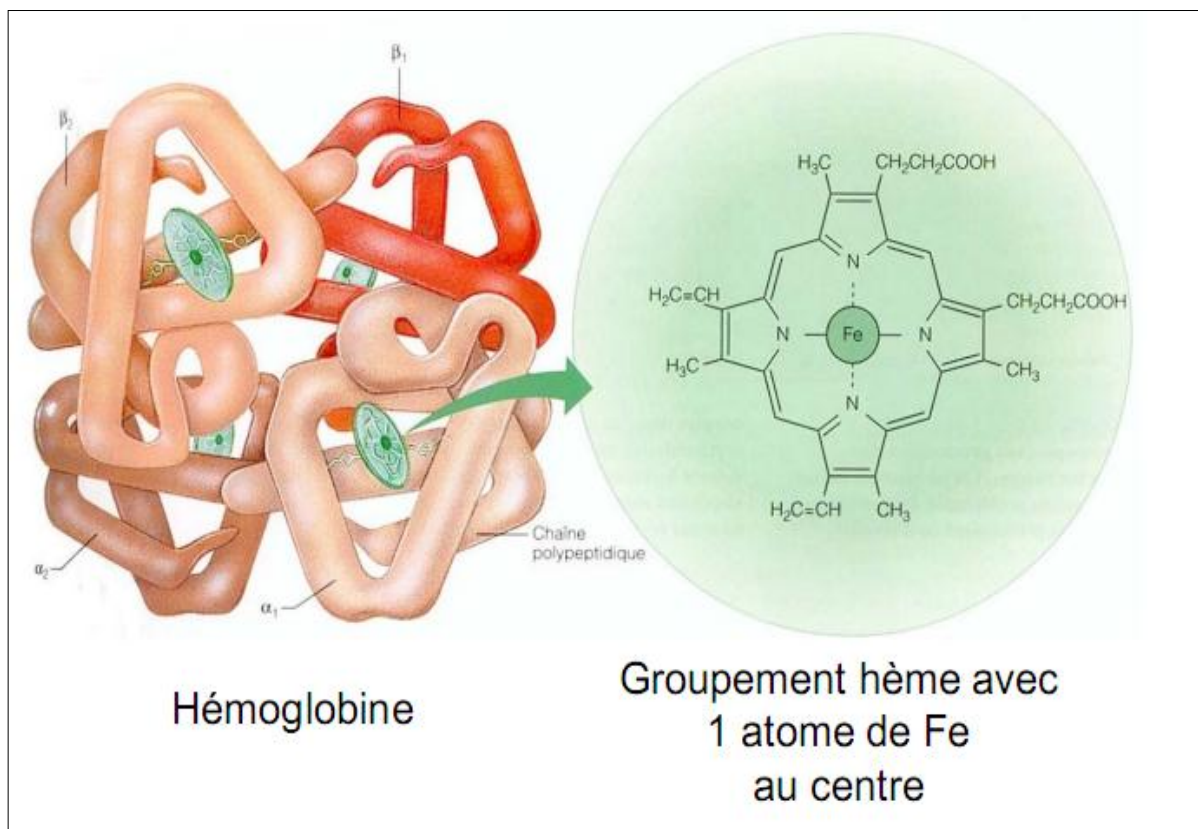


Figure 02: Schéma de la molécule complète d'hémoglobine
(LAUNOIS ROLLINAT., 2011)

6.3. Ontogenèse

Différentes formes d'Hb se succèdent en se chevauchant au cours de la vie. Il existe deux commutations (switch) lors des passages pour la première de la vie embryonnaire à la vie fœtale, pour la seconde de la vie fœtale à la vie adulte (BERNARD et *al.*, 1990).

6.3.1. Hémoglobine embryonnaire (HbE)

Synthétisée au niveau de sac vitellin à partir du 16^{ème} jour, il existe deux types de sous unités de la famille α ; chaîne ζ et chaîne α , également deux chaîne B; chaîne ε et la chaîne γ , ces inverses sous unités constituent les trois Hb de l'embryon ; L'Hb Gower1 ($\zeta_2\zeta_2$); L'Hb Gower 2 ($\zeta_2\delta_2$); l'Hb portland ($\zeta_2\gamma_2$) (BERNARD et *al.*, 1990).

6.3.2. Hémoglobine fœtale (HbF)

Correspondant à la formule ($\alpha_2\gamma_2$), détectable à partir du 37^{ème} jour, est le constituant principale de cette période de vie. L'HbF est synthétisée dès les elle atteint entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine un taux de 90% qui reste ensuite peu après constant jusqu'à la naissance entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation, premiers stades de gestation; Les chaînes δ sont progressivement remplacée par les chaînes de globine adulte, à la naissance, le rapport de synthèse B/S est voisin de l'unité, mais le profil électrophorétique observé est variable puisque le Switch dépend de l'âge gestationnel et non de la date de naissance, cette évolution du profil hémoglobinique est contemporaine à d'autres phénomènes modification du siège de l'érythropoïèse, diminution progressive de la taille de l'érythrocyte de $120\mu^3$ chez le fœtus à $90\mu^3$ chez l'adulte, enfin, modification du profil isozymique (BERNARD et *al.*, 1990).

6.3.3. Globine adulte (HbA)

Le profile éléctrophorétique de l'Hb caractéristique de l'adulte s'observe à partir de l'âge de 6 mois, L'HbA correspond à la formule ($\alpha_2\beta_2$) représente alors de plus de 95%.

Il existe en outre un constituant mineur, l'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) dont la synthèse débute dans la période néonatale et qui est exprime à un taux de 2.5%, Chez l'adulte normal, l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ne subsiste plus qu'à l'état de trace inférieur à 1% et reste limitée à une population cellulaire restreinte, les « cellules F ». Ces derniers, dont la normal semble génétiquement déterminé, représentent de 1 à 7% de l'ensemble des érythrocytes (BERNARD et *al.*, 1990).

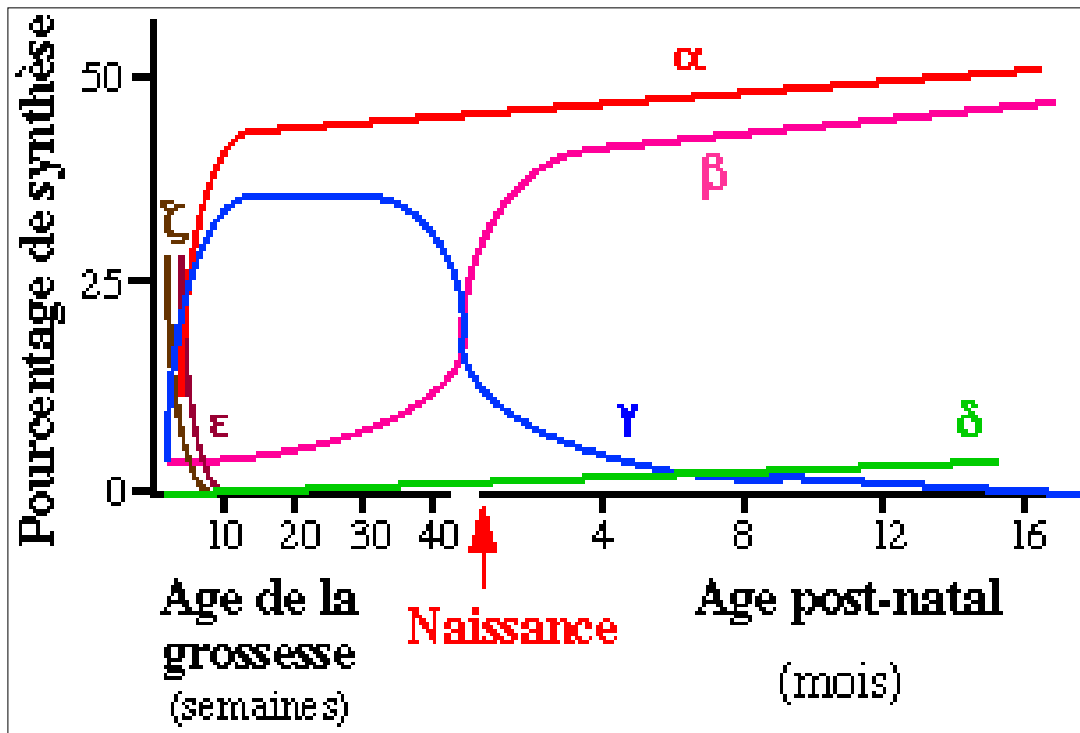


Figure03: Evolution des chaînes de la globine au cours du développement (ACHAJRI., 2012)

6.4. 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 (BELHADI., 2011).

6.4.1. 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 à l'oxygène (BELHADI., 2011).

6.4.2. La globine

C'est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques avec pour chaque molécule de l'Hb quatre chaînes semblables deux à deux sont appelées α et β pour l'HbA. (Globine de l'HbA = $2\alpha 2\beta$) Chaque chaîne est un polypeptide c'est-à-dire qu'elle est constituée d'acide aminé (146 pour la chaîne β et 141 pour la chaîne α) réunis par des liaisons peptidiques (BELHADI., 2011).

La chaîne ainsi formée s'enroule sur elle-même en spirale pour réaliser une structure secondaire en hélice. En fait, l'hélice est discontinue, l'ensemble de la chaîne formant 8 segments hélicoïdaux (A à H) et porte une crevasse entre hélices E et F où s'insère une molécule d'hème. Ces segments sont séparés par de courts segments non hélicoïdaux au niveau desquels se font des coudures pour donner à chaque chaîne sa forme définitive. Des liaisons de nature diverses entre acides aminés mise en évidence en contact par les courbures de la molécule la stabilisent (structure tertiaire). Enfin la réunion de 02 chaînes α et de 02 chaînes β forme une molécule symétrique globulaire (BELHADI., 2011).

6.5. Synthèse de l'hémoglobine

L'hémoglobine est constituée de 4 molécules d'hème et de 4 chaînes protéiques (la globine) (AUCLER., 1980).

6.5.1. Synthèse de l'hème

Elle se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies. À partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires sont synthétisés. L'importation du fer dans la protoporphyrine III réalise l'hème. La pyridoxine est le co-enzyme de l'ALA-synthétase et de l'hème synthétase aux deux extrémités de la chaîne de réaction qui mène à l'hème. Le défaut de synthèse de l'hème se fait essentiellement au niveau de l'ALA-synthétase, enzyme clef dont son activité est inhibée par son produit direct l'ALA et par le produit final, l'hème (AUCLER., 1980).

6.5.2. Synthèse de la globine

Elle se fait selon le schéma général de la synthèse des protéines. Il existe une synchronisation normale de la synthèse des chaînes alpha et non alpha : une chaîne alpha et une chaîne non alpha s'associent pour former un dimère, deux dimères associés à 4 molécules d'hème constituant une molécule d'Hb.

La synchronisation entre la synthèse de l'hème et celle de la globine se fait par l'intermédiaire de l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globines. L'hème joue un rôle clef dans la régulation de la synthèse de l'Hb (hème et globine) (SAADI et BADLIS, 2007).

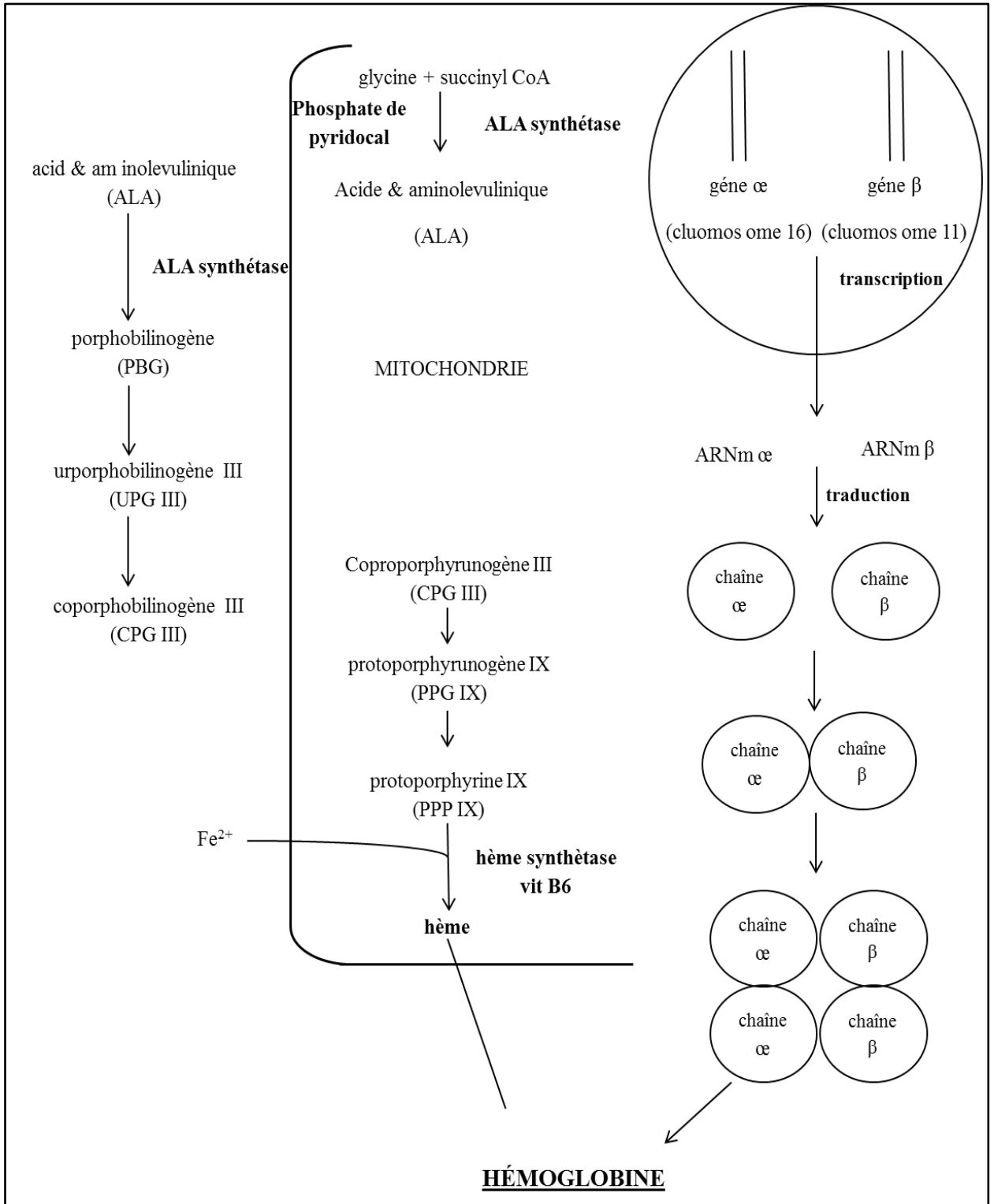


Figure 04: Biosynthèse de l'hémoglobine (SAADI et BADLIS, 2007)

6.6. Contrôle génétique d'hémoglobine

Le chromosome 16 porte deux gènes alpha-globine dénommés respectivement, de 5' en 3' alpha2- globine et alpha1- globine. Ces gènes sont composés de 3 exons et de 2 introns. Chacun des 4 gènes alpha-globine code pour environ 25% des chaînes alpha-globine synthétisées dans l'érythroblaste. Chaque chromosome 11 porte les gènes de la famille beta-globine. On distingue, de 5' en 3', un gène delta, et un gène bêta. Tous ces gènes sont également composés de 3 exons et de 2 introns. Chaque gène gamma dupliqué code pour 50% des chaînes gamma synthétisées dans l'érythroblaste, chaque gène bêta pour 50% des chaînes bêta, et chaque gène delta pour 50% des chaînes delta. Dans l'érythroblaste normal, il ya toujours un équilibre de synthèse parfait entre les chaînes alpha-globine et les chaînes de la famille beta-globine (Figure 5) (BRINIS *et al.*, 2007).

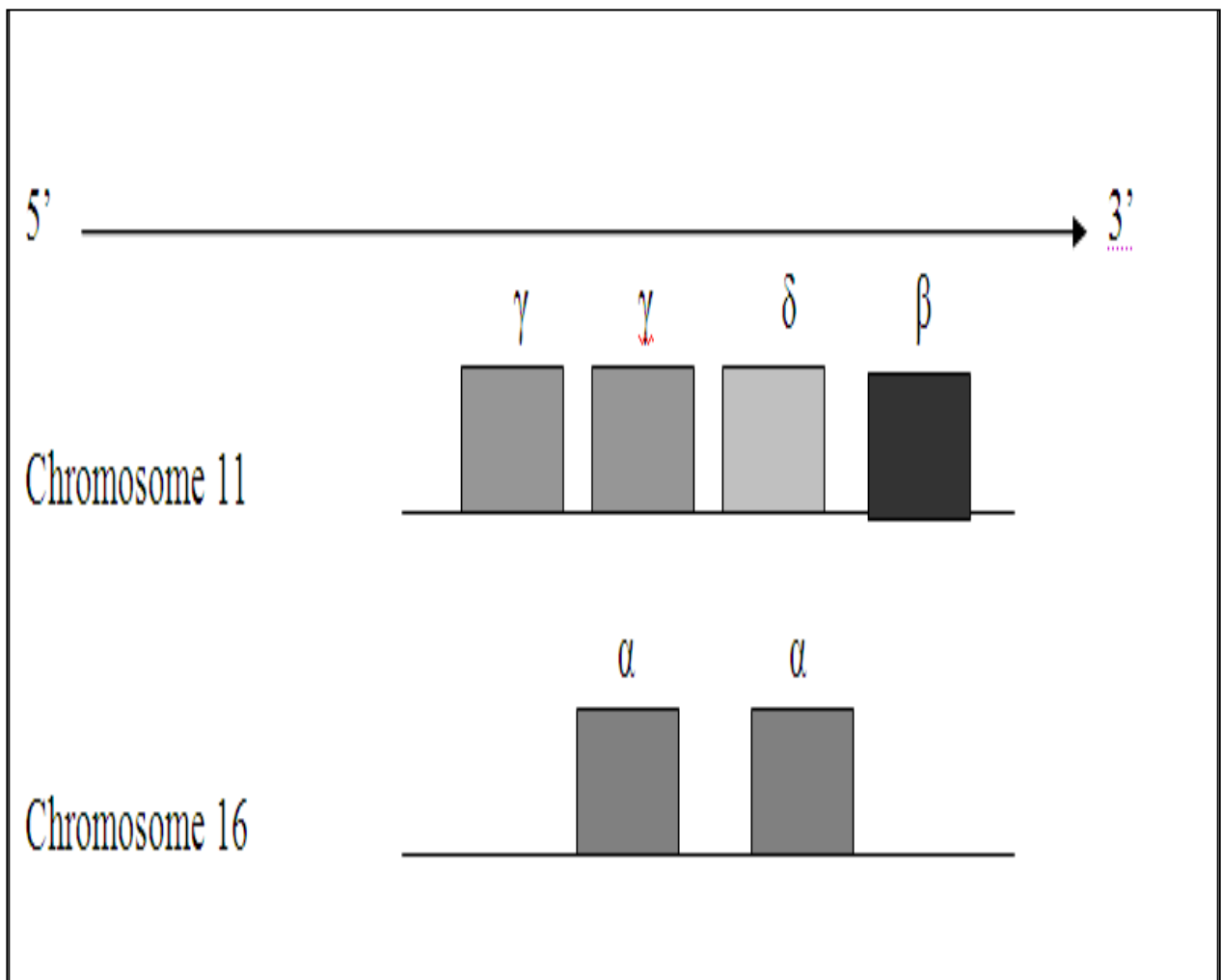


Figure 05: Génétique des chaînes de globine (BRINIS *et al.*, 2007)

6.7. Fonction de l'hémoglobine

La principale fonction de l'hémoglobine est la fonction respiratoire. L'Hb assure donc la fixation de l'oxygène au niveau des poumons puis sa libération au niveau des tissus. Au cours de la fixation ou de la libération de l'oxygène, les sous unités α et β se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de la molécule à l'état désoxygéné et contraction à l'état oxygéné ce qui fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire. Elle assure également le transport du dioxyde de carbone des tissus aux poumons, ce gaz se combine aux groupements aminés de la globine pour former la carbamino hémoglobine (YAMEOGO., 2009).

6.8. Les hémoglobinopathie

Les hémoglobinopathies correspondent aux anomalies qui touchent la partie protéique de l'hémoglobine (Hb) Affections héréditaires, ce sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde.

Les maladies génétiques de l'hémoglobine sont représentées par les thalassémies (diminution de synthèse de l'hémoglobine) et les hémoglobinoses (apparition d'une ou de plusieurs hémoglobines anormales) dont la drépanocytose ou anémie falciforme est la forme la plus répandue (GIROT., 1999).

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 (BELHADI., 2011).

6.9. Identification des variétés d'hémoglobines normales

Les différentes Hb normales peuvent être distinguées par diverses méthodes, les deux plus employées en pratique sont l'électrophorèse de l'Hb qui sépare A1, A2, F par leurs différences de migration dans un champ électrique, et sur divers supports et l'étude de la RDA qui permet de doser l'HbF très résistante aux pH alcalins (DREYFUS., 1971).

Tableau02: Nomenclature des principales hémoglobines anormales par ordre Alphabétique
(ACHAJRI., 2012)

Nom de l'hémoglobine	Mutation décrite ou caractéristiques
Hb A	Hb adultes (A ₀ , A ₁ , A _{1c} , A ₂ ..)
Hb C	β6 Glu → Lys
Hb D	Mutations β du groupe +1
Hb E	β26 Glu → Lys
Hb F	Hb fœtale
Hb G	Mutation α du groupe +1
Hb H	Tétramère β
Hb I	Mutations α du groupe -2
Hb J	Variants α et β du groupe -1
Hb K	Variants α et β rapides entre -1 et -2
Hb M	Variants responsables de méthémoglobinémies
Hb N	Variants rapides β du groupe -2
Hb O	O-Arab β121 Glu → Lys
Hb P	P-Nilotic Gène-fusion
Hb Q	Variants α du groupe +1
Hb S	β6 Glu → Val
Hb T	T-Cambodia

6.10.Élimination de l'hémoglobine

Les globules rouges sont phagocytés par les macrophages de la rate et du foie. Au cours de ce processus, la composante protéique de l'hémoglobine est dégradée sous forme d'acide-aminés qui sont recyclés. La composante hémique est dégradée en biliverdine puis en bilirubine insoluble (porphyrine sans fer) de couleur jaune. Le fer est recyclé. La bilirubine insoluble est libérée dans le plasma par les macrophages, où elle se lie à la sérum-albumine (SAADI et BADLIS, 2007).

Elle est ainsi acheminée dans la circulation sanguine et captée par les hépatocytes. Elle est alors rendue soluble par une réaction de conjugaison avec une molécule d'acide glucuronique puis est excrétée par le foie dans la bile qui se déverse dans l'intestin et la bilirubine soluble est dégradée par des bactéries de couleur brune, qui donne sa couleur aux selles (SAADI et BADLIS, 2007).

La bilirubine est également évacuée dans les urines, lorsque la bilirubine ne peut pas être excrétée, sa concentration augmente dans le sang. Elle est alors essentiellement éliminée par les urines, ce qui provoque des urines foncées et des selles décolorées (SAADI et BADLIS, 2007).

7. Génétique de la drépanocytose

Tout changement permanent transmissible de la séquence de l'ADN constitutive du chromosome; elle peut modifier le caryotype sans se traduire dans le phénotype.

Les mutations responsables de maladies génétiques peuvent affecter un gène à de nombreux niveaux de son expression. Le remplacement d'une base de l'ADN par une autre (substitution) est une conséquence fréquente de mutation spontanée. Dans certains cas, comme dans celui de l'anémie falciforme. (ANDRE *et al.*, 1989) et (THOMAS *et al.*, 1992).

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive due à une mutation unique (monogénique) du gène de la bêta globine située sur le chromosome 11. L'hémoglobine normale A est remplacée par l'hémoglobine S (HbS) (CHOUDJA., 2012).

7.1. Mode de transmission

La drépanocytose est une affection génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif, car seuls les homozygotes sont considérés comme malades (STUARTM et al., 2004).

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 % (STUARTM et al., 2004).

Les sujets hétérozygotes sont dits A/S, et les homozygotes S/S, ces derniers sont issus de l'union de parents ayant chacun au moins un gène muté Bs.

Il existe d'autres anomalies de l'Hb pouvant s'associer à la drépanocytose, la β thalassémie et l'hémoglobine C (ARNAL et al., 2002) et (KHERRAT et al., 2006).

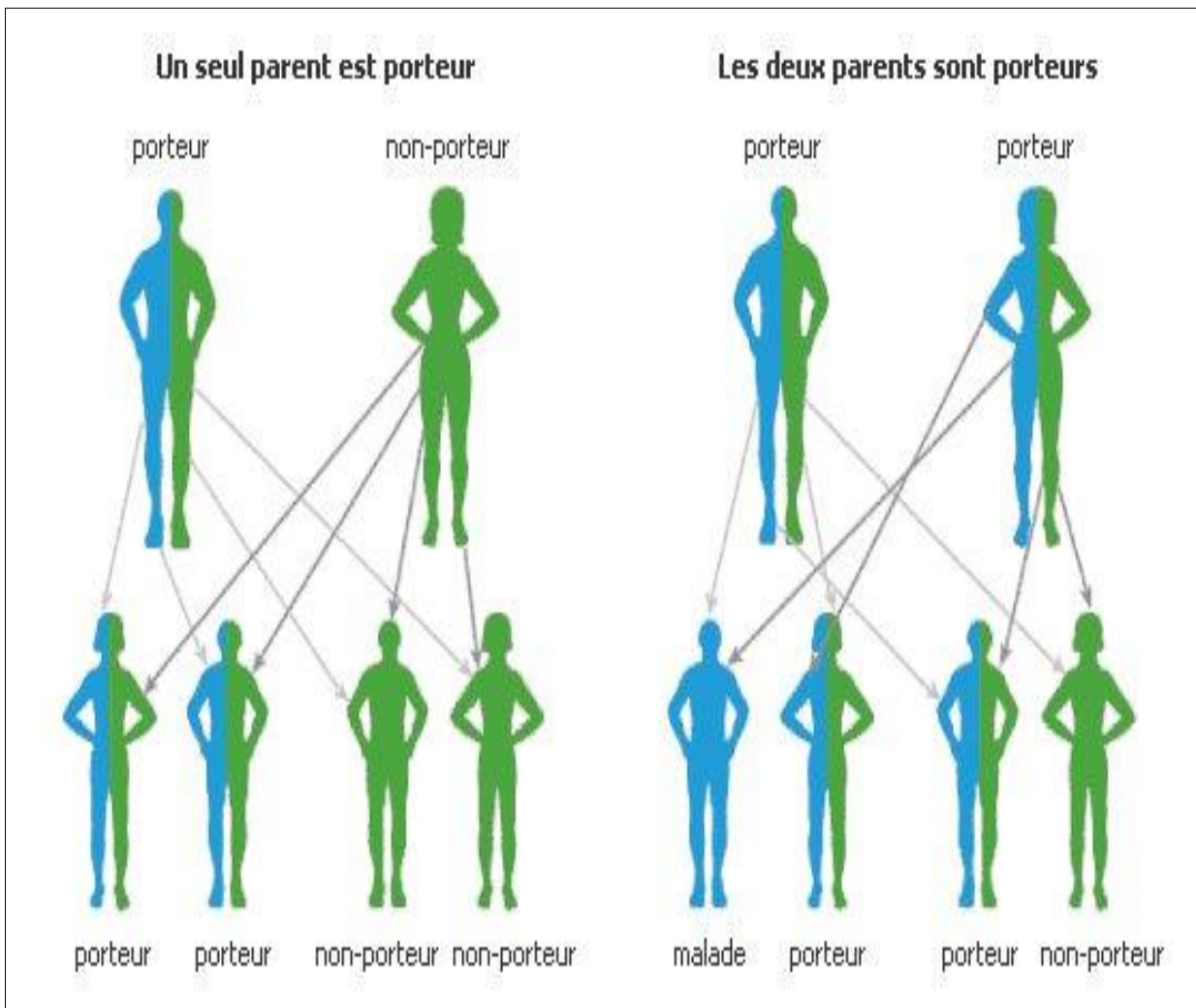


Figure 06: Mode de transmission de la drépanocytose [45]

7.2. Base moléculaire de la drépanocytose

La mutation responsable de l'Hb S consiste en une transversion A→T au niveau du 6ème codon de la chaîne β-globine qui est porté sur le chromosome 11. Cette mutation se traduit au niveau protéique par la substitution d'un acide Glutamique par une valine (CHOUDJA., 2012).

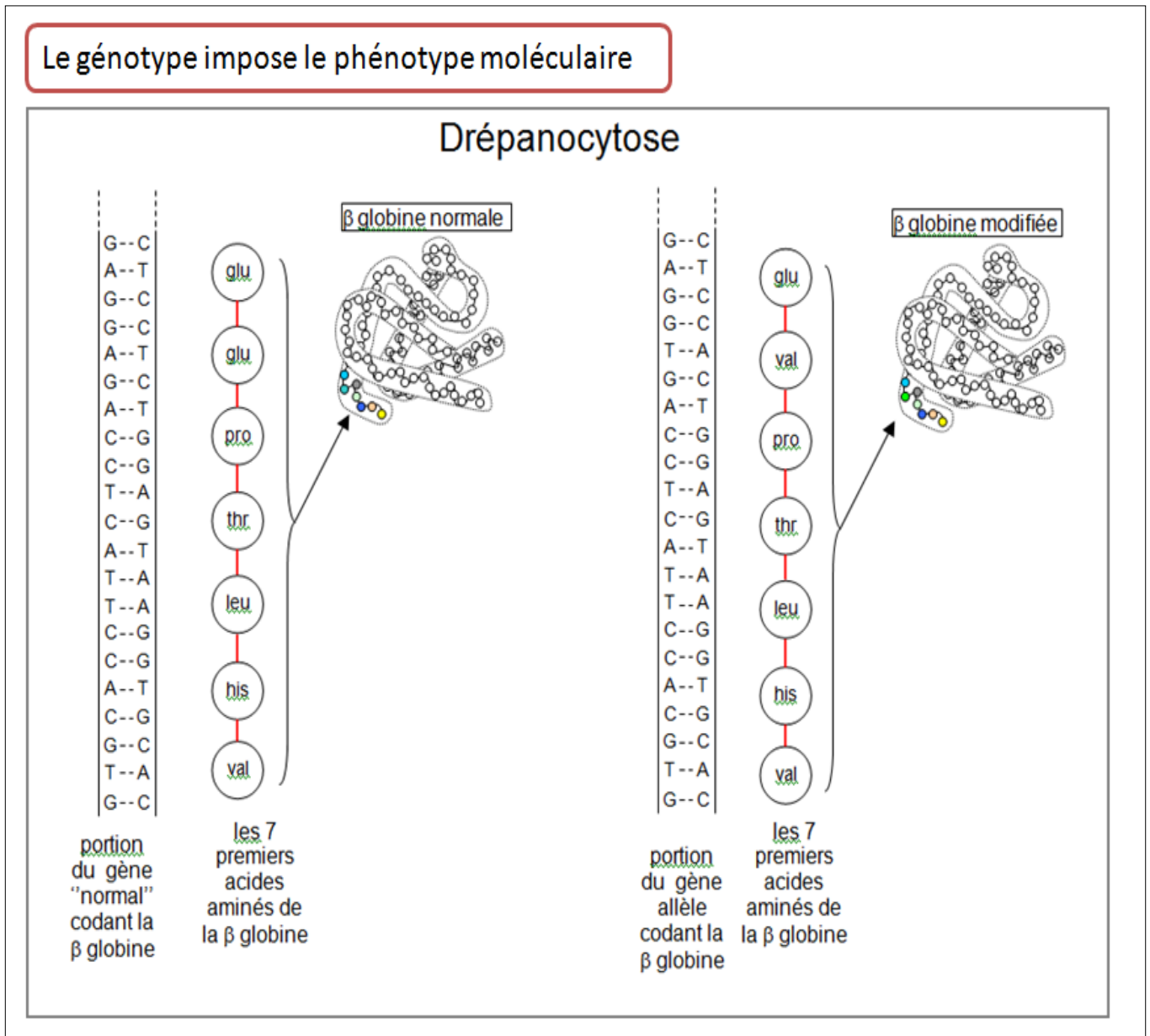


Figure 07: la position de la mutation responsable de l'Hb S [46]

7.3. Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du sixième codon de la chaîne β -globine ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$), à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée : l'hémoglobine S (HbS) (ADOUNI et *al.*, 2012).

Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte (ADOUNI et *al.*, 2012).

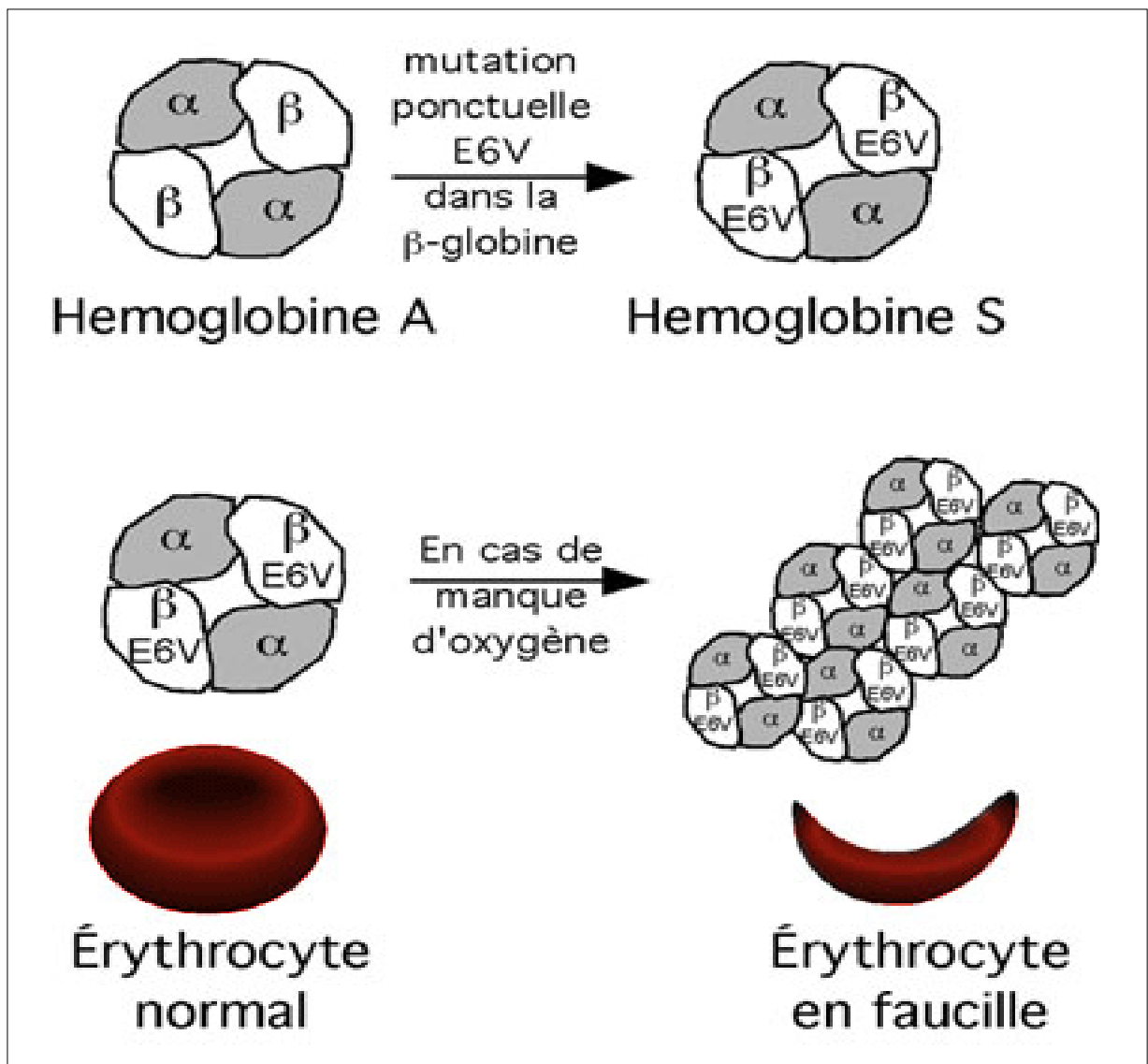


Figure 08: Structure de l'hémoglobine normale (à gauche) et S (à droite)

(ADOUNI et *al.*, 2012)

Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés rhéologiques nécessaires pour passer dans la microcirculation. Sa durée de vie est réduite (17 jours) par rapport à un globule rouge normal (120 jours) traduction de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire. Ces anomalies structurelles et leurs conséquences sont atténuées par la présence d'hémoglobine F. Ainsi les nouveau-nés sont protégés durant les trois premiers mois de leur vie et une fois que l'Hb F est remplacée par l'Hb S, les enfants peuvent commencer à faire des complications. La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien récessif autosomique (ADOUNI et *al.*, 2012).

Les sujets hétérozygotes AS, sont des transmetteurs sains et ne sont pas atteints du syndrome drépanocytairre majeur. Pour avoir une symptomatologie clinique il faut que les deux gènes β soient atteints. Il existe une mutation exceptionnelle appelée S Antilles responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote (ADOUNI et *al.*, 2012).

D'autres hémoglobines mutées peuvent s'associer à l'HbS : l'hémoglobine C (maladie drépanocytairre SC) et la S- β /thalassémie (maladie drépanocytairre S- β^0 thalassémie et S/ β +thalassémie) (ADOUNI et *al.*, 2012).

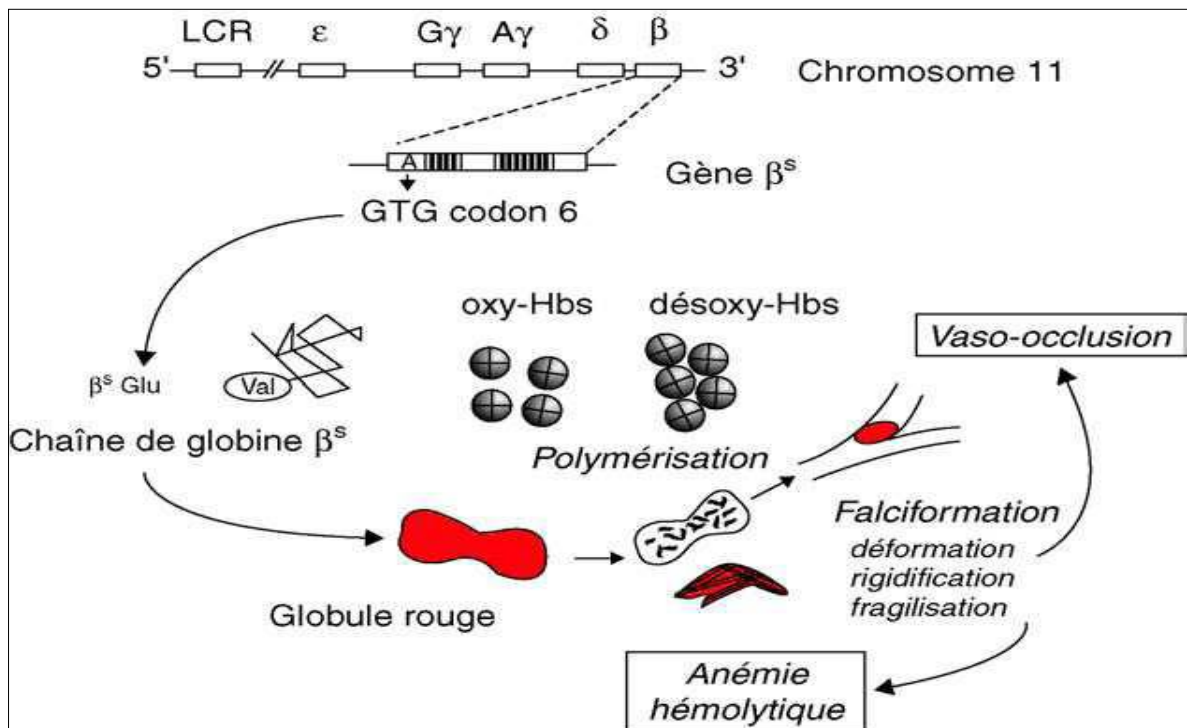


Figure 09: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose

(LABIE et *al.*, 2005)

7.4. Hémoglobine C

7.4.1. Définition

L'hémoglobinosose C est une maladie génétique due à la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine C (HbC) qui remplace l'hémoglobine A (HbA) normale. Un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β , mais avec cette fois remplacement de l'acide glutamique par une lysine ($6 \beta\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$). On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou « trait » A/C), à l'état homozygote (C/C ou hémoglobinosose C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites: génotype C/ β thalassémique (β^+ ou β^0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose (NAGARAA et al., 2009).

7.4.2. Répartition géographique

On retrouve l'hémoglobine C principalement en Afrique de l'Ouest, notamment au Ghana, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Togo et au Bénin, mais aussi chez les populations noires d'origine africaine vivant aux Etats Unis ou dans les Caraïbes. L'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et le sud de l'Europe, notamment l'Italie et la Turquie, sont également concernés (ACHAJRI., 2012).

7.4.3. Physiopathologie

Les hématies contenant l'hémoglobine C sont des cellules partiellement déshydratées, de petite taille, ayant une charge d'hémoglobine normale. L'augmentation de la concentration en hémoglobine explique la présence des cristaux observés à l'intérieur des hématies. Il existe une perturbation des échanges ioniques transmembranaires. Cette forte concentration hémoglobinique rend compte de la sévérité de l'hétérozygotie composite « hémoglobine S / hémoglobine C » (ACHAJRI., 2012).

7.5. Les Thalassémies (anémie microcytaire)

Les thalassémies sont des anémies héréditaires. Elles se caractérisent par une diminution ou absence de synthèse des chaînes α (α thalassémies) ou des chaînes β (thalassémies) de l'hémoglobine. Les autres chaînes sont normales. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif [47].

On peut classer les thalassémies selon la chaîne de globine touchée et on distingue ainsi:

- les α -thalassémies.
- les β -thalassémies [48].

- les δ - et γ -thalassémies (sans effet clinique)
- les $\delta\beta$ -thalassémies quand les chaînes δ et β sont touchées [48].

7.5.1. Les Thalassémies β

7.5.1.1. Historique des β Thalassémies

Maladies mono génique très fréquente, β -thalassémie correspond à l'état homozygote due à un déficit partiel (β^+ thalassémies) ou total (β^0 thalassémie) de la synthèse des chaînes β de l'hémoglobine (BRINIS et *al.*, 2007).

Si les descriptions cliniques des formes graves sont attribuées à COOLEY (1925) chez des enfants d'origine méditerranéenne, le terme de thalassémie ne fut proposé qu'en 1932 (En grec Thalassa: mer /hémia: sang) Par WHIPPLE et BRADFORD, sans doute contraction du terme "thalassémie" qui serait plus exact (BRINIS et *al.*, 2007).

7.5.1.2. Répartition géographique

L'air géographique des gènes de la thalassémie embrasse une large bande entre 0° et 40° de l'attitude nord, elle s'observe surtout autour du bassin méditerranéen, aussi répandu dans tout le moyen-oriental, le sud et l'est de l'Asie, et l'Afrique mais elle est rare dans les populations originaire de l'Europe du nord (MAXWELL et *al.*, 1999).

7.5.2.3. Physiopathologie des β -thalassémies

En raison de l'absence ou de la diminution de synthèse des chaînes β , le tétramère hémoglobinique normal est peu ou pas formés et les chaînes α non appariées, moins solubles, précipitent et altèrent l'érythroblaste provoquant sa destruction.

Les troubles sont d'avantage liés à la dysérythropoïèse qu'à l'hémolyse. La précipitation des chaînes libres s'effectue des les étapes précoces de l'érythropoïèse. Il s'en suit une érythropoïèse inefficace ainsi qu'une prolifération du tissu érythroïde.

Cependant dans les hématies du sang périphérique, la précipitation des chaînes α libres conduit à des altérations membranaires et à une hémolyse (ACHAJRI., 2012).

La chaîne δ n'étant synthétisée qu'en faible quantité, la seule compensation possible est une production accrue des sous-unités γ , qui constituent, associées aux sous-unités α , l'hémoglobine F (ACHAJRI., 2012).

Chapitre II

1. Techniques

1.1. Formule numérique sanguine (FNS)

1.1.1. Matériel utilisé

On utilise pour cela un tube d'analyse contenant un anti-coagulant (EDTA) et l'appareil est un COULTER. C'est un automate d'Hématologie compact. Il fournit un hémogramme de 10 paramètres incluant la différenciation lymphocytaire en pourcentage et en valeur absolue. IL est composé de:

- L'unité principale comportant le diluer, l'analyseur et les alimentations pneumatiques électriques.
- L'imprimant à fiche ou à rouleau (SAADI et BADLIS, 2007).

1.1.2. Méthodes

Dans cette méthode, il suffit de présenter l'échantillon sous le bec d'aspiration à appuyer sur la touche placée derrière celui-ci et le COULTER prélève seulement 100 µL de sang total et fournit l'ensemble des paramètres suivants:

- ❖ LKc: leucocytes
- ❖ Erc: Erythrocytes
- ❖ Hb: Hémoglobine
- ❖ HK: Hématocrite
- ❖ VGM: Volume Globulaire Moyen
- ❖ CCMH: Concentration Cellulaire Moyenne en Hémoglobine
- ❖ TCMH: Teneur Cellulaire Moyenne en Hémoglobine
- ❖ PLT: Plaque
- ❖ %Lym: Pourcentage de leucocyte
- ❖ Lym: Nombre de leucocyte (SAADI et BADLIS, 2007).

1.2. Frottis sanguines (FS)

1.2.1. Matérielles utilisé

On utilise une lame bien dégraissée, une lamelle moins large que la lame «lame rodée», un microscope optique, d'huile de cèdre, et un colorimètre qui est un instrument automatique, fonctionnant électriquement, il est conçu pour les besoins de l'hématologie.

Il colore, fixe et rend les frottis sanguins sur lames de verre (SAADI et *al.*, 2007).

1.2.2. Méthode

1.2.2.1. Le frottis sanguin (FS)

Cet examen vient confirmer ou infirmer des données obtenues par des calculs des indices globulaires. Il permet de mettre en évidence des anomalies morphologiques et caractéristiques d'un type donné d'hémoglobinopathie. Le principe d'un frottis est représenté par les étapes suivantes:

1.2.2.2. La confection du frottis

On utilise des lames de verre de bonne qualité, neuves et parfaitement nettoyées avec un détergent. Une très petite goutte de sang sera prélevée avec la lame de façon qu'elle se trouve à 4 ou 5 mm environ de l'extrémité de cette dernière. On établit le contact de cette goutte de sang avec une autre lame sous un angle d'environ 30°C; on fait en sorte que le sang s'étale bien sur tout le bord de la lame et ensuite sur toute la longueur. Un frottis bien confectionné doit être mince, régulier à bords rectilignes et distants de ceux de la lame (SAADI et BADLIS, 2007).

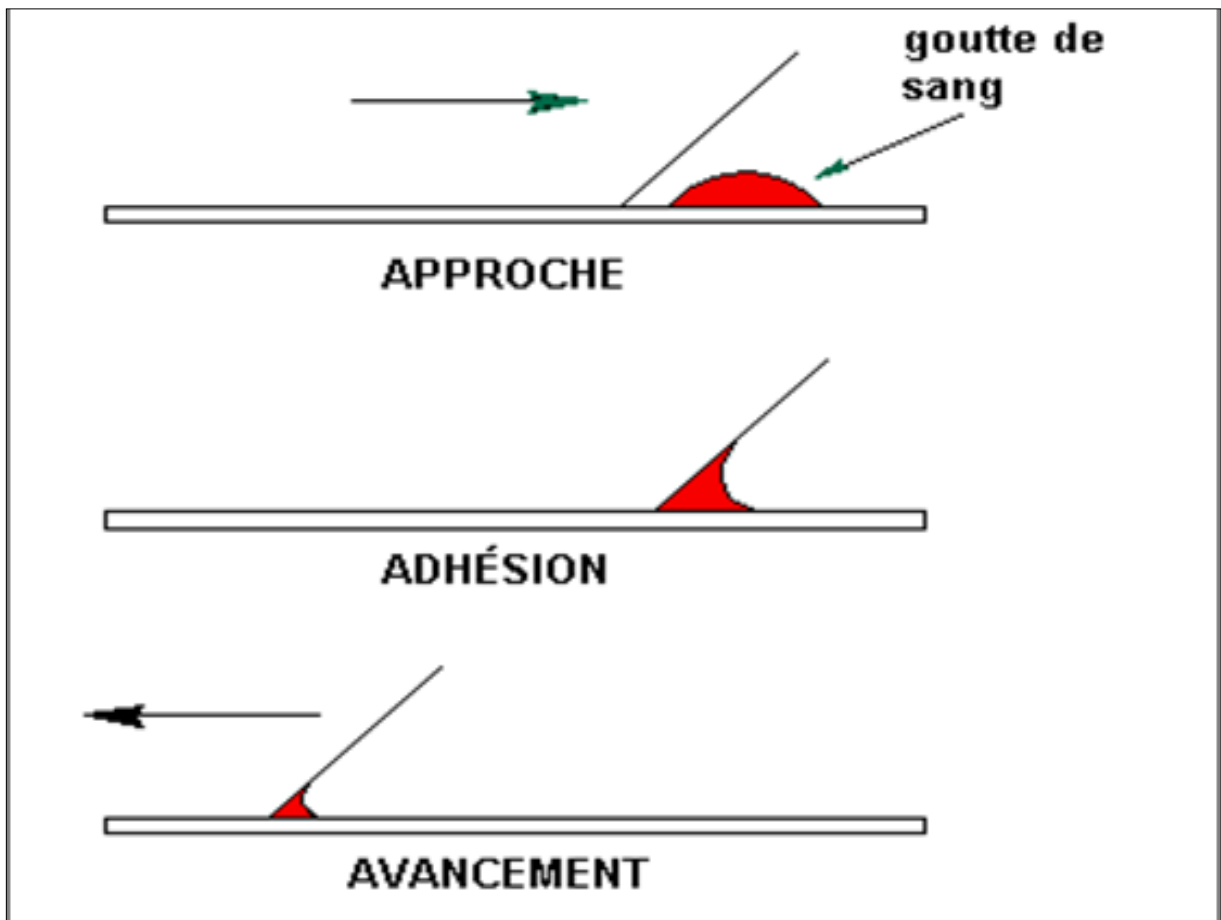


Figure 10: Méthodes de préparation d'un frottis sanguin (SAADI et BADLIS, 2007)

1.2.2.3. La coloration

On laisse sécher la lame puis la couleur ensuite avec l'appareil WESCOR conformément aux instructions données. On examine la préparation aussi rapidement que possible. Tout en évitant la lumière directe du soleil ou range les lames séparément dans un endroit sec et frais (SAADI et BADLIS, 2007).

1.2.2.4. La lecture

L'examen d'ensemble du frottis se fait au microscope optique avec l'objectif x100, les érythrocytes sont localisés au niveau de la queue du frottis (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3. L'électrophorèse de l'hémoglobine

1.3.1. Principe

Elle repose sur la mise en évidence de la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales.

Le sang veineux est prélevé sur anticoagulant, principalement EDTA. Ensuite il est lavé en eau physiologique et les hématies sont lysées. Ce hémolysat permet l'étude de 312

La séparation des différentes hémoglobines se fera selon leur charge électrique et leur poids moléculaire.

Elle est le plus souvent pratiquée sur acétate de cellulose en milieu alcalin (pH =8, 6). L'électrophorèse à pH acide permet de distinguer certaines hémoglobines anormales en particulier en séparant les hémoglobines C et A2 qui migrent au même point à pH alcalin (TCHAMAGO., 2006).

1.3.1.1. Electrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin

C'est la technique standard la plus simple à mettre en œuvre. Elle sépare les différentes hémoglobines en fonction de leur charge et de la position de l'acide aminé muté dans la molécule.

Elle permet une bonne séparation des différentes fractions hémoglobiniques normales: A, F, A2 et le dépistage des syndromes thalassémiques.

Cependant il faut doser l'hémoglobine A2 pour confirmer le diagnostic de β -thalassémie et utiliser un autre système de séparation pour identifier les hémoglobines anormales. Un tracé normal n'exclut pas une hémoglobinopathie (ACHAJRI., 2012).

1.3.1.2. Electrophorèse sur agar à pH acide

Cette technique complète l'électrophorèse à pH alcalin. La migration d'une hémoglobine normale en agar dépend d'abord de la localisation de la mutation et secondairement du changement de charge ; cette migration résulte de l'électroendosmose, de la liaison à l'agaropectine et de l'effet de l'ion citrate (ACHAJRI., 2012).

En effet, elle permet de séparer les variantes ayant la même mobilité que les hémoglobines AS ou C sur acétate de cellulose. Elle permet une très bonne séparation des hémoglobines A et F, ce qui n'est pas le cas dans l'électrophorèse à pH alcalin.

Cependant la mise en évidence de mutants de même mobilité que l'hémoglobine A n'est pas possible par cette seule technique. De plus, les anomalies qualitatives observées sur les traces doivent être précisées par dosage (ACHAJRI., 2012).

1.3.2. Matériel utilisé dans l'Electrophorèse d'hémoglobine à pH alcalin (E-Hb)

On utilise une chambre de migration, un Kit applicateur, des micropipettes 5 à 10 μ l, une étuve IOD à 35%, une bande acétate TITAN, une solution Tampon très glycine à pH de 8,4 à 8,6 sachet dilué dans 1000ml d'eau distillée, une solution de coloration : Rouge Ponceau (1 boit dilué dans 1000 ml d'eau distillé), une solution transparaisante, des contrôles : A1 et A2, un BAC électrophorétique, une boîte d'Acétate de cellulose, un réactif hémolysant, des feuilles de résultat, du papier buvard ou absorbant, un pont papier, du méthanol pur, une solution décoloration acétique à 5%, une Spatule, une Centrifugeuse Réfrigérante et un Polyscan (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3. Méthodes

Le principe de l'électrophorèse d'hémoglobine est présenté dans les étapes suivantes:

1.3.3.1. Lavage

Dans un tube à centrifuger, on mesure un volume de sang total préalablement bien homogénéisé, on ajoute le même volume de sérum physiologique, puis on agite et on centrifuge 5 minutes à 2000 tours / minute.

Le culot est remis en suspension dans le même volume de sérum physiologique, on centrifuge à nouveau pendant 5 minutes à 2000 tours / minute.

Trois lavages successifs sont nécessaires pour éliminer les protéines sériques (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.2. Préparation

Les hématies dépourvues du plasma grâce aux lavages avec l'eau physiologique sont additionnées à un réactif hémolysant hypotonie (1volume de sang total +3volumes hémolysants), on agite vigoureusement et on laisse agir pendant 5 minutes (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.3. Manipulation

On verse 50 ml de tampon dans chacun des compartiments de la chambre de migration, et on mouille les deux mèches de papier tampon, les bords doivent être chapés.

On immerge la bande de collagel dans la solution tampon très claire contenue dans un petit bac pendant 15 minutes avant de mouiller les bandes, il faut le cadrer par une marque faite dans le coin gauche. On fait sortir la plaque d'acétate de cellulose du tampon et on la sèche entre 02 papiers buvards (SAADI et BADLIS, 2007).

Les plaques à puits doivent être remplies de 08 échantillons chargés d'applicateur en laissant tomber les bacs préleveurs plusieurs fois dans les puits.

- La première application doit être faite sur un papier buvard, la 2^{ème} doit être appliquée sur la bande.

- On appuie sur un bouton de l'applicateur pendant 5 secondes et on place rapidement la bande d'acétate de cellulose en bas de la chambre, en dispersant l'applicateur près de la cathode plaçant un poids sur la bande (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.4. Coloration

On lève la bande et on la plonge immédiatement dans le rouge pinceau pendant 3 minutes (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.5. Décoloration

On lave la bande bien colorée dans 3 bains successifs d'acide acétique à 5% pendant 1 à 2 minutes pour chaque bain (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.6. Déshydrations

On plonge la bande dans un bain de méthanol pur pendant 02 minutes (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.7. Transparisation

On plonger la bande pendant 5 à 10 minutes dans un mélange composé de:

- 71ml methanol pur.
- 25 ml d'acide acétique.
- 4 ml solution clarifiante (claire- aide) verticalement pendant 1 minute.

On sèche la bande à l'air dans une étuve à réglée à (60-80°C) pendant 10 minutes (SAADI et BADLIS, 2007).

1.3.3.8. Lecture

Lire avec un Polyscan à une longueur d'onde $\lambda = 525$ nm (SAADI et BADLIS, 2007).

REMARQUE

- Pour les mutants qui migrent au même niveau une technique électrophorétique à pH acide peut prendre place.
- En cas d'incertitude, la chromatographie échangeuse d'ion est la technique la plus fiable pour la séparation et le dosage d'hémoglobine.

Le lavage est utile pour 02 méthodes : la chromatographie et l'électrophorèse (SAADI et BADLIS, 2007).

1.4. Test de falciformation

1.4.1. Matériel utilise

On utilise une lame, une lamelle, le Métabissulfite de sodium, la vasline et un microscope optique (SAADI et BADLIS, 2007).

1.4.2. Méthodes

Une goutte de sang prélevée à la pulpe du doigt est déposée entre une lame et lamelle, isolée du milieu ambiant par lutage de la Vasline, la lecture se fait au microscope optique avec l'objectif x40. L'appauvrissement en oxygène et en température ambiante provoque après 24 heures l'apparition d'hématies falciformes (SAADI et BADLIS, 2007).

1.5. Taux de réticulocytes (TR)

1.5.1. Matériel utilise

On utilise une lame, une lamelle, un tube à Hémolyse, une solution de Bleu de Crizil Brillant, de l'eau physiologique, un Bain-marie et un microscope optique (SAADI et BADLIS, 2007).

1.5.2. Méthode

Le principe de taux de réticulocytes est résumé dans les étapes suivantes:

1.5.2.1. Préparation

Un 1g de bGb +100ml de H₂O physiologique, sont chauffés jusqu'à ébullition puis refroidi et filtrés au papier buvard. On prend 2 volumes de sang dans un tube à hémolyse, on ajoute un volume de colorant on agite et on met au Bain marie à 37°C pendant 20 min. On étale après sur une lame sous forme d'un frottis mince (SAADI et BADLIS, 2007).

1.5.2.2. Lecture

Elle se fait au microscope optique avec l'objectif x100. La substance granulo-filamenteuse apparaît colorée en bleu sombre (SAADI H et BADLIS, 2007).

1.5.2.3. Numérotation

On compte le nombre de réticulocytes dans neuf (09) champs différents d'un même frottis. On compte le nombre d'hématies dans un seul champ d'un frottis puis on multiplie par neuf (SAADI et BADLIS, 2007).

$$\text{Taux de Réticulocytes} = \frac{\text{Nombre de Réticulocytes}}{\text{Nombre de Globules Rouge}} \times 10$$

REMARQUE

La numérotation des réticulocytes permet d'apprécier l'activité erythropoïtique de la moelle osseuse.

Les réticulocytes sont des hématies jeunes contenant des restes de ribosomes, mitochondries et l'ARN érythrocytaires sous forme d'une substance granulo-filamenteuse colorable par les colorations dites «vital» au bleu de Crésyl brillant.

Après 1 à 2 jours les réticulocytes perdent leur réticulum et deviennent des hématies adultes.

La valeur normale du taux 0,5 à 2,5 %

- Si le TR >2,5 il s'agit de moelle osseuse régénérative.
- Si le TR < 0,5 il s'agit de moelle osseuse arégénérative (SAADI et BADLIS, 2007).

1.6. Le test d'itano ou test de solubilité

Repose sur l'anomalie de solubilité de l'hémoglobine S découverte par ITANO.

L'hémoglobine S, réduite par action d'hydrosulfite de sodium, précipite dans une solution de phosphate. S'agit comme test d'Emmel, d'un test de dépistage de l'HbS (SAADI et BADLIS, 2007).

2. Paramètres biologiques

2.1. Drépanocytose homozygote S/S

2.1.1. FNS

L'anémie est très profonde, normocytaire ou macrocytaire, normochrome, régénérative.

- Hb: 7-9 g/dl.
- VGM: 90-110 μm^3 (fl).
- TR: 200-600 $\times 10^3$ élt/mm³.
- GB: >15000 élt/mm³ pouvant atteindre les 30000 élt/mm³ chez l'enfant (BACHIR et *al.*, 1989).

2.1.2. Frottis sanguin

Montre une anisopoïkilocytose avec macrocytose dont la plus marquante est la présence constante de drépanocytes: hématies en faucilles ou semblables a des «feuilles de houx» (BACHIR et *al.*, 1989).

2.1.3. Test de solubilité

C'est un test rapide, facile à pratiquer, utilisé pour confirmer le diagnostic basé sur l'insolubilité de la désoxy-HbS dans une solution de phosphate, ce test est positif dans ce cas (BACHIR et *al.*, 1989).

2.1.4. Test d'Emmel ou test de Falciformation

Ce test permet de reconnaître en quelques instants au laboratoire, la présence d'HbS dans l'hématie, ce test est donc positif, mais il ne permet pas la distinction entre les différentes formes et un taux élevé d'HbF inhibe la falciformation (BACHIR et *al.*, 1989).

2.1.5. Electrophorèse de l'Hb

Indispensable pour confirmer le diagnostic, c'est le procédé de choix, sûr, rapide et montrant toutes les fractions de l'Hb du sujet:

✚ A pH alcalin:8.4 montre, sur plaque d'acétate de cellulose titan :

- Absence d'Hb A.
- La présence d'Hb A2 à un taux normal: moins de 3.3 %.
- L'Hb F modérément élevée.
- Un composant majeur migrant entre A2 et F correspondant à l'HbS (plus de 90%).

La RDA trouve des taux de HbF élevés mais inférieurs à 20%.

✚ A pH acide: l'électrophorèse différencie l'HbS des autres Hb migrant avec elle A pH alcalin, mais à test de solubilité négatif (BACHIR *et al.*, 1989).

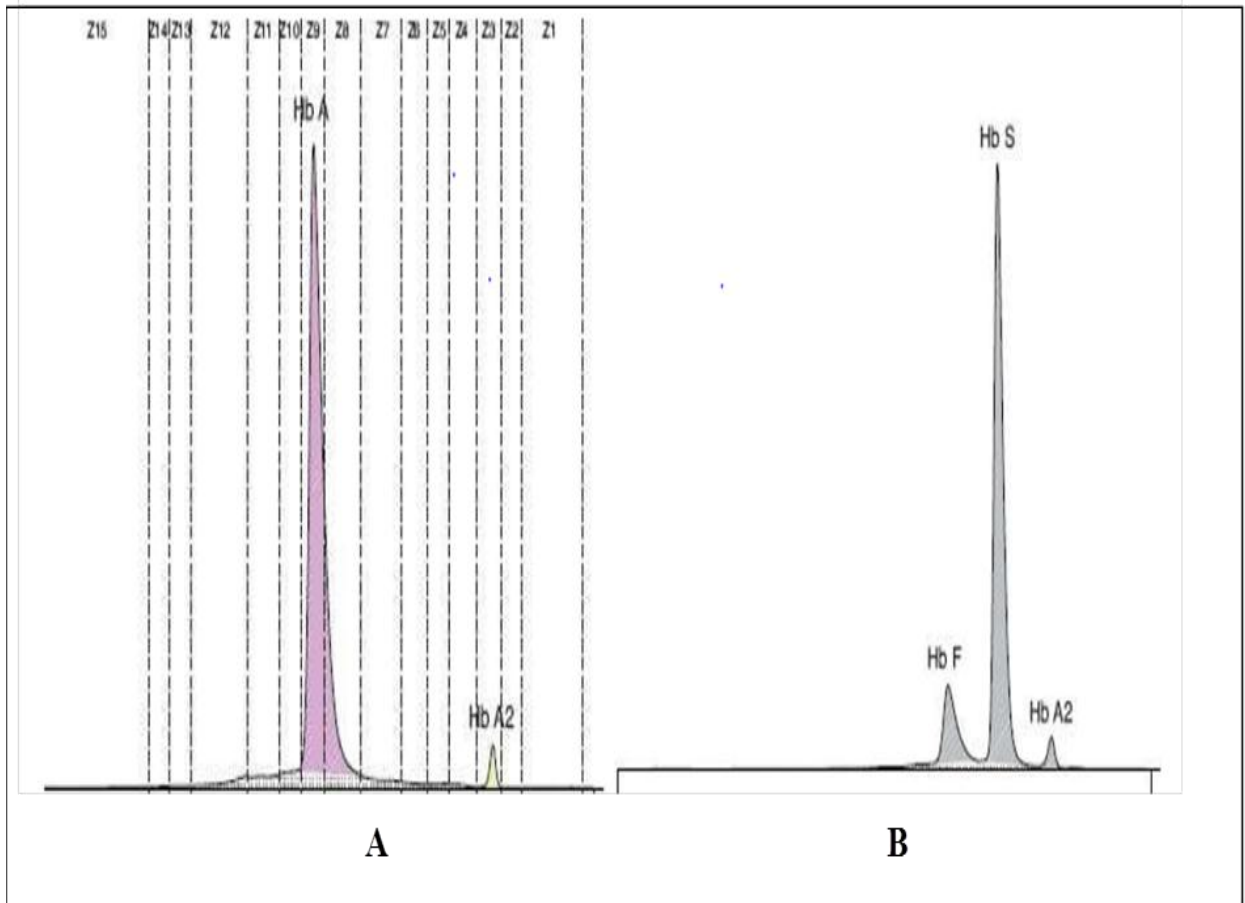


Figure 11: Profil électrophorétique d'un sang normal (**A**) et d'un sang avec variant homozygote HbS (**B**) (BELHADI., 2011)

2.2. Double hétérozygotie S/B thalassémie

2.2.1. FNS

• L'anémie est constante: microcytaire, hypochrome, régénérative, moins importante que celle de la drépanocytose homozygote (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

• Hb: 7-12 g/dl avec une moyenne de 8.5 g/dl, le taux d'Hb est plus élevé que chez les drépanocytoses homozygotes.

- GR: 3.5-4.5 millions d'élmts/ mm³.
- Hypochromie marquée.
- Microcytose constante: VGM bas, en moyenne 63fl (<75fl).
- Réticulocytose élevé: 8% en moyenne.
- Une thrombopénie (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.2.2. Frottis sanguin

Il montre une microcytose, hypochromie poikilocytose marquée, avec cellules cibles et drépanocytes (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.2.3. Test de solubilité

Le test est positif (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.2.4. Electrophorèse de l'Hb

C'est la clé du diagnostic dont les résultats sont les suivantes:

❖ S/B⁰ (hémoglobine S/ bêta 0 Thalassémie):

- HbA: 0%;
- HbS: 80-90%;
- HbF: 5-15%;
- HbA2: 4-6%.

❖ S/B+ (hémoglobine S/ bêta + Thalassémie):

- HbA: 1-2.5%;
- HbS: 55-90%;
- HbF: 5-15%;
- HbA2: 4-6% (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

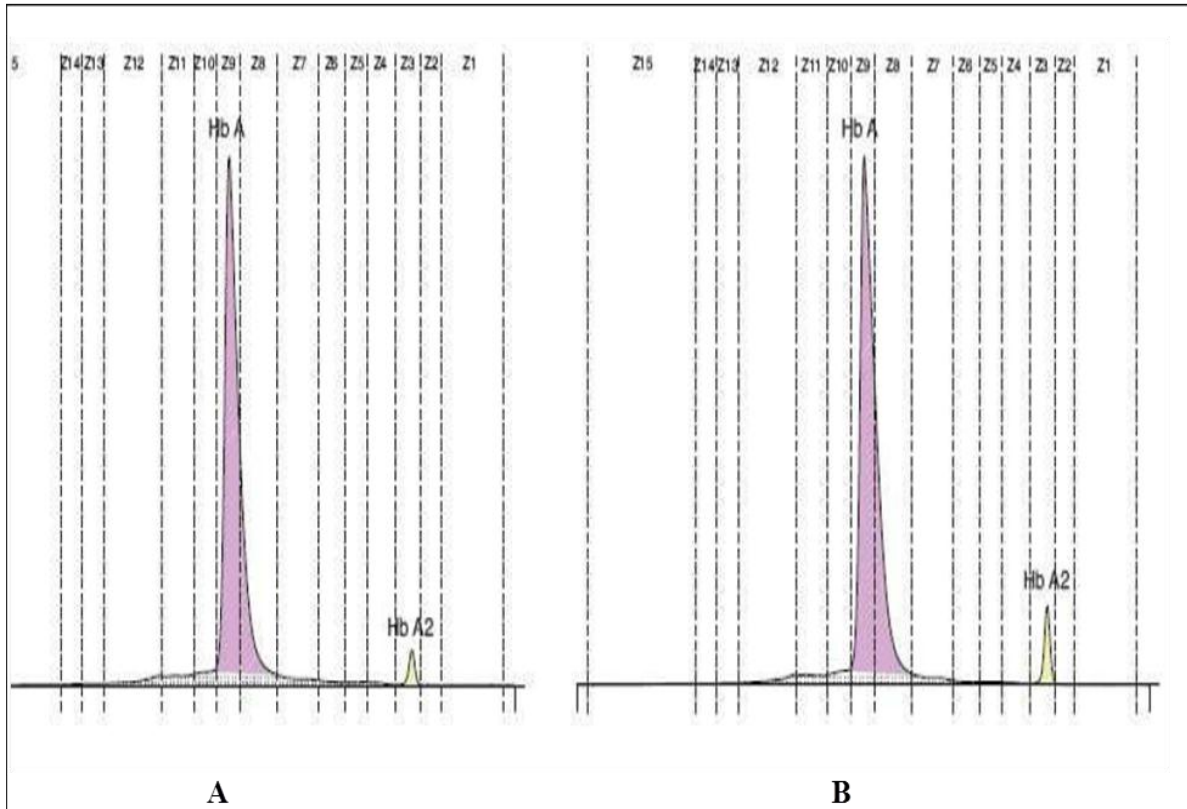


Figure 12: Profil électrophorétique d'un sang normal (A) et d'un sang β - thalassémique hétérozygote (B) (BELHADI., 2011)

2.2.5. Test de falciformation

Il permet de reconnaître en quelques instants au laboratoire la présence d'HbS dans l'hématie, donc il est positif (ARNAL et *al.*, 2002) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.3. Double hétérozygotie S/C

2.3.1. FNS

L'anémie est minime ou absente, et seulement 10% des sujets atteints ont une concentration en Hb < 10 g/dl.

- L'Hb entre 10-12 gr/dl.
- On note une microcytose à VGM au environ de 80fl.
- HK moyen 30%.
- Les réticulocytes ne sont que légèrement augmentés (TR: 100.000-200.000 élmts/mm³).
- Le nombre de GB et la formule leucocytaire sont normaux (AUCLER et *al.*, 1985) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.3.2. Le frottis sanguin

On compte sur le frottis sanguin de nombreuses cellules cibles jusqu'à 50%. Bien que l'on observe que rarement de véritables drépanocytes, on note généralement la présence de cellules contenant des cristaux d'Hb, ces cellules ont une forme allongée liée à la présence d'agrégats d'Hb condensés (AUCLER et *al.*, 1985) et (BACHIR et *al.*, 1989).

2.3.3. Electrophorèse d'Hb

Elle montre deux bandes d'intensités égales, migrant au niveau de l'HbS et l'HbC:

- HbA1: absente;
- HbA2: entre 1-3%;
- HbF: <5%;
- HbS: 55%;
- HbC: 45% (AUCLER et *al.*, 1985) et (BACHIR et *al.*, 1989).

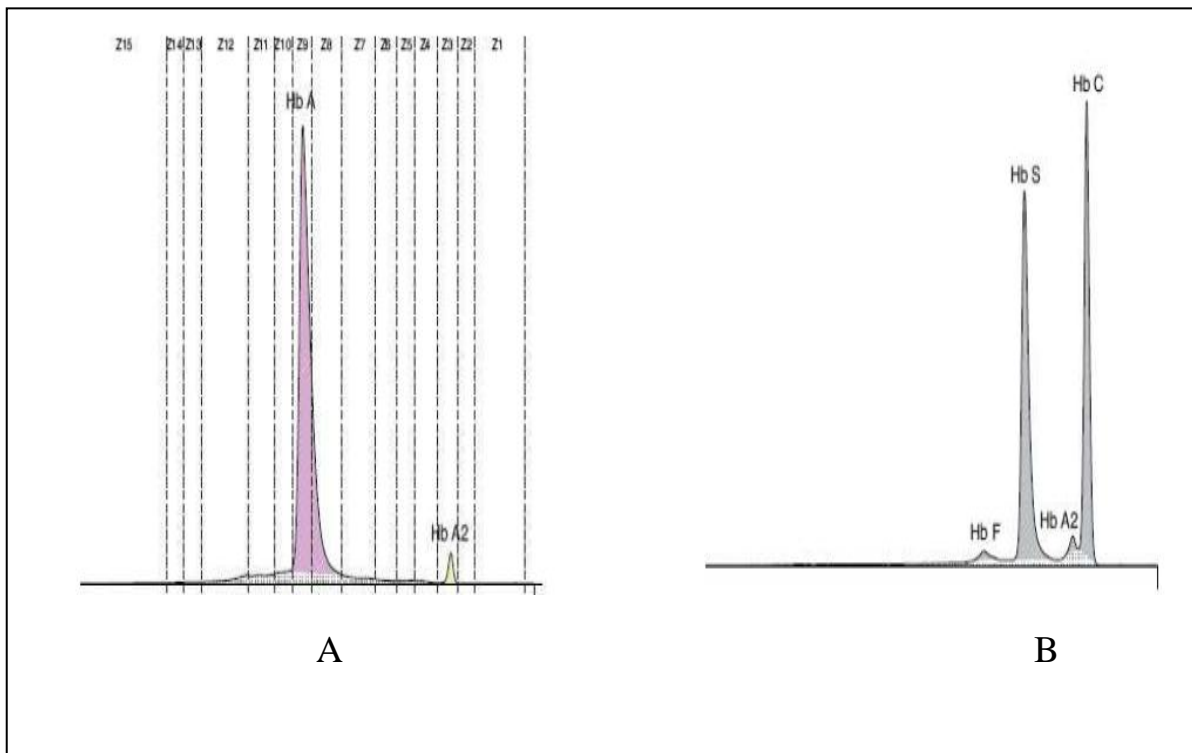


Figure 13: Profil électrophorétique d'un sang normal(A) et d'un sang avec double hétérozygote S/C (B) (BELHADI., 2011)

2.3.4. Test d'Emmel

Le test est positif (AUCLER et *al.*, 1985) et (BACHIR et *al.*, 1989).

Tableau 03: Caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires majeurs.
(ARNAL *et al.*, 2002)

	SS	SC	Sβ°	Sβ+	AA (normal)
Hémoglobine (g/dl)	7-9	10-12	7-9	9-12	12-17
VGM (fl)	80-100	80-100	70-90	70-90	80-100
Réticulocytes (x 10 ³ /mm ³)	200-600	100-200	200-400	100-300	30-100
Electrophoreses Hb (%)					
Hb A1	0	0	0	1-25	97-98
Hb A2	2-3	2-3	4-6	4-6	2-3
Hb S	77-96	+/- 50	80-90	55-90	0
Hb C	0	+/- 50	0	0	0
Hb F	2-20	< 5	5-15	5-15	< 2

3. Traitement

3.1. La greffe de moelle

Seul traitement curatif de la drépanocytose, elle a pour but le remplacement des hématies SS par des hématies AA ou AS, ce qui a pour effet la disparition des complications et, éventuellement, la réparation de lésions existantes. Elle n'est possible que s'il existe dans la famille un donneur potentiel de typage HLA identique. Elle est le fait d'une décision partagée entre le médecin et la famille. Le donneur doit remettre son accord écrit au tribunal de grande instance. Ses indications sont limitées. Elle n'est proposée que dans des situations où le rapport bénéfice/risque est favorable avec certitude .

Il s'agit plus souvent de patients homozygotes SS, âgés de moins de 16ans, ayant une vasculopathie cérébrale clinique ou infra clinique, une anémie sévère ou des syndromes thoraciques aigus, des crises vaso occlusives ou des priapismes récidivants. Le taux de survie est autour de 90% avec 75 à 80% sans évènement et 15% de rejets (DIONE., 2006).

3.2. La thérapie génique

Les premiers essais de thérapie génique dans la drépanocytose pourraient être lancés dès 2014. Les chercheurs de l'Université Californie-Los Angeles sont parvenus, en effet, à partir de prélèvements sanguins autologues chez des patients drépanocytaires à générer des cellules souches hématopoïétiques totalement fonctionnelles capables de produire une hémoglobine normale. C'est une approche totalement nouvelle dans la drépanocytose (PIERRE *et al.*, 2014).

3.3. Programmes d'échanges transfusionnels

Les programmes d'échanges transfusionnels visent à remplacer les globules rouges anormaux de la personne drépanocytaire par des globules rouges normaux provenant de donneurs de sang sains. Ceci revient à " changer le sang " par des transfusions multiples. Ce traitement est proposé lorsque l'hydroxy urée n'est pas assez efficace, ou lorsque la maladie se complique d'un rétrécissement des vaisseaux qui irriguent le cerveau (complication sévère appelée vasculopathie cérébrale). On peut aussi proposer ce traitement quand les crises douloureuses sont courantes, afin d'éviter le phénomène d'addiction avec les antalgiques [43].

4. Prévention

En l'absence de prise en charge correcte ainsi que préventive, les syndromes drépanocytaires majeurs forment un groupe de maladies souvent mortelles.

La drépanocytose peut être évitée; les couples susceptibles de donner naissance à des enfants drépanocytaires qui peuvent être repérés au moyen de tests sanguins fiables et peu coûteux; le diagnostic prénatal est possible à partir de la dixième semaine de grossesse par l'analyse d'une biopsie de trophoblaste.

L'adoption de ces mesures doit être accompagnée par des mesures pertinentes d'éducation pour la santé. Mais le diagnostic prénatal peut soulever des questions d'ordre éthique qui varient d'une culture à l'autre.

Ces approches doivent être appliquées conformément aux trois principes fondamentaux de la génétique médicale autonomie de l'individu ou du couple droit à une information adéquate et complète; et respect le plus strict du secret médical (SAADI et BADLIS, 2007).

Conclusion générale

Les syndromes drépanocytaires majeurs forment un groupe de maladies souvent mortelles. La drépanocytose est une hémoglobinopathie héréditaire très fréquente dans le monde

Le diagnostic précis d'une hémoglobinopathie, nécessite une étude phénotypique (Formule numérique sanguine (FNS), électrophorèse de l'hémoglobine, test d'Itano et falciformation), une étude génotypique (identification de la mutation) par analyse de l'ADN. La réalisation de diagnostic nécessite l'utilisation de techniques de laboratoire permettant de confirmer et d'identifier correctement les différentes formes d'hémoglobinopathies.

Grâce à ces crises associées à la vie des patients suggérer quelques solutions pour les éviter:

1. La disposition d'un conseil génétique et d'un bilan prénuptial, dans le but de:

- Limiter au maximum les mariages à risque, afin de réduire l'extension de ces maladie qui constituent un véritable fléau régional ;
- Les prévenir des probabilités d'avoir des enfants malades et de les éduquer dans ce sens, ce qui facilitera la prise en charge du futur drépanocytaire.

2. La mise en place de moyens de diagnostic anténatal et néonatal dans le but de poser un diagnostic précoce dès les premières semaines de la vie, nécessaire de la mise en route d'un plan de prise en charge des futurs drépanocytaires; permettant d'améliorer la qualité l'espérance de vie de ces patients qui pu et avoisiner celle

3. La maladie drépanocytaire doit sortir de l'ombre et devenir une priorité de santé publique d'où l'importance de réaliser des supports d'information à type de :

- Bande dessinée destinée à l'enfant malade ;
- Brochures et fascicules attribués plus spécialement aux parents pour leur rappeler les gestes à faire devant différentes situations du quotidien ;
- Documents réservés à l'ensemble de la population à risque, pour expliquer la transmission de la maladie et les possibilités de diagnostic prénatal;
- Films vidéo mis à la disposition d'une médecine ou d'associations pour servir de support à des réunions d'information pour tout public.

Références bibliographiques

1. AHAJRI I.,2012- Hémoglobines humaines: moyennes de diagnostic biologique. thèse doctorat. UMVS. Rabat. 104p.
 2. ADOUNI H., JOUINI R., HABIBI A., GALACTEROS F., PLAUD B., 2012- anesthésie et hémoglobinopathies. France. 17 p.
 3. ANDRE D.,JAUQUES B., 1989- petit la rousse de la médecine. Edition. Larousse. pp: 507.
 4. ARNAL C., GIROT R., 2002-Emcyclo Méd.chir.sang.tomel.13-006-D-16. pp:1.
 5. AUCLER G.,1980- Mini Encyclopédie, Hématologie. Edition. MALOINE. S.A. pp :29-33.
 6. BACHIR D., BELABES S., SMAILI F., BOUZID K.,1989- Hématologie S4 clinique .Edition. Picinie Tomel. pp: 159-171.
 7. BELHADI K.,2011- Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. thèse magister. U E L. Batna. 28p.
 8. BERCHEL C., DIARA J.P., LORET H., FOUCAN L., LE TURDU C., SAMUEL Y.,1992- Histoire naturelle de la drépanocytose. Rev. Prat.42 (15): 1885-1891.
 9. BERNARD J.,LéVYJ P., varet B., CLAUVEL J P., SULTAN Y., 1990- Hématologie . Edition. Masson. pp: 41-111.
 10. BRINIS S., MARIR A., 2007- Etude Epidémiologique et biochimique D'une Anémie Particulière la thalassémie "Le Syndrome Thalassémique". mémoire de licence (D E S) ., UBMA., Annaba.17p.
 11. CAROLAT K., JAMES H J., 1982- le sang Atlas commenté d'hématologie. Edition .medsi. pp: 56-58.
 12. CHOUDJA C J., 2012- Les enfants avec une drépanocytose – un mémento pour le pédiatre. vol. (23) : 1.
 13. CLAUDETTE J., 2006- Dépistage néonatal de la drépanocytose au Sénégal: étude-préliminaire au sein de deux maternités de dakar. thèse doctorat. 196p.
 14. DELABESSE EJ., CORRE L., YSEBAERTP., LAHARRAGUE G., LAURENT ., 2010- SEMEIOLOGIE HEMATOLOGIQUE - DCEM1- FACULTEDE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL.66p.
 15. DIONE L., 2006- Les activités de l'unité fonctionnelle de prise en charge et de suivi des enfants drépanocytaires: bilan d'une année service de pédiatrie du chu- gt. Thèse doctorat. FMPOS. Bamako.77p.
-

16. DJAMAA I., 2013- Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic de la bêta thalassémie et drépanocytose. thèse Magister. Tlemcen. 88 p.
 17. DREYFUS B., 1984- hématologie. Edition. flammarion. pp: 269-277.
 18. DREYFUS B., 1971- Le sang. Edition. Flammarion Médecine. Tomel. pp: 217- 218.
 19. DREYFUS B., 1984- hematologie. Edition. flammarion. pp: 269-277.
 20. GIROT R., 1999- Thalassémie, drépanocytose. Physiopathologie et diagnostique revprat. Vol.49 (1). pp:667-668.
 21. GIROT R., BEGUE P., GALACTEROS F., 2003- La drépanocytose. Edition. John Libbey. Eurotext ,Paris.110p.
 22. GODEAU B., GALACTEROS., 2001- Encycle Med Chir AKOS. Tome 4.4-0040 .pp: 1-2.
 23. LABIE D., WAJEMAN H., 1984- Epidémiologie et génétique Physiopathologie- Biologie clinique et Diagnostic anténatal. In P. Bégué: La maladie drépanocytaire. Paris Sandoz. pp:14-18.
 24. LABIE D., ELION J., 2005- Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2. pp: 220-239.
 25. LABIE D., ELION J., 2003- Génétique et physiopathologie de la drépanocytose. Paris .John Libbey. pp: 1-11.
 26. LAUNOIS ROLLINAT S., 2011- transport des gaz dans le sang. vol. (9): 11.
 27. LONGPRE B., 1983- Anémie Notion Fondamentales. Edition. Masson. pp:95.
 28. MAXWELL M et Col., 1990- Haematology Clinique. Tome 1.8^{ème}Ed: Piccin Nouva. Libraria S.P.A. Padoue Italia.1172p.
 29. MBODJ M., NDOYE O., DIARRA M., MBAYE B.N., SOW TOURE H., DIOUF L., GASSAMA SECK S., DHONDT J L., FARRIAUX J.P., 2003- Dépistage neonatal de la drépanocytose au CHU de Dakar premier bilan. Dakar Med. 48 (1): 202-203.
 30. NACEF S., BELHOUCHE T., 2004- Contribution à l'étude de l'apport de l'électrophorèse dans la détermination épidémiologique de la répartition de β -thalassémie. DES. En génétique. Annaba. 44 p.
 31. NAGARAA M., ALBA SAUVIAT C., SIMEONA D., GAUDEAU TOUSSAINTE F., FONTVIELLE F., FAUCHERB G., 2009- L'hémoglobinoses C homozygote: à propos d'un cas de découverte fortuite, Immuno-analyse et biologie spécialisée (2009) .vol.24(1): 210-211.
 32. PIERRE A., BERNARD A., 2014- Hémoglobinoses. médecine tropicale. Vol. 11(1): 8.
-

33. KHERRAT D., LALLOUCHI T., 2006- syndrome drépanocytaire majeur. Thèse doctorat. Annaba. 220p.
 34. ROSELYNE L., HELENE L D., 1983- Hématologie. Edition. Maloine. pp : 241.
 35. SAADI H ., BADLIS N., 2007- Syndromes drépanocytaires majeurs. mémoire licence (D E S). UBMA. Annaba. 51p .
 36. SALTAN C., GOUAULTHEILMAN M., IMBERT M.,1978-aide-mémoire d'hémoglobine.Edition.flammarion.pp:84-85.
 37. SMAILI F., 2005-Abregé d'hémoglobine. Edition. ODP. pp: 74.
 38. STUARTMJ., NAGELR L., 2004- Sickle-celldisease. Lancet, vol.364(1). pp : 1343.
 39. TCHAMAGO C J ., 2006- Dépistage néonatal de la drépanocytose au Sénégal: Etude préliminaire au sein de deux maternités de Dakar. thèse doctorat. UCADD. Dacar. 103p
 40. THOMAS D G ., FRANCIS S C., 1992- Principe de génétique moléculaire et médicale .Edition . paradel. pp: 307.
 41. TIENDREBEOGOT., 2013- Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs chez les enfants de 0 à 15 ans au centre hospitalier universitaire pediatrique charles de gaulle et au centre médical saint Camille de Ouagadougou: marqueurs génétiques, caractéristiques cliniques et coût médical direct de la prise en charge. thèse doctorat . UFRSS. Ouagadougou.118p.
 42. YAMEOGO P., 2009- Contribution à l'étude des paramètre hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'un alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou. Thèse doctorat. E D R. Ouagadougou. 55p.
 43. La distribution géographique de la drépanocytose dans le monde et programmes d'échanges transfusionnels. <http://www.drepavie.org/drépanocytosedéfinition.htm> .(consulté le 1/02/2015).
 44. Les composants du sang. www.infirmier.com/PDF/cours.en... *Le%20 sang pdf*.(consulté le 2/02/2015).
 45. Mode de transmission de la drépanocytose http://artic.ac-besancon.fr/college_gerome/trav_eleves/site_06_07/elise%20et%20mf%20--%20maladies%20h%E9r%E9ditaires/maladies%20h%E9r%E9ditaires.htm.(consulté le 5/03/2015).
 46. la position du mutation responsable de l'Hb S. <http://svt - Inbt .Fr/pages/doc...S/TP8-drépanocytose> .(consulté le 5/02/2015).
 47. Les Thalassémies (anémie microcytaire) <http://WWW.med.univ-rennes1.etud/pediatrie /anemie2.htm> .(consulté le 30/01/2015).
-

48. Les Thalassémies (anémie microcytaire):http://rbc.gs-im3.fr/DATA/VFHW_CD/VFMenu1.html (consulté le 10/03/2015).

RESUME

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent principalement les formes génétiquement distinctes : homozygote SS, hétérozygotes SC et Sβ thalassémie. Les hémoglobinopathies sont représentées par les thalassémies (diminution de synthèse de l'hémoglobine) et les hémoglobinoses (plusieurs hémoglobines anormales) dont la drépanocytose ou anémie falciforme est la forme la plus répandue. La drépanocytose est une affection génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif, car seuls les homozygotes sont considérés comme malades. La mutation responsable de l'Hb S consiste en une transversion A→T au niveau du 6ème codon de la chaîne β-globine qui est porté sur le chromosome 11. Cette mutation se traduit au niveau protéique par la substitution d'une Glutamique par un acide valine, Leur la propriété, sous leur forme désoxygénée. Il existe deux types d'hémoglobinopathie le plus souvent en présence de lui comme L'hémoglobinoses C, Un variant de l'hémoglobine formé suite à la mutation du codon 6 de la chaîne β, mais avec cette fois remplacement de l'acide glutamique par une lysine (6 βGlu→ Lys), et β Thalassémies sont l'absence ou de la diminution de synthèse des chaînes β de L'hémoglobine. Pour détecter la drépanocytose en va faire plusieurs techniques en désigner : Formule numérique sanguine (FNS), Electrophorèse, Test de falciformation, test de solubilité.

Mots clés : Hémoglobinopathies, Sang, Anémie, Drépanocytose, Electrophorèse.

المخلص

متلازمات فقر الدم المنجلي الأكثر انتشارا تضم اساسا الاشكال الوراثية التالية: SS المتماثلة , SC الغير متماثلة و SB تلاسيميا . اضطرابات الهيموغلوبين متمثلة في التلاسيميا (نقص في تركيب الهيموغلوبين) و مجموعة الهيموغلوبينات الغير طبيعية و من نوعها الاكثر شيوعا فقر الدم المنجلي . فقر الدم المنجلي هو اضطراب وراثي ينتقل وراثيا باعتباره صفة متنحية, حيث يعتبر حامل متماثل الاليلين على أنه حالة مرضية . الطفرة المسؤولة عن الهيموغلوبين S تنتج عن استبدال A ← T في المورثة السادسة للسلسلة β غلوبين المحمولة على كروموزوم 11 . هذه الطفرة تترجم على مستوى البروتين عن طريق استبدال الحمض الأميني غليتاميك بحمض الاميني فالين , خاصيتها تحت شكلها الغير المؤكسج . في معظم الأحيان يوجد نوعان من اضطرابات الهيموغلوبين منها الهيموغلوبين C , هذا الأخير يظهر بعد طفرة في المورثة السادسة للسلسلة β غلوبين لكن هذه المرة استبدال حمض لغليتاميك بحمض الليسين (6βGlu→ Lys) , β والتلاسيميا تكون بغياب النقص في تركيب السلسلة β للهيموغلوبين . لتشخيص فقر الدم المنجلي نستعمل العديد من التقنيات ويتمثل بعضها في : صيغة الدم الرقمية (FNS) , الألكتروليتوراس , اختبار التمنجل , اختبار الذوبان .

الكلمات المفتاحية : فقر الدم , فقر الدم , اضطرابات فقر الدم , فقر الدم المنجلي , الكتروليتوراس .