

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 16

La sphérocytose héréditaire : donnée de la
littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. HABBOUNI AISSA

Né le 20 Juin 1984 à Taroudant

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Membrane érythrocytaire – sphérocyte – sphérocytose héréditaire-splénectomie

MEMBRES DE JURY

Mr. T. BENOACHANE
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR
Professeur d'hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI
Professeur agrégé d'hématologie

Mme. N .MESSAOUDI
Professeur agrégé d'hématologie



JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*

Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

18. Pr. HAMMANI Ahmed*

Cardiologie

19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

20. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie Réanimation

21. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

23. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

24. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

25. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim

Biophysique

27. Pr. JIDAL Bouchaib*

Chirurgie Maxillo-faciale

28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

30. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

31. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

38. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

39. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

41. Pr. BENSALIM Younes

Pathologie Chirurgicale

42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

43. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

44. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

45. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali

Radiologie

47. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria

Gastro-Entérologie

49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufik

Pneumo-phtisiologie

50. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan
55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstetrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim
148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
195. Pr. GAMRA Lamiae	Anatomie Pathologique
196. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
200. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie – Orthopédie
202. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie – Obstétrique
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
207. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
208. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
209. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
210. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
211. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
212. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
214. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
215. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie – Pédiatrique
216. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
217. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
220. Pr. NAZZI M'barek*	Cardiologie
221. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
222. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
223. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
226. Pr. KHATOURI Ali*	Cardiologie
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro - Entérologie
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
230. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto- Rhino- Laryngologie
231. Pr. LACHKAR Azouz	Urologie
232. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
233. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
234. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*	Neurochirurgie
237. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
238. Pr. RIMANI Mouna	Anatomie Pathologique

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Khalid
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 284. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 285. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 286. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 287. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 288. Pr. BENOACHANE Thami | Pédiatrie |
| 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 290. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 291. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 294. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 295. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 296. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 297. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 300. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 302. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 304. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 306. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 307. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 308. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 309. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 310. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 311. Pr. KABIRI El Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 313. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 314. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 315. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 316. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 317. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 318. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 319. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 320. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 321. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 322. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |
|
 | |
| <u>Décembre 2002</u> | |
| 325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 326. Pr. AMEUR Ahmed* | Urologie |
| 327. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 328. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 329. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 330. Pr. BELGHITI Laila | Gynécologie Obstétrique |
| 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 332. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 333. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
347. Pr. HADDOUR Leila
348. Pr. HAJJI Zakia
349. Pr. IKEN Ali
350. Pr. ISMAEL Farid
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid*
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
359. Pr. OUJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid *
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
363. Pr. RHOU Hakima
364. Pr. RKIOUAK Fouad*
365. Pr. SIAH Samir *
366. Pr. THIMOU Amal
367. Pr. ZENTAR Aziz*
368. Pr. ZRARA Ibtisam*
- Janvier 2004**
369. Pr. ABDELLAH El Hassan
370. Pr. AMRANI Mariam
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
375. Pr. BOULAADAS Malik
376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
377. Pr. CHERRADI Nadia
378. Pr. EL FENNI Jamal*
379. Pr. EL HANCHI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOUIRIK Fatima
- Gastro – Enterologie
Médecine Interne
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina
447. Pr. KISRA Hassan
448. Pr. KISRA Mounir
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
451. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. NAZIH Naoual
453. Pr. OUANASS Abderrazzak
454. Pr. SAFI Soumaya*
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SEFIANI Sana
457. Pr. SOUALHI Mouna
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
2. Pr. ALAOUI KATIM
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
4. Pr. ANSAR M'hammed
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saida*
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

* Enseignants Militaires



Dédicaces et Remerciements



بسم الله الرحمن الرحيم

**"لقد كان لكم في رسول الله أسوة حسنة لمن
كان يرجو الله و اليوم الآخر و ذكر الله كثيرا"**

صدق الله العظيم

إلى سيدي محمد طب القلوب و دوائها و عافية الأبدان و شفائها و
نور الأبصار و ضيائها ... المربي الكبير، القائد المرشد...الطبيب
الملهم، الزوج الصالح...الأب الحنون، الموجه الرشيد...الرحمة
المهداة و السراج المنير...

الذي جمع صفات الكمال الإنساني...المصطفى

المختار رسول الله صلى الله عليه و سلم.

A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*



A mes très chers frères
Yassine, Mohamed et Ahmed
et A mes très chères sœurs
Hakima, Hassna, Fatima

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et
de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il
faut pour vous combler.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.



A mes meilleurs amis

*A. Hocine, E. Adil, M. abdelhadi, B. Ismail,
B. Hafid, D. Youssef, M. Abdrahim, E. Rida O.
Nordine, A. Abdrahim, H. Redoune, R. Abdelhadi,
J. Abdessamad, O. Brahim, H. Abdelah, A. nabil F.
Nadia, B. Mona, B. Fatima, Hiba, B. Mohammed,
B. ToufiK*

E. Kamal (Spluxat) ...

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

A notre maître et président de thèse

Monsieur T. BENOUCHE

Professeur de pédiatrie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury
de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre.*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur A. MASRAR


Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider
à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*




A notre maître et juge de thèse
Monsieur A. BELMEKKI
Professeur agrégé d'hématologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et
de notre sincère reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame N. MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.

A Madame S. BENKIRANE

Professeur assistante d'hématologie biologique

*À qui je dois ma reconnaissance et mon
profond respect pour ses conseils constructifs et sa
gentillesse durant la réalisation de ce travail.
Veuillez agréer ma sincère admiration de votre
sympathie et votre sérieux.*

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AA	Acides aminés
AE1	Echangeur 1 d'anions
AGLT	Acidified glycerol lysis test
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ARN	Acide ribonucléique
ASP	Abdomen sans préparation
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CDA	Dyserythropoïeses congénitale de type II.
Cyto	Domaine cytoplasmique
DHS	Stomatocytoses héréditaires avec déshydratation des GR.
EMA	Eosine-5'-maléimide
Fig.	Figure
GR	Globules rouges
Hb	Hémoglobine
HPV B 19	Parvovirus humain du groupe B
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ID	Index de déformabilité
J	Jours
KDa	kilodaltons
LB	Lithiase biliaires
LCAT	Lécithine cholestérol-acyl transférase plasmatique

Sphérocytose héréditaire : données de la littérature.

LEPRA	Low expression Prague
PM	Masse moléculaire
OHS	Stomatocytoses héréditaires avec hyper hydratation des GR
SDS	Dodécylsulfate de sodium
SH	Sphérocytoses héréditaires
TM :	Domaine membranaire de la bande 3
VGM	Volume globulaire moyenne
VGMr	Volume réticulocytaire

Liste des tableaux

Tableau I	Les principaux gènes impliqués dans la sphérocytose héréditaire	Page : 48
Tableau II	Mutations de la bande 3 associées à une sphérocytose héréditaire.	Page : 54
Tableau III	Critères diagnostiques simples permettant d'évoquer le diagnostic de SH.	Page : 73
Tableau IV	Examens biologiques spécifiques pour le diagnostic de SH	Page : 80
Tableau VI	Principaux diagnostics différentiels d'une SH	Page : 90

Liste des figures

Figure 1	Schéma de la membrane érythrocytaire	Page : 9
Figure 2	Représentation schématique d'électrophorèses SDS-PAGE	Page : 35
Figure 3	Association des sous-unités alpha et beta de la spectrine pour former un hétérodimère (en haut) et un tétramère (en bas).	Page : 36
Figure 4	La membrane érythrocytaire et son squelette	Page : 37
Figure 5	Représentation schématique de la protéine bande 3	Page : 38
Figure 6	Pathophysiological effects of hereditary spherocytosis	Page : 47
Figure 7	Sphérocytose héréditaire (déficit en bêta-spectrine) : présence de sphérocytes et acanthocytes	Page : 70
Figure 8	Sphérocytes sur un frottis sanguin	Page : 72
Figure 9	Test de résistance globulaire osmotique	Page : 75
Figure 10	Augmentation de la fragilité osmotique au cours de la sphérocytose héréditaire	Page : 76
Figure 11	La fragilité osmotique des érythrocytes normaux et celle des érythrocytes issus d'un patient atteint de SH	Page : 79
Figure 12	Ektacytométrie en gradient osmolaire : courbe de déformabilité des GR d'un sujet contrôle, et courbe obtenu avec les cellules d'un sujet atteint de la SH	Page : 85
Figure 13	Profil électrophorétique des protéines membranaires érythrocytaires séparées selon la technique de Fairbanks	Page : 87

SOMMAIRE

INTRODUCTION... .. 1

HISTORIQUE... .. 3

PARTIE I : ULTRASTRUCTURE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

I. Définition de la membrane érythrocytaire ..8

II. Méthodes d'étude..... ..1

II.1 Préparation des membranes isolées..... 10

II.2 Méthodes physiques..... 10

II.3 Méthodes chimiques..... 13

III. Organisation de la membrane érythrocytaire..... 15

III.1 Lipides membranaires..... 15

III.2 Protéines membranaires..... 19

III.2.1 Squelette membranaire..... 22

III.2.1.1 Spectrine..... 22

III.2.1.2 Ankyrine..... 24

III.2.1.3 Protéine 4.1..... 25

III.2.1.4 Actine..... 27

III.2.1.5 Adducine..... 28

III.2.1.6 Dématine..... 29

III.2.1.7 Tropomyosine..... 29

III.2.1.8 Tropomoduline..... 29

III.2.2 Protéines transmembranaires..... 30

III.2.2.1 Protéine bande 3..... 30

III.2.2.2 Protéine 4.2..... 32

III.2.2.3 Glycophorines..... 33

IV. Interactions moléculaires..... 39

IV.1 Interactions entre protéines.....	39
IV.2 Interactions protéines-lipides.....	40
IV.3 Interactions entre protéines membranaires et cytosoliques.....	41

PARTIE II : LA SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

I. Définition.....	43
II. Aspects épidémiologiques.....	44
II.1 Incidence.....	44
II.2 Répartition selon l'âge et le sexe.....	44
III. Physiopathologie.....	45
III.1 Perte de la surface membranaire.....	45
III.2 Sphérocytose héréditaire et anomalies des protéines membranaires... III.2.1 Mutations du gène SPTB.....	46 49
III.2.2 Mutations du gène SPTA1.....	49
III.2.3 Mutations du gène ANK 1.....	50
III.2.4 Mutations du gène EPB3.....	51
III.2.5 Mutations du gène ELB4.2.....	55
III.2.6 Mutations du gène β -adducine.....	56
III.3 Conséquences des anomalies membranaires: anomalies fonctionnelles de la membrane.....	56
III.3.1 Altération des propriétés physiques fondamentales de la membrane érythrocytaire.....	56
III.3.2 Perturbation importante des échanges cationiques et ATP ase... III.3.3 Perturbation du métabolisme énergétique.....	57 58
III.4 Rôle de la rate dans la physiopathologie de la sphérocytose héréditaire	59
III.4.1 Séquestration.....	59
III.4.2 Fragmentation.....	60
IV. Circonstances de diagnostic.....	61

IV.1	Au cours de la période néonatale et les premiers mois de la vie.....	61
IV.2	Au cours des premiers mois de la vie.....	63
IV.3	Au cours de la deuxième enfance et l'adolescence.....	63
IV.4	Chez l'adulte.....	64
V.	Diagnostic clinique.....	64
V.1	Ictère.....	64
V.2	Syndrome anémique.....	65
V.3	Splénomégalie.....	66
V.4	Manifestations diverses.....	67
VI.	Diagnostic biologique.....	67
VI.1	Examens de première intention.....	68
VI.1.1	Hémogramme, et marqueurs d'hémolyse.....	68
VI.1.2	Morphologie érythrocytaire.....	71
VI.2.	Examens spécifiques.....	74
VI.2.1	Tests d'hémolyse mettant en évidence la diminution du rapport surface/volume des globules rouges.....	74
VI.2.1.1	La résistance osmotique.....	74
VI.2.1.2	Pink test.....	79
VI.2.1.3	Test d'hémolyse en milieu glycérolé et acidifié.....	79
VI.2.1.4	Test de cryohémolyse.....	80
VI.2.2	Test d'auto-hémolyse spontanée à l'étuve à 37°C.....	81
VI.2.3	Méthode de cytométrie en flux après marquage des GR avec l'éosine-5 maléimide.....	82
VI.2.4	Ektacytométrie en gradient osmolaire.....	83
VI.2.5	Électrophorèse des protéines membranaires en SDSPAGE.....	85
VI.2.6	Étude moléculaire.....	87
VI.3	Recommandations concernant le diagnostic.....	88
VI.4	Diagnostic différentiel.....	88
VI.4.1	Anémie hémolytique acquise d'origine immune.....	88
VI.4.2	Elliptocytoses héréditaires sévères.....	89

VI.4.3 Stomatocytose.....	89
VII. Evolution et complication.....	91
VII.1 Crises de déglobulisation.....	92
VII.1.1 Crise de déglobulisation aiguë par érythroblastopénie (= crise de Owren et Gasser) ou encore crise aiguë aplasique.....	92
VII.1.2 Crises d'hyperhémolyse.....	95
VII.2 Lithiase biliaire.....	95
VII.3 Retentissement sur la croissance et le développement.....	97
VII.4 Ulcère de jambe.....	97
VII.5 Manifestations diverses.....	98
VIII. Prise en charge.....	99
VIII.1 Suivi médical et biologique.....	99
VIII.1.1 Durant la période néonatale.....	99
VIII.1.2 Chez l'enfant en dehors de la période néonatale.....	99
VIII.2 Traitements médicaux.....	101
VIII.2.1 Splénectomie.....	101
VIII.2.1.1 Indication.....	101
VIII.2.1.2 Splénectomie totale.....	102
VIII.2.1.3 Splénectomie subtotale ou partielle.....	104
VIII.2.1.4 Complications à moyen et long terme de la splénectomie	105
VIII.2.2 Supplémentation en folates.....	109
VIII.2.3 Erythropoïétine.....	109
VIII.2.4 Cholécystectomie.....	110
VIII.2.5 Transfusion sanguine.....	111
CONCLUSION	113



INTRODUCTION

INTRODUCTION

La sphérocytose héréditaire (SH) ou maladie de Minkowski-Chauffard est une maladie hémolytique constitutionnelle liée à une altération des propriétés physiques de la membrane des globules rouges (GR). Elle en résulte une perte de la surface de la membrane, une concentration cellulaire élevée en hémoglobine (Hb) et une réduction de la déformabilité des hématies [1]. Sa prévalence est estimée en Europe à 1cas pour 5000 individus [2]. Sa transmission est autosomique dominante dans 75% des cas [1]. Dans le reste des cas, les parents n'ont aucune anomalie clinique ou biologique ; il peut s'agir soit d'une transmission autosomique récessive soit d'une mutation de novo [3]. C'est une maladie souvent méconnue chez des patients porteurs d'une anémie modérée en raison d'une hyperhémolyse incomplètement compensée. Elle est alors révélée à l'occasion d'une crise de déglobulisation.

La sphérocytose héréditaire peut se manifester dès la période néonatale chez 65 % des patients [5]. L'apparition des symptômes de la maladie à une période aussi précoce ne permet pas de prédire de son évolution à l'âge adulte et ne s'associe pas d'une anomalie spécifique de la membrane érythrocytaire.

A travers ce travail, nous intéressons aux particularités physiopathologiques, diagnostiques, de prise en charge et d'évolution de cette maladie.

HISTORIQUE

La Sphérocytose héréditaire est une anémie hémolytique congénitale hétérogène qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques, notamment en hématologie pédiatrique. Reconnue pour la première fois en 1871 par Vanlair et Masius [4], elle porte en France le nom des deux auteurs qui apportèrent une contribution décisive à sa connaissance : Minkowski[5] qui en fait une description clinique en 1900 et Chauffard [6] qui en 1907 découvrit l'augmentation de la fragilité globulaire à l'hémolyse par les solutions hypotoniques.

Trente ans plus tard, Castle et Daland ont démontré l'anomalie structurale dans la SH et c'est Dacie qui a reconnu le rôle curatif de la splénectomie dans ce désordre.[7]

La maladie reste nommée " Sphérocytose héréditaire" une telle dénomination est cependant imparfaite car la Sphérocytose n'est pas spécifique [1] et la transmission héréditaire n'est pas toujours mise en évidence. La reconnaissance de cette maladie est basée sur les faits suivants, inconstamment groupés [1, 3] :

- Hyperhémolyse à transmission héréditaire typiquement dominante,
- Présence de sphérocytes,
- Diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques,
- Augmentation de l'autohémolyse à 37°C corrigée par le glucose,
- Tests négatifs de Coombs et d'électrophorèse de l'Hb,

- Trappage splénique préférentiel des hématies marquées au radiochrome,
- Efficacité constante de la splénectomie.

Il est actuellement établi que l'altération en cause affecte les gènes : ANKI qui code pour l'Ankyrine érythrocytaire, EPB3 qui code pour la Bande 3 (AE1 ou échangeur 1 d'anions), ELP4.2 qui code pour la protéine 4.2 et SPTA1 et SPTB qui codent respectivement pour la α - et β - spectrine. Dans l'ensemble, l'hétérogénéité des mutations est très grande. Des corrélations étroites entre l'altération de bases nucléotides, les stigmates biochimiques, le tableau clinique et le mode de transmission génétique font émerger des sous-entités nouvelles [8,9]

L'incidence de la sphérocytose héréditaire varie selon les pays; elle est approximativement de 1 à 3 cas pour 10000 [1,3]. En Amérique et Europe du nord, la fréquence est de 1 cas par 5000 [1, 2].

Deux modes de transmission héréditaire de cette maladie ont été identifiés: un type classique et fréquent est le mode autosomique dominant; le porteur de la tare est à l'état hétérozygote; l'état homozygote a été soupçonné mais non identifié et a été considéré comme létal. Selon cette transmission les deux sexes sont également atteints [5, 3, 2]

L'enquête familiale permet de prouver la nature héréditaire de la maladie dans 80% des cas environ. Mais il reste un cas sur quatre ou cinq où les examens cliniques, hématologiques et biochimiques ne permettent pas de dépister la présence de la tare chez les ascendants directs. L'explication de cette sporadicité suggère plusieurs éventualités: [10, 11]

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

* Les mutations nouvelles mais celle-ci ne peuvent intervenir qu'en faible pourcentage sur les petits lots d'une population étudiée.

* Un syndrome de sphérocytose héréditaire et non une maladie complètement autonome regroupant différents lésions moléculaires du squelette membranaire érythrocytaire et de mécanismes génétiques différents.

* Enfin, une pénétrance variable de la tare .La réalité de cette dernière est affirmée par l'étude de certaines familles où plusieurs générations ont pu être observées et où la maladie saute une génération. en pratique clinique, le terme de pénétrance variable signifie que la maladie peut réaliser tous les degrés de gravité depuis les formes sévères, jusqu'aux formes inapparentes diagnostiquées fortuitement à un âge tardif ou même aux formes très atténuées où le gène totalement silencieux et le diagnostic de l'anomalie est impossible à établir.

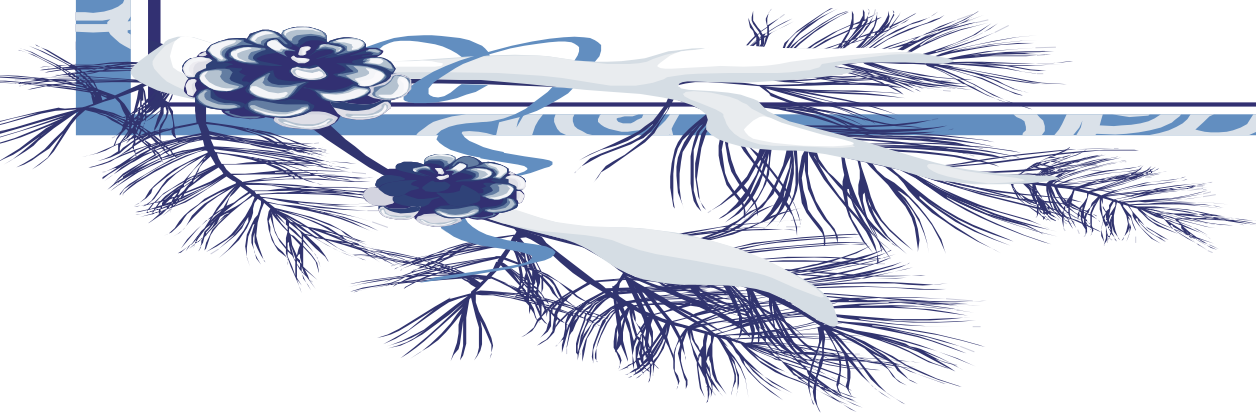
Les formes "sporadiques" peuvent être identiques aux formes typiquement héréditaires. 50% de la descendance des individus avec ce type de SH, ont aussi la maladie. Il s'agit souvent de formes sévères avec efficacité incomplète de la splénectomie.

D'autre part, un mode autosomique récessif de transmission est mis en évidence par la description de familles dont les parents, apparemment normaux, ont plus qu'un enfant affecté. Ce mode de transmission compte 20 à 25% des SH. Il se manifeste seulement à l'état homozygote 80% et souvent associé d'une anémie hémolytique sévère, splénomégalie très importante et épisodes ictériques fréquents. [3]

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

Des cas ont été rapportés d'association à la sphérocytose héréditaire de malformations congénitales diverses en particulier cardiaques et d'autres anomalies hématologiques; hémoglobinopathies, déficits enzymatiques. De telles associations semblent purement fortuites. Cependant des associations avec des syndromes neurologiques dont on sait qu'ils sont liés à une anomalie du chromosome 8 humain, font penser que la SH est la conséquence d'une anomalie d'un gène porté par ce chromosome 26.

PREMIERE PARTIE :
ULTRASTRUCTURE DE LA MEMBRANE
ERYTHROCYTAIRE



I. Définition de la membrane érythrocytaire

La membrane du globule rouge comporte une bicouche lipidique dont la stabilité est assurée par un réseau protéique complexe (**Fig.1**) [1] les protéines extrinsèques tapissent la face interne de la bicouche lipidique, formant le squelette de la membrane érythrocytaire, et les protéines transmembranaires ancrées sur le squelette sont insérées dans la bicouche lipidique qu'elles arriment au squelette.

Les principales protéines extrinsèques sont la spectrine, l'ankyrine, l'actine, la protéine 4.1 et, de façon marginale, la protéine 4.2. La spectrine, l'actine et la protéine 4.1 s'enlacent pour former un maillage protéique dont le composant principal est la spectrine, composée d'hétérodimères (une chaîne alpha et une chaîne bêta), auto-associés tête-à-tête en tétramères. La principale protéine transmembranaire est le transporteur des anions, ou bande 3, qui catalyse l'échange chlorure-bicarbonate, dont le domaine cytoplasmique fixe notamment l'ankyrine et la protéine 4.2 ; il existe également d'autres protéines transmembranaires, telles que les glycophorines porteuses de certains antigènes de groupe sanguin et de sites d'ancrage sur leur domaine cytosolique. Ces protéines transmembranaires interviennent au niveau de deux points : dans l'un d'eux, la protéine bande 3 se lie à la chaîne bêta de la spectrine par l'intermédiaire de l'ankyrine, protéine d'ancrage ; la protéine 4.2 renforce la liaison entre l'ankyrine et la protéine bande 3 ; à l'autre extrémité, les dimères de spectrine relient les complexes l'actine-protéine 4.1, et la protéine 1.4 interagit avec les glycophorines C et D. Ces protéines, longtemps considérées comme spécifiques de l'érythrocyte, existent dans de nombreux autres systèmes cellulaires, soit à l'identique, soit sous d'autres isoformes. [12,13]

Des pathologies extra-érythrocytaires secondaires à des mutations concernant ces protéines ont été décrites dans certains modèles animaux. [9]

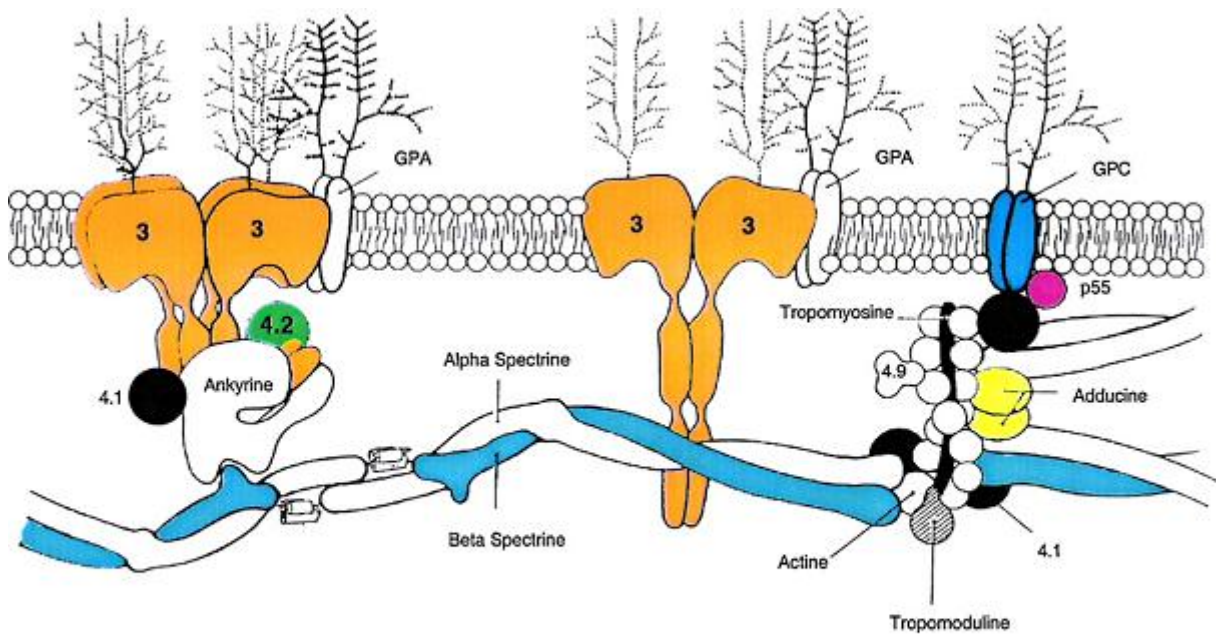


Figure 1 : Schéma de la membrane érythrocytaire [14]

II. Méthodes d'étude

II-1 Préparation des membranes isolées [15, 16, 17, 18]

Les travaux ayant permis de connaître les structures et les fonctions membranaires ont été réalisés soit sur hématies entières, soit sur membranes isolées appelées « ghosts ».

Ceux-ci sont préparés par hémolyse hypotonique qui fait éclater les globules rouges (GR) ; après plusieurs lavages dans le milieu d'hémolyse, on obtient des membranes blanches dépourvues d'Hb et qui conservent la forme initiale des GR. En incubant les membranes blanches par dialyse contre un milieu hypotonique, on obtient des fragments de membranes ayant la forme de petites vésicules qui, selon le milieu de « vésiculation », sont développées aux dépens de la face intérieure des ghosts (vésicules retournées exposant la face intérieure des ghosts vers l'extérieur), soit aux dépens de la face externe, respectant la disposition de la membrane dans l'hématie.

II-2 Méthodes physiques [15, 16, 17, 18]

La microscopie électronique à haute résolution a permis, par les techniques de cryodécoupage et de réplique, d'obtenir des images de clivage de la membrane en deux feuillets dont les aspects intérieurs et extérieurs ont été définis. Les faces des feuillets qui se correspondent sont porteuses de particules répondant à des protéines intrinsèques ; la face interne du feuillet interne est recouverte de microfilaments qui représentent le squelette membranaire dont d'autres techniques de microscopie à haute résolution ont permis d'obtenir des images caractéristiques .

L'électrophorèse en veine liquide d'hématies entières a montré la charge électrique négative des hématies due aux radicaux sialiques et aux carboxyles libres des protéines de la face externe.

Les différents types de spectroscopie sont importants dans la détermination des structures moléculaires, l'établissement des rapports entre les molécules et l'état dynamique de celles-ci. Ils constituent des méthodes de recherche accessibles seulement dans des laboratoires hautement spécialisés.

*L'établissement des spectres de résonance paramagnétique électronique (RPE) utilise des sondes ou marqueurs de spin, le plus souvent des dérivés nitroxydes, des maléimides pour l'étude des protéines, des acides gras pour celle des lipides. Le spectre enregistré dépend de la polarité de l'environnement autour de la sonde, du type de mouvement de celle-ci, de la vitesse du mouvement, de l'orientation de la sonde par rapport au champ magnétique et de l'importance des interactions paramagnétiques. Les difficultés d'interprétation sont grandes dans un milieu complexe comme l'est une membrane et l'intérêt est surtout d'objectiver des différences de spectre entre hématies normales et modifiées, soit expérimentalement, soit en pathologie.

*Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont utilisé du deutérium dans l'étude des lipides et ont montré par exemple leur dépendance dynamique de la température, de la saturation des chaînes d'acides gras, des interactions lipides-protéines-cholestérol. D'autres études ont utilisé le ^{13}C , le ^{31}P et le ^{35}Cl pour l'étude des transferts transmembranaires. Actuellement, la RMN est utilisée à l'échelle des molécules isolées dans leur étude structurale.

*Les spectres infrarouges et les spectres de dichroïsme ont montré la prédominance, dans la membrane, des hélices α et la rareté relative des couches β . Comme la RMN, les spectres infrarouges sont utilisés sur protéines isolées, l'exemple en est la spectrine dont la structure est dominée par les hélices α .

*L'introduction dans la membrane de sondes fluorescentes s'applique à l'étude des protéines et des lipides. Pour l'étude de la diffusion rotatoire et latérale des protéines, on peut employer des dérivés halogénés de la fluorescéine qui se décomposent irréversiblement sous un éclair laser, permettant d'établir un temps de résolution et un temps moyen de photolyse. Pour les lipides on utilise différents types de sonde dont les plus employés sont le diphénylhexatriène et ses dérivés et les dérivés anthroyl d'acides gras à plus ou moins longue chaîne. Ces sondes pénètrent plus ou moins profondément dans la bicouche et l'on étudie l'anisotropie de fluorescence.

*Les spectres de diffraction des rayons X sont appliqués aux molécules protéiques isolées ; ils ont permis récemment d'obtenir une représentation du canal des anions (ou protéine bande 3) et du cristal de la molécule d'aquaporine CHIP (Channel-like integral membrane protein) du GR (canal de l'eau).

II.3 Méthodes chimiques [15, 16, 17, 18]

L'extraction des lipides par les solvants organiques est suivie de leur séparation par les méthodes d'analyse en couche mince ou en phase gazeuse. On emploie également une extraction limitée par les phospholipases suivie de l'analyse des lipides libérés et éventuellement un marqueur fluorescent spécifique des phospholipides acides de la couche interne : la mérocyanine 540.

L'extraction des protéines a été pendant longtemps plus difficile du fait de l'hydrophobicité de certaines protéines et de la tendance des protéines membranaires à former spontanément des agrégats lorsque la structure membranaire est détruite.

- L'isolement des protéines membranaires exige que soient rompus leurs liens entre elles et les lipides. De multiples artifices ont été utilisés : modifications de la force ionique, emploi de l'urée ou de la guanidine à forte concentration, des solvants organiques et surtout des détergents. Le plus employé de ceux-ci est un détergent anionique, le dodécylsulfate de sodium (SDS), qui permet une solubilisation totale des membranes avec comme inconvénients majeurs d'être difficilement éliminé du milieu, de se fixer sur les protéines en en modifiant par sa charge le point isoélectrique et de « monomériser » beaucoup de protéines, notamment les protéines enzymatiques en détruisant leur forme structurale active. Les détergents non ioniques, tels que le triton X 100, le désoxycholate de sodium et de nombreux produits industriels, permettent également une solubilisation des membranes avec moins d'inconvénients que les détergents ioniques, mais moins d'efficacité.

- Les grandes difficultés rencontrées dans les techniques de solubilisation totale des protéines membranaires ont amené à la recherche d'une solubilisation partielle ou sélective. Ainsi peut-on libérer de la membrane les protéines externes par une digestion protéolytique « douce », les glycoprotéines par le di-iodosalicylate de lithium ou la chlorpromazine.

- Le matériel solubilisé peut être analysé qualitativement par électrophorèse sur gel d'acrylamide en présence de SDS qui en évite l'agrégation et la précipitation. Après séparation électrophorétique et coloration spécifique, on peut déceler ainsi jusqu'à près de 30 bandes répondant à des polypeptides de poids moléculaire allant de 300 000 à 17 000 environ dont au moins 5 glycopeptides. Les techniques d'électrophorèse bidimensionnelle d'électrofocalisation et les méthodes immunologiques permettent d'obtenir une analyse de plus en plus précise de ces protéines.

- La purification absolue a été obtenue après différents types d'extraction pour la plupart des protéines membranaires. Soit par l'analyse chimique, soit grâce à l'isolement et le séquençage des gènes correspondants, la structure primaire de ces molécules a été établie.

- L'utilisation des méthodes immunochimiques a, par ailleurs, permis de découvrir une homologie structurale des protéines membranaires érythrocytaires avec des protéines présentes dans d'autres cellules de l'organisme permettant de définir des « superfamilles » de protéines ayant dans les diverses cellules les mêmes sièges et les mêmes fonctions. Ainsi en est-il pour les spectrines, la protéine 4.1, le canal des anions, etc.

III-Organisation de la membrane érythrocytaire

La membrane du globule rouge est constituée de lipides et de protéines. Les lipides (phospholipides et sphingolipides) sont organisés en une bicouche asymétrique externe, le cholestérol imprègne les deux feuillets de la bicouche. Les protéines forment un réseau complexe situé à la partie interne de la bicouche, véritable charpente assurant la stabilité de la pellicule lipidique. Les protéines extrinsèques tapissent la face interne de la bicouche lipidique. Elles forment le squelette de la membrane érythrocytaire. Les protéines intégrales ou transmembranaires arriment le squelette à la bicouche. Ces protéines forment le squelette de la membrane du globule rouge [19, 3]

III.1 Lipides membranaires

Les lipides totaux représentent environ 44 % des membranes totales. Les principaux constituants sont les phospholipides (65 à 70 % des lipides totaux) et le cholestérol (20 à 25 %). Il existe en outre de faibles quantités d'acides gras libres et de glycolipides dont certains sont porteurs d'antigènes de groupes sanguins. La répartition des phospholipides est la suivante : lécithine (phosphoglycéril-choline) environ 30 %, phosphatidyl-éthanolamine 27 %, phosphatidyl-sérine et phosphatidyl-inositol 13,5 %, sphingomyéline 20 à 25 %, lysolécithine 1,2 à 2,5 %, acide phosphatidique et polyglycérol-phosphatide 2 % [17]. Dans les quatre premiers qui sont des phosphatides, le glycérol est estérifié en position 1 et 2 par des acides gras ; la base qui distingue entre eux ces phosphatides est fixée par une liaison phosphodiester au carbone 3 du glycérol. Des sous-groupes de phospholipides

existent selon le type des acides gras liés. Les lysophosphatides ne contiennent qu'un acide gras lié ; leur accumulation entraîne l'hémolyse [13, 19,20]

Le cholestérol est exclusivement sous forme libre. L'incorporation de cholestérol marqué au carbone 14 suivie d'autoradiographie a montré sa répartition régulière dans la membrane. [19]

Les phospholipides se répartissent en deux couches opposées par leurs groupements hydrophobes. La répartition des phospholipides entre ces deux couches est différente : 80 % des phosphatidyl-cholines et des sphingomyélines sont situées dans le feuillet externe, la totalité des phosphatidyl-sérines et des phosphatidyl-inositols et 80 % des phosphatidyl-éthanolamines sont présents dans le feuillet interne [19]. Les deux feuillets peuvent être le siège de modifications morphologiques indépendamment l'un de l'autre : l'expansion du feuillet interne entraîne la transformation stomatocytaire de l'érythrocyte, celle du feuillet externe la formation d'échinocytes. En l'absence d'ATP (adénosines triphosphates), les échanges entre les deux feuillets sont très lents, demandant probablement plusieurs jours avant d'atteindre un équilibre. En présence d'ATP [17], la pénétration de phospholipides de type phosphatidyl-sérine à travers la couche externe est très rapide, sous l'action d'une enzyme de transfert qui nécessite la fourniture d'énergie. La conservation de l'asymétrie de la répartition des phospholipides entre les deux feuillets est un phénomène physiologique important [17] : la perte de l'asymétrie est observée dans de multiples conditions pathologiques et paraît s'accompagner d'une augmentation de l'adhésivité des hématies aux endothéliums vasculaires. Des interactions moléculaires entre les lipides de la couche interne et les protéines du squelette membranaire rendent compte des altérations de

l'asymétrie observées tant expérimentalement que cliniquement lors des lésions du squelette. Une part au moins de ces liaisons se fait par l'intermédiaire des phosphatidyl-inositol mono- et diphosphates. [13]

La membrane du GR contient tous les éléments du cycle des phosphatidyl-inositol phosphates, notamment les phospholipases C qui permettent le clivage du phosphatidyl-inositol diphosphate en inositol mono- et diphosphate et en diacylglycérol, lequel est l'activateur de la protéine kinase C. Elle possède également les phosphatidyl-inositol kinases qui permettent la régénération des phosphatidyl-inositol phosphates. [13]

Aux phosphatidyl-inositols est rattaché le système des phosphatidyl-inositol glycanes qui expose à la face externe de l'érythrocyte une structure glycanique à laquelle se lient de nombreuses molécules telles que des éléments du complément (CD55-CD59), des enzymes et des molécules d'adhésion susceptibles de rendre compte des relations entre les GR, les autres cellules circulantes et les endothéliums vasculaires.

La capacité de synthétiser les lipides est perdue lors de la maturation érythrocytaire au stade de réticulocyte mais les lipides membranaires s'échangent très activement avec ceux du plasma. Il a été démontré au moyen du cholestérol marqué au carbone 14 que les cholestérols libres globulaires et plasmatiques formaient un pool unique en échange permanent, l'équilibre entre les deux compartiments du pool étant atteint en 8 heures [17]. Cet échange ne demande pas de fourniture d'énergie d'origine érythrocytaire : il est entièrement sous la dépendance de la lécithine cholestérol-acyl transférase plasmatique (LCAT) qui transfère un acide gras de la lécithine au cholestérol qui se trouve ainsi estérifié. Incubées à 37 °C dans du plasma normal, en

présence de glucose, les hématies normales perdent du cholestérol : la surface membranaire diminue et les hématies deviennent des sphérocytes, forme répondant à la surface minimale pour un volume constant. Cette transformation disque-sphère est réversible : incubées dans un plasma dont la LCAT a été détruite par chauffage, les hématies déplétées du cholestérol regagnent celui-ci et reprennent leur forme biconcave. [17]

Les acides gras libres du plasma s'échangent rapidement avec ceux de la membrane où ils s'incorporent aux lysophosphatides en présence d'ATP et d'acétylcoenzyme A et d'une acylase. Le type d'acides gras saturés ou non saturés contenu dans les phospholipides semble intervenir dans les propriétés membranaires de conformation stérique et de perméabilité. [17]

Les phospholipides subissent eux aussi un renouvellement, mais plus lent que celui du cholestérol : 60 % de la lécithine et 30 % de la sphingomyéline sont échangeables ; 9 % de la lécithine et 4 % des sphingomyélines sont échangées en 12 heures. Le renouvellement de la lécithine peut se faire par trois mécanismes : l'acylation de la lysolécithine par transfert d'un acide gras du plasma, la transmutation de deux molécules de lysolécithine conduisant à la formation d'une molécule de lécithine et d'une molécule de glycérophosphorylcholine, l'échange direct avec la lécithine plasmatique, cette dernière voie étant quantitativement moins importante que les autres. [13]

III.2 Protéines membranaires

Les protéines de la membrane érythrocytaire sont classées en deux catégories : protéines dites intrinsèques ou transmembranaires qui traverse de part en part la double couche lipidique et protéines dites extrinsèques qui sont à la face externe ou interne de la couche des lipides. [20, 21]

Les protéines membranaires sont étudiées globalement après dissolution des ghosts dans le SDS à 1 % par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de SDS selon les techniques de Fairbanks ou de Laemmli (**Fig.2**) [17, 19, 21].

Les composants protéiques s'échelonnent selon leur masse moléculaire décroissante. De haut en bas du gel on trouve : deux bandes lourdes répondant aux monomères α et β de la spectrine de PM apparent de 240 000 et 220 000 Da. Juste en dessous de β , la bande 210 KDa de l'ankyrine n'est séparée de β que dans la technique de Fairbanks. Le 3^{ème} composant principal est la bande 3 ou canal des anions, de PM 95 000 Da ; la tache, bien limitée vers les poids moléculaires plus faibles, est plus diffuse vers le haut du gel du fait de l'hétérogénéité des radicaux glucidiques de la bande 3 qui ont des charges électriques peu différentes. [17,19, 21]

Entre la bande de l'ankyrine et la bande 3 se trouvent des constituants mineurs 2.1, 2.2 et 2.6 dérivés de l'ankyrine. Vers les PM plus faibles se trouvent : la bande 4.1, divisée dans la technique de Laemmli en 4.1a de PM 82 000 Da et 4.1b de PM 78 000 Da puis la protéine 4.2 (appelée pallidine) de PM 72 000 Da ; la protéine 5 est le monomère de l'actine de PM 43 000 Da, juste au-dessus d'elle, plus ou moins bien identifiable, la bande 4.9 (appelée dématine). Plus bas, la bande 6 est le monomère

de la 3-phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase, enzyme cytosolique qui reste attachée à la membrane dans la solution hypotonique de préparation des ghosts. Vers les poids moléculaires plus faibles, la bande 7 est divisée en 3 petites bandes. Lorsque les membranes ne sont pas complètement déplétées en Hb, celle-ci se place en bas de gel sous forme de monomère de globine (PM 17 000 Da). Des bandes mineures existent entre les constituants majeurs, elles sont difficiles à identifier du fait de leur faible quantité : c'est le cas du doublet, de l'adducine de PM voisin de 100KDa et de la bande 4.5 du transporteur en glucose. [17]

Lorsque les gels sont colorés par la réaction à l'acide périodique Schiff ou à l'argent, plusieurs bandes de glycoprotéines apparaissent qui correspondent aux glycophorines que nous reverrons plus loin. [23]

Les principales protéines extrinsèques sont la spectrine, l'ankyrine, l'actine, la protéine 4.1 et, de façon marginale, la protéine 4.2. [21]

Spectrine, actine et protéine 4.1 s'entrelacent pour former un maillage protéique. La spectrine en est le composant majeur. C'est une longue protéine filamenteuse constituée de deux chaînes polypeptidiques, α et β qui sont codées par des gènes différents. Les deux chaînes s'associent de façon antiparallèle pour former des hétérodimères et des tétramères : chaque maille du filet ainsi formée est idéalement un hexagone dont les cotés sont formés par six tétramères de spectrine. Ils s'unissent à d'autres molécules de spectrine à leur extrémité distale par l'intermédiaire de filaments d'actine. [3, 19, 21]

Les interactions entre spectrine et actine sont facilitées par la protéine 4.1. Actine et protéine 4.1 forment les nœuds des mailles du filet. Quant à l'ankyrine et la protéine 4.2, ce sont des protéines de jonction entre la spectrine et la protéine bande 3 : l'ankyrine relie la bande 3 à la spectrine avec le concours latérale de la protéine 4.2. Par sa structure et ses interactions, la spectrine maintient donc l'architecture cellulaire et stabilise la bicouche lipidique. [3, 21]

Les protéines intégrales ou protéines transmembranaires sont insérées dans la bicouche lipidique. Elles ont en général trois parties : un segment intracytoplasmique, un segment inclus dans la bicouche lipidique et un segment externe.

La protéine bande 3, sous forme de dimères et de tétramères, est la plus importante d'entre elles. Elle possède deux domaines [3]:

- Un domaine C-terminal, associé à la membrane, a la fonction d'échange d'anions et notamment des ions bicarbonates en échange des ions chlorures dans les capillaires pulmonaires et les tissus. D'où le nom d'anion *exchange protein 1* (AE1) donné à la protéine bande 3 dans la nomenclature internationale ;
- Un domaine N-terminal cytoplasmique qui sert de site d'ancrage à la membrane pour des composants du squelette membranaire dont la protéine 4.2, l'ankyrine, la protéine 4.1, selon des modalités mal précisées, ainsi que pour la liaison à la membrane de l'Hb, des hemichromes et de certaines enzymes glycolytiques.

Les glycophorines A, B, C et D sont des glycoprotéines dont la partie extracellulaire porte divers antigènes glucidiques de groupes sanguins érythrocytaires. La

glycophorine C se lie à la protéine 4.1 et constitue ainsi un point d'ancrage du squelette à la bicouche lipidique. [3, 23]

III.2.1 Squelette membranaire

III.2.1.1 Spectrine

Les différents composants majoritaires du squelette membranaire ont été purifiés et caractérisés à partir de ce modèle érythroïde : au nombre de 200 000 copies par globule rouge, la spectrine représente environ 25 % de la masse totale des protéines sous membranaires [24, 20]

C'est la protéine la plus abondante du squelette de la membrane érythrocytaire. Par électrophorèse en SDS, elle est séparée en deux bandes, dénommées 1 et 2, qui correspondent à deux sous-unités, alpha (280 kDa et 2 429 acides aminés) et bêta (246 kDa, 2 137 acides aminés), qui sont codées respectivement par deux gènes, situés sur les chromosomes 1q22-q23 et 14q23-q24.2. Par une digestion partielle à la trypsine, l'alpha-spectrine est clivée en cinq régions (nommées alpha I à alpha V), tandis que la bêta -spectrine est clivée en quatre régions (nommées bêta I à bêta IV). Cette dénomination est largement utilisée pour identifier le domaine de la molécule qui est affecté par une mutation génétique. [25,26]

Les deux sous-unités présentent une organisation structurale assez similaire, représentée par des répétitions d'environ 106 acides aminés, chaque répétition étant formée de trois segments hélicoïdaux, arbitrairement nommés 3, 1 et 2 (allant de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale de la séquence répétitive), qui sont interconnectés par des segments non hélicoïdaux. Les hélices 1 et 2 d'une répétition

se combinent avec l'hélice 3 de la répétition suivante, pour former une structure en triple hélice. [25]

Dans la structure de base, les deux sous-unités sont associées d'une manière antiparallèle, pour former un hétérodimère. L'association des deux sous-unités commence à des sites spécifiques des deux protéines, nommés sites de nucléation, et se propage le long des molécules, à peu près comme une fermeture éclair. Les sites de nucléation ont été identifiés entre les répétitions 19 à 22 de la sous-unité alpha, et les répétitions 1 à 4 de la sous-unité bêta. À leur tour, les dimères s'associent par leurs segments initiaux (têtes), pour former des tétramères et des oligomères d'ordre supérieur (**Fig.3**). Cette association implique la région N-terminale de la sous-unité alpha d'un hétérodimère (qui contient seulement une hélice 3) et la répétition 17 de la sous-unité bêta (contenant uniquement les hélices 1 et 2) de l'autre hétérodimère, qui est placée vers l'extrémité C-terminale de la molécule. L'association de ces deux régions donne une structure de triple hélice typique tout à fait similaire à celle des répétitions intramoléculaires, et donne une très grande stabilité au tétramère de la spectrine. [25, 26, 20]

L'examen, en microscopie électronique, de préparations du squelette de la membrane érythrocytaire, met en évidence la présence d'un réseau régulier hexagonal, ou plus rarement pentagonal ou heptagonal, dont les chaînes sont formées par des tétramères de spectrine, longues de 200 nm, qui font la liaison entre des filaments courts (40 nm) d'actine, placés aux nœuds du réseau. L'interaction entre les filaments de spectrine et ceux d'actine est assurée par la région N-terminale des sous-unités bêta, dont la composition en acides aminés est différente de celle des régions répétitives de

la spectrine, mais qui est similaire à celle d'autres molécules qui se lient à l'actine. Cette interaction semble être stabilisée par l'action de la protéine 4.1, qui, elle aussi, se lie à la sous-unité bêta de la spectrine, dans une région assez mal définie, placée tout près de l'extrémité N-terminale de la molécule. Ce réseau de spectrine, qui forme la base du squelette membranaire, est ancré à la membrane par des molécules d'ankyrine, qui forment des ponts de liaison vers la protéine bande 3, qui est intégrée dans la membrane (**Fig.4**). Le site de liaison de l'ankyrine a été localisé sur les répétitions 15 et 16 de la sous-unité bêta de la spectrine [**20**].

III.2.1.2-Ankyrine [25, 28, 20]

Elle correspond à la bande 2.1 en électrophorèse en SDS (**Fig.2**), et a un poids moléculaire de 210 kDa et contient 1880 acides aminés. Elle est encodée par un gène situé sur le bras court du chromosome 8 dans la région 11.2 et contient 42 exons.

On a identifié trois régions structurales de la protéine, qui correspondent à trois domaines fonctionnels différents. La région N-terminale de 89 kDa, allant du résidu 2 au résidu 827 d'acides aminés, est formée de 254 motifs de séquence répétitive. Ces répétitions, pour la plupart de 33 acides aminés, sont codées presque toutes par le même exon, ce qui suggère qu'il est possible qu'elles aient été produites par la duplication d'un seul mini-gène ancestral. Quinze des 33 résidus sont fortement conservés parmi les répétitions. On a identifié deux sites de liaison pour la protéine bande 3, placés sur les répétitions 7 à 12 et 12 à 24, tout comme des autres sites de liaison pour la Na^+K^+ -ATP-ase et la tubuline.

Le domaine suivant, de 62 kDa, allant du résidu 828 au résidu 1382, a une séquence d'acides aminés qui a été fortement conservée entre la souris et l'homme et contient le

site de liaison à la spectrine, probablement formé par les régions initiales et médianes du domaine.

La portion C-terminale de l'ankyrine, de 55 kDa, est considérée comme étant le domaine régulateur, car les tronctions et les coupures alternatives des introns qui peuvent arriver naturellement dans cette région modifient l'attachement de l'ankyrine à la spectrine et à la protéine bande 3.

Ces produits sont représentés par les bandes protéiques 2.2, 2.3 et 2.6 des électrophorèses en SDS (**Fig.2**) Parmi elles, la protéine bande 2.2 (poids moléculaire 195 kDa) a une affinité accrue pour la spectrine et est capable de se lier plus fortement à la protéine bande 3. Elle est formée par l'élimination de la partie 5' de l'exon 38 pendant le processus de maturation du pré-ARNm. Les deux autres formes d'ankyrine (protéines 2.3 et 2.6) semblent être les produits d'un processus de protéolyse [25].

III.2.1.3 Protéine 4.1 [20, 25, 27]

Elle est présente à environ 200 000 copies par cellule et a un poids moléculaire apparent de 78 kDa. Par digestion partielle à la trypsine, on en a identifié quatre domaines structuraux majeurs, ayant des poids moléculaires de 30, 16, 10 et 22-24 kDa.

Le domaine de 10 kDa contient le site de liaison (d'une grande affinité) avec la sous-unité bêta de la spectrine et forme ainsi un site de liaison à l'actine de moindre affinité et dépendant de la calmoduline.

Le domaine de 30 kDa est celui qui assure la liaison aux protéines intégrales de membrane : protéine bande 3 et glycophorine C.

Il serait donc possible que cette protéine joue un rôle d'ancrage du réseau spectrine-actine du squelette à la membrane cellulaire similaire à celui de l'ankyrine. L'affinité de la liaison avec la protéine bande 3 est 30 fois moins élevée que celle avec la glycophorine C, mais il y a à peu près deux fois plus de sites de liaison disponibles. Cette liaison se produit au même site que celui utilisé par l'ankyrine, situé sur le domaine cytoplasmique de la protéine bande 3 et est soumise à la régulation par une kinase. À partir de cette compétition entre protéine 4.1 et ankyrine pour le site de liaison à la protéine bande 3.

An Xiu-Li et al. Proposent un mécanisme de régulation de la stabilité membranaire et de la déformabilité cellulaire de l'érythrocyte. Ils considèrent que la dissociation de la protéine 4.1 de protéine bande 3 permet la liaison, avec une grande affinité, de l'ankyrine au même site, ce qui conduit à une association accrue de la protéine bande 3 au squelette membranaire. Cette association réduit la possibilité des tétramères de spectrine de se déplier et de s'allonger, en réduisant ainsi la déformabilité de l'hématie et en augmentant, en même temps, la stabilité de sa membrane plasmique. L'affinité de la protéine 4.1 pour la glycophorine C est très grande et beaucoup de données expérimentales suggèrent la possibilité d'un ancrage du squelette membranaire à la membrane cellulaire par un pont formé par la protéine 4.1. Cette protéine joue le rôle d'un double régulateur de la stabilité de la membrane cellulaire : d'une part, la stabilisation de son complexe avec la glycophorine C forme des ponts supplémentaires entre le squelette et la membrane et permet la formation des ponts

ankyrine-bande 3 ; d'autre part la déstabilisation de ce complexe met la protéine 4.1 en compétition directe avec l'ankyrine pour le site de liaison de la bande 3, en déstabilisant ainsi l'autre catégorie de ponts. Cela peut expliquer la coopérativité négative démontrée par l'ankyrine dans son interaction avec les membranes érythrocytaires.

Les observations *in vivo* mettent en évidence que l'absence totale de la protéine 4.1 ne conduit pas seulement à une désorganisation du squelette membranaire, mais aussi à une altération profonde de la distribution et de l'agrégation des protéines membranaires. Cela démontre le rôle crucial joué par la protéine 4.1 dans la régulation des propriétés mécaniques et la stabilité de la membrane plasmique des hématies.

III.2.1.4 Actine [17, 20]

L'actine est une β actine paucipolymérisée sous forme de protofilaments de 30 monomères formés en torsade de 2 fois 15.

La polymérisation de l'actine est limitée par la protéine 4.9 ou dématine qui coiffe l'extrémité des filaments. L'actine forme un complexe binaire avec la spectrine mais avec une affinité relativement faible. Les extrémités caudales des deux chaînes de la spectrine sont impliquées dans la liaison de l'actine. La séquence de la chaîne β fixant l'actine a été déterminée.

III.2.1.5 Adducine [25, 29, 20, 18]

C'est une protéine qui se lie à l'actine et qui est considérée comme étant le facteur régulateur de la formation des réseaux spectrine-actine. Elle est localisée à la jonction des tétramères de spectrine avec les filaments d'actine et a été purifiée, initialement, à cause de sa capacité à se lier à la calmoduline. Il y a trois gènes apparentés qui codent l'adducine, alpha, bêta et gamma qui sont exprimés dans de nombreux tissus.

Dans l'érythrocyte, l'adducine est présente sous la forme d'hétéromères formés par l'association de sous-unités alpha et bêta. Toutes ses formes ont la même structure moléculaire : un domaine globulaire N-terminal de 39 kDa (résidus 1-354), résistant aux protéases, nommé "*tête*", qui est connecté par un domaine de 9 kDa (résidus 355-435) nommé "*cou*" à une "*queue*" sensible aux protéases, formant la région C-terminale de 33 kDa (résidus 436-726). La portion C-terminale de chaque molécule contient une série de 22 acides aminés fortement basiques. Cette région est nécessaire pour les interactions de l'adducine avec l'actine et la spectrine.

Au même niveau, on trouve le site de liaison de la calmoduline et le site de phosphorylation (sérine-RTPS) par la protéine kinase C et la protéine kinase A (cAMP dépendante). La phosphorylation de ce site a pour effet l'inhibition de la liaison à la calmoduline de l'adducine. Une fois formé, le complexe adducine-calmoduline permet une régulation par l'ion calcium de l'activité de stoppage (*capping*) des filaments d'actine et de recrutement de la spectrine pour l'association avec l'actine.

III.2.1.6 Dématine, ou protéine 4.9, [17,18, 20]

Est un dimère formé de deux polypeptides de 48 et 52 kDa dont il existe 43 000 copies par cellule, ce qui est identique au nombre de protofilaments d'actine qu'elle ficelle, d'où son nom de « actin-bundling protein ». Elle est hautement phosphorylable par la protéine kinase AMPc dépendante, la phosphorylation inhibant son action vis-à-vis de l'actine.

Elle doit être distinguée de la *p55*, polypeptide dont on a cru qu'il faisait partie de la dématine et qui possède un domaine SH3 (du Sarc) et une activité guanylate kinase. Son rôle est entièrement différent de celui de la dématine.

III.2.1.7 Tropomyosine [17]

C'est un dimère de 60 kDa analogue à la tropomyosine musculaire. Elle représente 1% des protéines membranaires en 70 000 à 80 000 copies, ce qui fournit 2 molécules de tropomyosine pour chaque microfilament d'actine, chaque molécule se liant à 6 ou 7 monomères d'actine. Elle inhiberait la liaison spectrine-filaments d'actine et stabiliserait les filaments d'actine.

III.2.1.8 Tropomoduline [17]

C'est un polypeptide de 43 kDa dont 2 molécules se fixent aux molécules de tropomyosine. Elle modulerait l'interaction de la tropomyosine avec la β -actine

III.2.2 Protéines transmembranaires

III.2.2.1 Protéine bande 3 [25, 22, 36]

Elle est connue aussi sous le nom de protéine érythrocytaire échangeuse d'anions (AE1) ; elle est la plus abondante protéine intégrale de membrane, représentant 25 à 30 % des protéines membranaires. On estime qu'elle est présente à environ 1 200 000 copies par cellule. Le gène qui la code est situé sur le bras long du chromosome 17 dans la région 21 et est formé de 20 exons. La protéine, de 911 acides aminés, est clivée, par la trypsine ou la chymotrypsine, en deux domaines structuraux qui conservent leurs rôles fonctionnels spécifiques (**Fig.5**).

Le domaine N-terminal, de 403 acides aminés et de poids moléculaire 43 kDa, est extramembranaire et placé sur la face cytoplasmique de la membrane érythrocytaire. Il possède les sites de liaison des différentes protéines cytoplasmiques et de squelette. L'association de cette région avec le domaine N-terminal de l'ankyrine a été largement étudiée, sans pouvoir pour autant définir exactement le site de liaison sur la protéine bande 3.

L'étude des propriétés hydrodynamiques et de fluorescence du domaine cytoplasmique a indiqué qu'il s'agit de la région centrale, probablement formée par la région riche en résidus de proline, entre les positions 175 et 190. Cette région, tout comme les 79 premiers acides aminés, forment le site d'interaction avec la protéine bande 3, qui paraît assez complexe, impliquant plusieurs régions discontinues de la protéine bande 3.

Les autres protéines du squelette qui se lient à ce niveau sont les protéines 4.1 et 4.2. On connaît mal leurs sites de liaison, le résidu de proline en position 327 est essentiel pour assurer une interaction correcte avec la protéine 4.2. Ce résidu est placé dans une région largement conservée chez le poulet, le rat, la souris et l'homme, ce qui peut suggérer un rôle physiologique important. La liaison de certaines protéines cytoplasmiques au domaine N-terminal de la protéine bande 3 assure une modulation de leur activité spécifique. Par exemple, l'ancrage des enzymes glycolytiques (glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, aldolase, phosphofruktokinase) conduit à l'inhibition de leur activité enzymatique. Les hémochromes produits par l'oxydation et la dénaturation de l'Hb se lient, eux aussi, à la région cytoplasmique de la protéine bande 3, et déclenchent un processus d'agglutination de ces protéines dans la membrane érythrocytaire. Celui-ci a été impliqué dans le mécanisme d'élimination des hématies âgées ou altérées, par l'action des anticorps autologues dirigés contre les épitopes de la protéine bande 3.

Le domaine C-terminal (résidus 404-883), de 52 kDa, de cette protéine est incorporé dans la membrane plasmique, formant plusieurs domaines transmembranaires qui traversent 14 fois la membrane plasmique, et sont interconnectés par des boucles intra- et extracellulaires. Sur une boucle extracellulaire se trouve le site de glycosylation (asparagine 642). Le taux de glycosylation est variable, ce qui explique une distribution assez large de la bande électrophorétique en SDS (**Fig.2**). Ce domaine transmembranaire est responsable de l'activité de transporteur d'anions de la protéine bande 3, qui assure un efflux de HCO_3^- de la cellule, contre un influx de Cl^- . Cette fonction est remplie par des molécules isolées de la protéine ; cependant il y a de nombreuses preuves expérimentales qui montrent l'existence, dans les

membranes, de dimères, tétramères et oligomères d'ordre supérieur. Les dimères ne sont pas liés au squelette membranaire et représentent la fraction mobile de la protéine bande 3, tandis que les tétramères sont fortement attachés au squelette, par l'action de l'ankyrine à raison d'une molécule d'ankyrine pour chaque tétramère de bande 3.

III.2.2.2 Protéine 4.2. [13, 20, 36]

C'est une protéine périphérique, de 72 kDa, qui est présente à environ 200000 copies par cellule. Elle représente environ 5 % du contenu protéique des membranes cellulaires [24]. Le gène qui la code est situé sur le chromosome 15 (q15 à q21) et est formé de 13 exons et 12 introns. On a mis en évidence un épissage alternatif de dernières 90 bases de l'exon 1, qui conduit à la production de deux transcrits du même gène : la forme de 691 acides aminés est la plus fréquente, tandis que la forme de 721 acides aminés peut être détectée sur la membrane érythrocytaire seulement par la technique d'immunoblotting. Jusqu'à présent, on n'a pas réussi à identifier une fonction directe de cette protéine, à part son interaction avec la protéine bande 3, *in vivo* et *in vitro*, qui pourrait stabiliser celle avec l'ankyrine. Les acides aminés 61-75 sont essentiels pour cette interaction.

D'autres interactions possibles seraient celles avec les protéines 4.1 et l'ankyrine, qui pourraient expliquer l'effet physiopathologique des mutations de cette protéine du squelette.

III.2.2.3 Glycophorines [17, 23,30, 20]

Les glycophorines A, B, C et D sont des glycoprotéines dont la partie extracellulaire porte divers antigènes glucidiques de groupes sanguins érythrocytaires.

Ainsi dénommées parce qu'elles portent des radicaux glycosidiques exposés vers l'extérieur du GR, les glycophorines sont des glycoprotéines transmembranaires révélées sur les gels par les colorations spécifiques et extractibles de la membrane dont elles ont été purifiées. Sur les gels, on note 6 ou 7 bandes colorées dont la localisation ne répond pas à la simple séparation selon le poids moléculaire, du fait de la charge électrique des radicaux glycosidiques.

Glycophorine A

Principale sialoglycoprotéine de la membrane, représente 1,6 % de la totalité des protéines membranaires. Traversant la membrane de part en part, elle comporte trois segments : externe portant les radicaux oligosaccharidiques, intramembranaire lipophile inclus dans la double couche lipidique, et interne au contact du cytosol. L'analyse structurale des divers segments a été faite et la séquence complète des acides aminés (AA) établie. Présente au nombre d'environ 500 000 copies par cellule, la glycophorine monomère α a une masse moléculaire de 36 000 pour 131 AA. Le segment externe porte le NH_2 terminal, l'interne le COOH terminal. Le segment externe porte les antigènes de groupe et les récepteurs des lectines et du virus de l'influenza. Le segment translipidique est sous la forme d'une hélice α simple. La glycophorine A est plus ou moins liée à la protéine 3.

 **Glycophorine B**

L'isolement des gènes des glycophorines A et B a montré que la glycophorine B partageait avec la glycophorine A une large homologie, la différence résultant d'un manque, dans la molécule de glycophorine B, des acides aminés (AA) 27 à 55 de la glycophorine A. Le nombre de copies de glycophorine B est de 80 à 200 000 par cellule. La PM de la glycophorine B est de 20 kDa pour 72 AA.

 **Glycophorine C et D**

La glycophorine C (ou β) et sa forme tronquée, la glycophorine D, sont des protéines de 32 et 23 kDa respectivement présentes à l'état de 50 000 à 200 000 copies pour C et 20 000 pour D.

Les deux glycoprotéines portent les antigènes Gerbich dont l'absence ou les anomalies sont responsables de divers phénotypes dont le phénotype « Leach ». La glycophorine C est liée à la protéine 4.1.

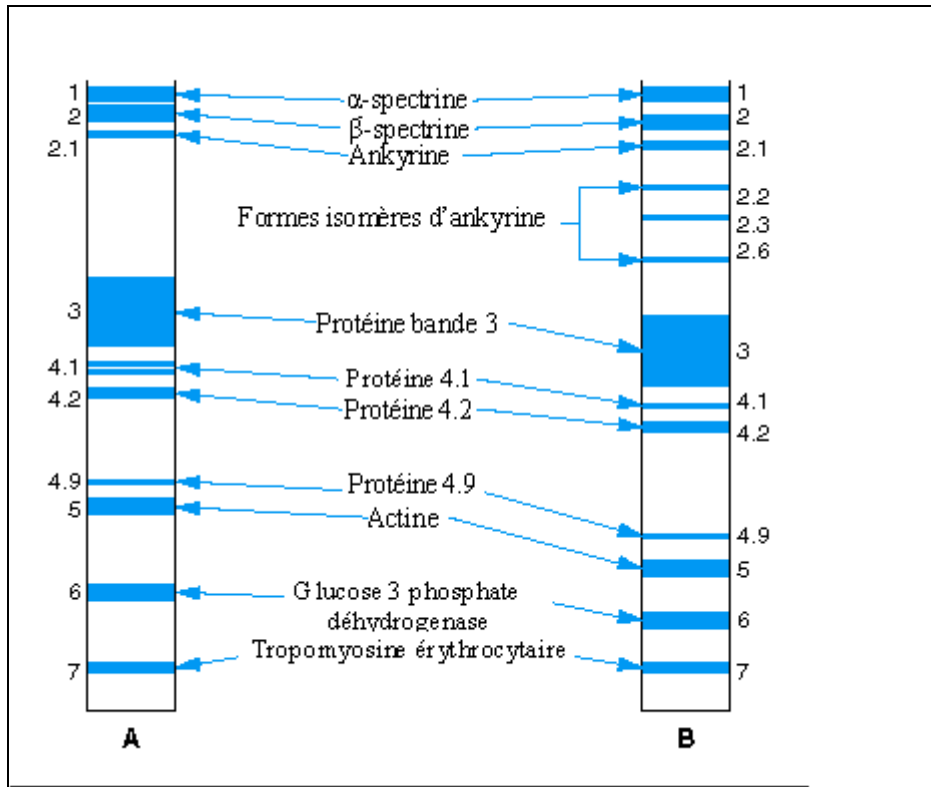


Figure 2. Représentation schématique d'électrophorèses SDS-PAGE. [25]

A : Technique de Laemmli séparant mieux les protéines légères.

B : Technique de Fairbanks séparant mieux les protéines de plus haut poids moléculaire.

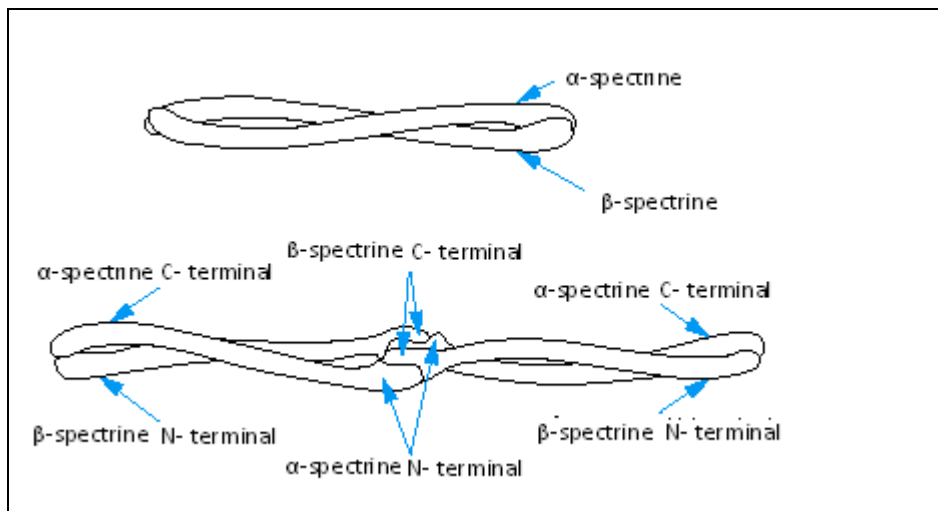


Figure.3 : Association des sous-unités alpha et bêta de la spectrine pour former un hétérodimère (en haut) et un tétramère (en bas). [25]

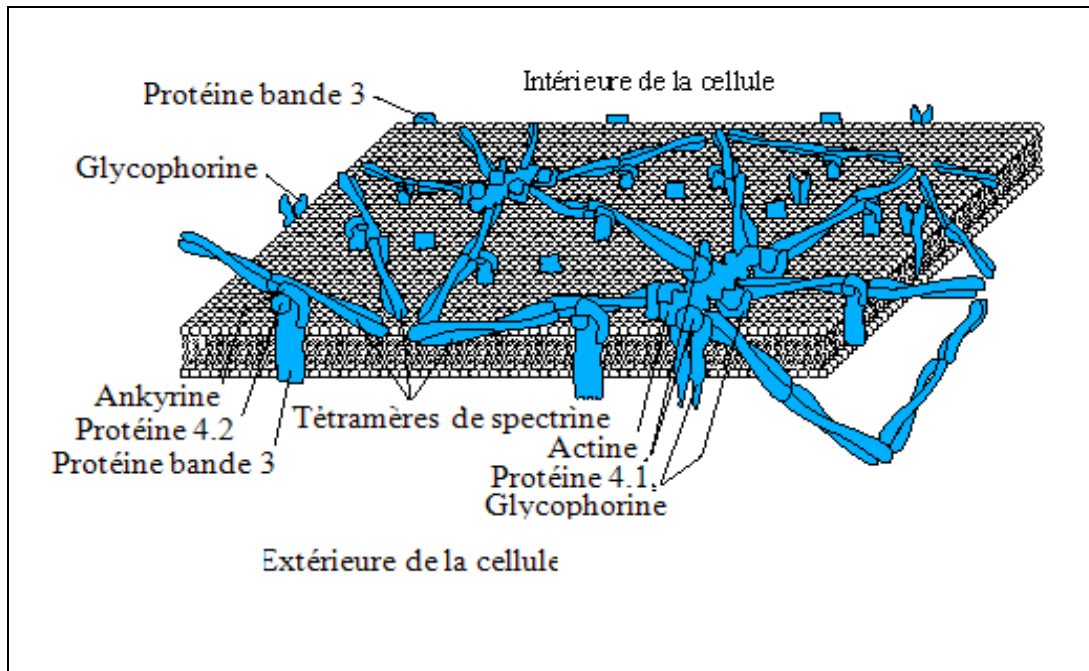


Figure 4 : La membrane érythrocytaire et son squelette : [25]

Les tétramères de spectrine forment un réseau régulier hexagonal qui est ancré sur la membrane par des molécules d'ankyrine et de protéine bande 3. Dans les nœuds du réseau se trouve l'actine qui lie les bras de la spectrine et ancre la structure dans la membrane par des molécules de glycophorine.

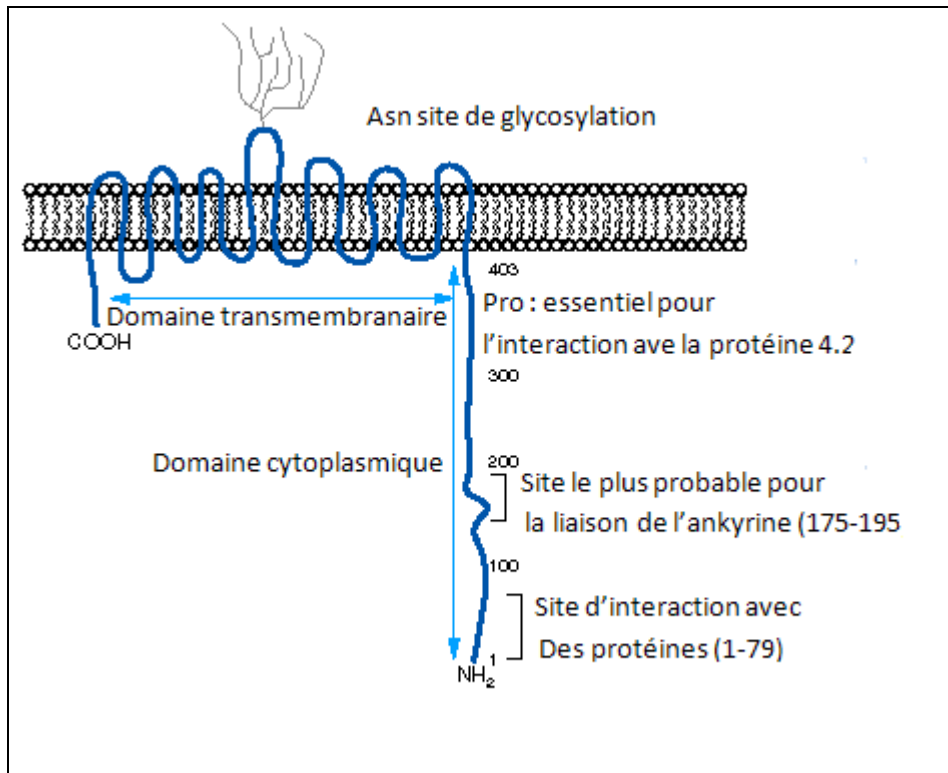


Figure 5 : Représentation schématique de la protéine bande 3[25]

IV. Interactions moléculaires

IV.1 Interactions entre protéines [17, 20, 36]

Elles sont de deux types : « horizontales » entre les éléments du squelette, telles qu'elles ont été signalées plus haut (tétramérisation de la spectrine, complexe de jonction) ; « verticales », unissant le squelette aux protéines transmembranaires dont elles limitent les mobilités transversale et rotatoire et figent en quelque sorte la membrane totale dans son état physiologique.

L'ancrage des protéines transmembranaires au squelette se fait en plusieurs points ; le principal unit la chaîne β de la spectrine au segment cytosolique de la protéine 3 par l'intermédiaire d'une protéine essentielle, « l'ankyrine ».

L'ankyrine ou protéine 2.1 du gel d'acrylamide a un PM de 210 kDa ; les protéines 2.2 et 2.6 sont des espèces d'ankyrine de plus faible masse que la protéine 2.1 et résultent d'épissages alternatifs. Le gène de l'ankyrine érythrocytaire (Ank 1) est situé sur le chromosome 8 en 8p11-2. Les séquences du gène et de la protéine sont connues. La chaîne polypeptidique de la 2.1 est faite de 1880 AA et comporte trois domaines fonctionnels obtenus par clivage protéolytique. Du côté du N terminal un domaine de 89 kDa, composé de 24 séquences répétitives de 33 AA, contient les sites de fixation à la protéine 3 ; un domaine central de 62 kDa porte des sites de fixation à la spectrine ; le dernier domaine de 55 kDa est régulateur des fixations à la spectrine et à la bande 3. Il y a 100 000 copies d'ankyrine pour 200 000 de spectrine dimériques et 106 copies de B3, ce qui suggère qu'une ankyrine se lie par tétramère

de spectrine et que seule une partie des bandes 3 est attachée au squelette via l'ankyrine.

L'ankyrine du GR est un modèle de superfamille conservée dans tout le règne animal et même végétal. Les ankyrines non érythroïdes sont en effet présentes dans toutes les cellules, en particulier dans le tissu cérébral dans certains domaines des neurones myélinisés et à la jonction neuromusculaire. Certaines de ces ankyrines se lient à l'ATPase Na⁺ et K⁺ dépendante, au canal Na⁺ électrodépendant.

L'ankyrine cérébrale ou Ank 2 dépend d'un gène situé sur le chromosome 4 en 4q25-q27. L'ankyrine érythroïde Ank 1 peut être exprimée dans les cellules de Purkinje du cervelet, les cellules endothéliales, musculaires et macrophagiques.

Un autre point d'ancrage est représenté par des liaisons entre la protéine 4.1 et la glycophorine C.

Un troisième point d'attache est formé de liaisons entre la protéine 4.1 et la glycophorine A par l'intermédiaire des phosphatidylinositol polyphosphates. Une autre liaison se ferait entre protéines 4.1 et 3.

IV.2 Interactions protéines-lipides [17, 20, 36]

Des interactions directes entre lipides et protéines du squelette sont hautement probables, la plupart des protéines, dont la spectrine, renfermant des domaines hydrophobes au contact de la couche lipidique interne. Ces interactions pourraient jouer un rôle en pathologie.

Les protéines transmembranaires, du fait de leur situation à travers la bicouche, contractent des interactions avec les lipides qui les entourent. Ces interactions ont certainement une importance fonctionnelle : la mobilité latérale de la bande 3 influence la viscosité membranaire ; en outre, l'activité de certaines enzymes membranaires est influencée par leur environnement lipidique.

IV.3 Interactions entre protéines membranaires et cytosoliques [17, 20, 36]

Le segment intracytosolique de la bande 3 (cdB3) se lie à des enzymes de la glycolyse anaérobie (aldolase, glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase, phosphofructokinase) dans des conditions expérimentales de pH et de force ionique éloignées de celles existant dans le GR. Les enzymes fixées sont inactivées et récupèrent leur activité s'ils sont libérés de cdB3.

Selon certains, cette fixation existe in vivo dans les conditions physiologiques et dépend de la phosphorylation de la tyrosine 8 de la bande 3, phosphorylation qui, en inhibant la fixation, augmente l'activité libre et contribuerait ainsi à la régulation du métabolisme énergétique du GR.

L'Hb peut se lier au segment cytosolique de la bande 3 dans les mêmes conditions extraphysiologiques que les enzymes, mais au pH physiologique il reste moins de 1 % d'HbA liée à la membrane. L'affinité de la désoxyhémoglobine est plus forte que celle de l'oxyhémoglobine. Il est possible que la minime fraction liée soit en échange très rapide avec l'Hb cytosolique. Certaines Hb pathologiques, en particulier S et C, se lient à la membrane en quantité plus importante que l'HbA. En outre les dérivés d'oxydation de l'Hb s'attachent solidement à cdB3.



CHAITRE II :
LA SPHEROCYTOSE
HERIDITAIRE

I .Définition

La sphérocytose héréditaire (SH), appelée aussi maladie de Minkowski Chauffard, est la maladie constitutionnelle du globule rouge la plus fréquente en Europe du Nord et en Amérique du Nord avec une prévalence de 1/5000 naissances .La lésion membranaire qui caractérise le sphérocyte consiste en une diminution de la surface de la membrane cellulaire, elle survient dans les sinus veineux de la rate, et s'aggrave, aboutissant à une diminution appréciable de la taille des cellules et à une déshydratation cellulaire. Les études biochimiques ont démontré que cette réduction de la surface membranaire pouvait être reliée à des déficits partiels de certaines protéines membranaires : déficit en spectrine, en ankyrine, en protéine bande 3 ou en protéine 4.2. Ces protéines se trouvent impliquées dans des interactions verticales entre le squelette érythrocytaire et la bicouche phospholipidique de la membrane cellulaire. [1, 3]

Le mode de transmission de la maladie est le plus souvent autosomique dominant, à pénétrance variable. Dans 20 à 25 % des cas, la maladie est non dominante. Enfin, il existe des mutations de novo. La sphérocytose héréditaire peut se voir dans toutes les ethnies quoiqu'avec des fréquences différentes [3]

II. Aspects épidémiologique

II-1. Incidence [2, 20, 31, 32]

La sphérocytose héréditaire est la plus fréquente des anomalies de la membrane érythrocytaire. Elle peut se rencontrer dans toutes les ethnies, mais elle est plus fréquente en Europe du Nord, avec une incidence estimée à 1 cas pour 5000. Les formes légères de la maladie n'étant pas toujours reconnues, la prévalence réelle est peut-être plus élevée. Cependant elle est moins fréquente au Japon et Corée, rare en Brésil et en Turquie et elle est très rare chez les noirs

La prévalence de la SH au Maroc reste à déterminer

II-2. Répartition selon l'âge et le sexe

La sphérocytose héréditaire touche indifféremment les deux sexes, le sexe ratio est de 1, la maladie peut se révéler à tout âge. Elle est rarement de découverte néonatale par un ictère précoce et prolongé sans incompatibilité fœto-maternelle. La découverte se fait le plus souvent dans l'enfance, lors d'un épisode infectieux mineur, devant la triade de l'anémie hémolytique chronique ; anémie-ictère-splénomégalie, inégalement associés. Parfois la révélation se fait chez l'adulte par une complication ; crise aiguë de déglobulisation. Ailleurs, la découverte est fortuite par un hémogramme systématique ou une enquête familiale (formes frustes) [1, 2, 3]

III-Physiopathologie

III-1Perte de la surface membranaire

Au cours de sa vie dans la circulation, le globule rouge accomplit, pendant 120 jours, la tâche indispensable de livraison de l'oxygène au plus loin des tissus. Pour accomplir cette mission, il doit traverser des obstacles, en particulier des micro-capillaires ou des pores de sinus vasculaires qui lui imposent de passer par des détroits et des labyrinthes dont le diamètre est très inférieur au sien : le diamètre du globule rouge est de 7 microns mais il peut traverser des pores de 1, voire 0,5 micron. Cette adaptation à la microcirculation, essentielle pour assurer la survie cellulaire, n'est possible pour le globule rouge que grâce à des propriétés physiques très particulières : déformabilité et élasticité, qui lui permettent de se déformer lors de la traversée des obstacles et de retrouver, dès que s'arrêtent les contraintes, sa forme de discocyte biconcave. [3, 20]

Le globule rouge est un sac dont le contenu, l'Hb, est fluide. Le sac lui-même a un rapport surface/volume très important qui permet une déformabilité optimale (un ballon mal gonflé se déforme mieux qu'un ballon bien gonflé), et une membrane déformable et élastique. Toute atteinte de ce système : augmentation de la concentration en Hb, diminution du rapport surface/volume par perte de surface, rigidité membranaire, se solde par une diminution de la déformabilité des érythrocytes et leur destruction prématurée au sein des lieux de ralentissement et de contraintes physiques, principalement la rate. [3, 20]

III-2 Sphérocytose héréditaire et anomalies des protéines membranaires [1,3]

La SH est secondaire à un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines protéines de membrane, en l'occurrence : ankyrine, bande 3, spectrine, protéine 4.2 [14]. Quelle que soit la protéine responsable, son déficit aboutit à une déstabilisation de la bicouche lipidique, avec comme conséquence une perte de matériel membranaire sous forme de microvésicules (**Fig. 6**). Il en résulte une diminution de la surface du GR et une déshydratation cellulaire, signes constamment retrouvés dans la SH, avec comme corollaire une diminution du rapport surface/volume (S/V) et donc une sphérisation des cellules, une diminution de leur résistance osmotique et une diminution de leur déformabilité. Le mode de transmission est dominant dans 75 % des cas. Cinq gènes au moins sont susceptibles de porter des mutations responsables de SH (**Tableau I**). Il s'agit, par ordre de fréquence décroissante, des gènes ANK11 codant pour l'ankyrine 1, SLC4A1 codant pour la bande 3, transporteur d'anions, SPTB codant pour la chaîne β de la spectrine, EPB42 codant pour la protéine 4.2, et SPTA1 codant pour la chaîne α de la spectrine [14]. La présence de l'allèle α ^{LEPRA} (low expression Prague), allèle faible du gène SPTA1 peut être responsable de SH sévère dès l'instant où l'allèle du gène SPTA1 en transe est lui-même affaibli, voire annulé, par une mutation particulière [33]. Les mutations de novo concernent essentiellement les gènes ANK1 [34] et SPTB.

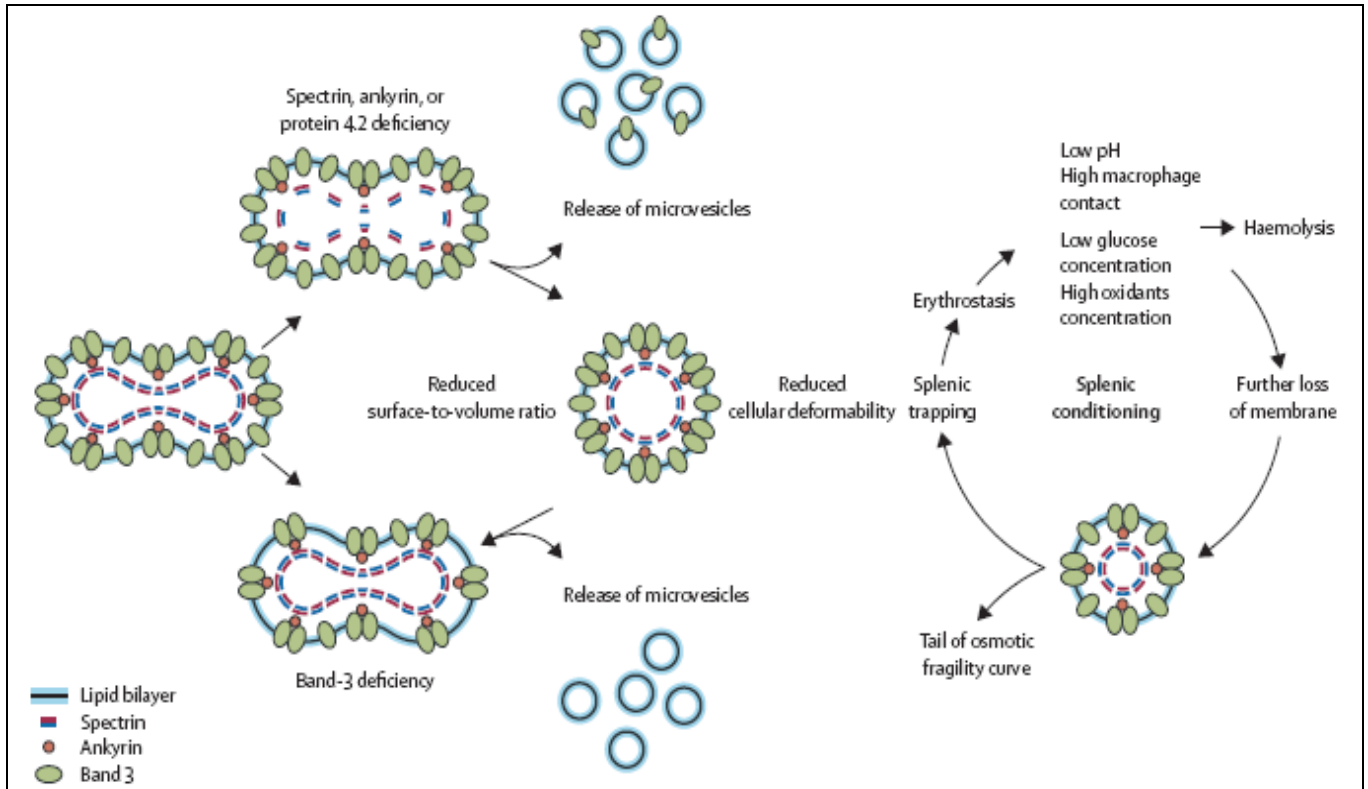


Figure 6: Pathophysiological effects of hereditary spherocytosis [20]

Les données de l'électrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire, confrontées aux données cliniques, biologiques et génétiques, permettent, dans 60 % des cas environ, de soupçonner le gène responsable. Mais, l'identification précise de la mutation, sauf cas exceptionnels, n'a pas d'intérêt clinique.

Tableau I: Les principaux gènes impliqués dans la sphérocytose héréditaire [9, 12, 35]

Protéines	Gènes et leur localisation chromosomique
Alpha spectrine	SPTA1 ; 1q22-q23
bêta spectrine	SPTB ; 14q23-q24.2
Ankyrine	ANK1 ; 8p11.2
Bande3	EPB3 ; 17q12-q21
Protéines 4.2	ELP42 ; 15q15-q21
b-Adducine	ADD2 ; 2p13.3

Presque tous les gènes mentionnés appartiennent à des familles de gènes. Dans un type cellulaire et à des étapes données de sa différenciation, les gènes d'une famille s'expriment selon un éventail spécifique, l'expression de l'un d'entre eux étant souvent dominante. [9, 25]

Un gène particulier, de plus, s'exprime selon des isoformes variables d'un type cellulaire à un autre, ainsi qu'aux différents stades de différenciation traversés. La diversification des produits d'un gène s'appuie, pour ce fait, sur les ressources de la transcription, de l'épissage, de la traduction et/ou des remaniements post-traductionnels alternatifs. Ainsi, en accord avec les exigences fonctionnelles de la cellule, à tel ou tel moment de son existence, un gène peut donner naissance à une variété inouïe d'isoformes polypeptidiques.

III-2-1-Mutations du gène SPTB [9,25, 26, 35, 37]

Vingt pour cent des cas de sphérocytose héréditaire sont dus à des mutations situées sur le gène SPTB, codant la chaîne β de la spectrine. Elles produisent des tableaux cliniques patents. Leur mode de transmission est dominant, et fréquentes sont les mutations de novo. Les mutations représentent souvent des mutations nulles, supprimant la synthèse du lot haploïde de la chaîne β correspondante. À l'électrophorèse des protéines membranaires, elles se manifestent par un déficit isolé en spectrine (difficile à discerner), la diminution de la chaîne β entraînant une diminution équivalente de la chaîne β , compte tenu de la stœchiométrie 1/1 qui lie ces deux chaînes au sein du tétramère.

III-2-2-Mutations du gène SPTA1 [9,25, 26, 35, 37]

Les cas de sphérocytose héréditaire due à des mutations du gène SPTA1, codant la chaîne α de la spectrine, sont absolument exceptionnels. La raison en est aisément compréhensible si l'on sait que les chaînes α sont synthétisées en un énorme excès (dix fois environ). Pour causer une sphérocytose héréditaire avec des mutations du gène SPTA1, il faut que les deux locus soient occupés par des allèles d'expression très basse, voire nulle. Cette éventualité, donnant lieu à une hémolyse sévère, a été observée à l'occasion de l'association, en trans l'un de l'autre, d'un allèle nul et d'un allèle faiblement exprimé, l'allèle α^{LEPRA} , donnant lieu à une hémolyse sévère. L'allèle α^{LEPRA} , au demeurant sporadique, exprime environ 16 % de la capacité d'un allèle SPTA1 normal.

III-2-3-Mutations du gène ANK 1 [35, 38]

Les mutations du gène ANK1, codant l'ankyrine 1, sont responsables d'une forme cliniquement manifeste de sphérocytose héréditaire. Elles en sont aussi la cause la plus fréquente (environ 60 % des cas). Le mode de transmission est dominant. Le gène ANK1 se prête à de fréquentes mutations de novo (sans que l'on comprenne le mécanisme mis en œuvre à l'échelle moléculaire).

Vingt pour cent des cas de sphérocytose liés à un défaut de l'ankyrine résultent de telles mutations. À la première génération, elles miment un mode de transmission récessif. Lors des générations suivantes, elles se conforment au mode de transmission dominant mentionné. L'accumulation des nouvelles mutations, au fil du temps, est néanmoins contrecarrée par un mécanisme (incompris), de sorte que l'incidence de la sphérocytose héréditaire liée à des mutations du gène ANK1 n'augmente pas.

En règle générale, les mutations du gène ANK1 abolissent la synthèse du lot haploïde correspondant de l'ankyrine (survenue d'une mutation non-sens, d'un décalage de la phase de lecture ou d'une anomalie de l'épissage, entre autres). Les manifestations cliniques sont cantonnées à l'hématie, car l'allèle restant est capable de compenser l'allèle nul dans d'autres types cellulaires exprimant l'ankyrine 1. L'électrophorèse des protéines membranaires montre un déficit combiné en ankyrine (tendant à être masqué par l'élévation des réticulocytes qui sont naturellement plus riches en ankyrine), en spectrine et en protéine 4.2. Le déficit de ces dernières protéines est secondaire, et témoigne de leur liaison à l'ankyrine.

Il manque, semble-t-il, un volet au chapitre des mutations du gène ANK1. Il doit en effet exister des formes dont le mode de transmission est authentiquement

récessif. À l'état homozygote, les mutations donneraient lieu au même phénotype érythrocytaire que les mutations dominantes à l'état hétérozygote. Dans les tissus non hématopoïétiques, cependant, l'anomalie des deux allèles ANK1 ne laisserait plus aucune possibilité de compensation. Aux signes hématologiques s'ajouteraient des signes non hématologiques.

III-2-4-Mutations du gène EPB3 : déficit en bande 3

✚ État hétérozygote [9,35, 39]

La présentation clinique est sensiblement moins prononcée que dans la forme précédente. Sur le frottis, on voit presque toujours, à côté de sphérocytes typiques, des sphérocytes en « champignon », à raison de 1 % environ. Ils sont quasi pathognomoniques de cette variété de sphérocytose héréditaire. 20% environ des cas de sphérocytose héréditaire sont associés à un déficit partiellement compensé de la bande 3.

Le mode de transmission est invariablement dominant. Aucune mutation de novo (néanmoins possible, théoriquement) n'a été décrite à ce jour. À titre d'exemple, le tableau II dresse la liste des mutations du gène EPB3 (**Tableau II**), codant la bande 3 et entraînant un déficit en cette bande. Certaines abolissent la synthèse de la protéine par apparition d'un codon non-sens (*bande 3 Lyon-Osnabrück 1*), d'un décalage du cadre de lecture (*bande 3 Foggia*), ou d'une anomalie de l'épissage (*bande 3 Pribam*), à quelque endroit de la séquence polypeptidique que survienne l'altération. D'autres sont des mutations faux sens, principalement dans le domaine membranaire de la bande 3.

Le simple changement d'un acide aminé suffit à interdire l'insertion du domaine membranaire, pour cause une déstabilisation remarquable. La lésion moléculaire est parfois plus étendue qu'une mutation faux-sens, ponctuelle : délétion (*bande 3 Prague*) ou addition (*bande 3 Milano, bande 3 Vesuvio*) de plusieurs acides aminés. Les déficits en bande 3 sont bien visibles lors de l'électrophorèse des protéines membranaires. Ils vont de pair avec une diminution secondaire de la protéine 4.2, liée à la bande 3.

À l'état hétérozygote, le déficit en bande 3 érythrocytaire ne s'accompagne d'aucun signe non hématologique. Le gène EPB3, néanmoins, s'exprime aussi dans les cellules intercalaires du tubule rénal distal. Si le domaine cytoplasmique, de par ses fonctions d'attache à d'autres protéines, est hypertrophié dans l'hématie (acides aminés 1 à 403), dans les cellules intercalaires, son rôle de liaison est allégé. Le domaine cytoplasmique de l'isoforme locale de l'échangeur des anions y est tronqué, car la transcription débute au niveau de l'exon 4 (méthionine 66), grâce à un promoteur spécifique situé dans l'intron 3. Certaines mutations, très précisément localisées, causent, à l'état hétérozygote simple (transmission dominante) une acidose rénale tubulaire distale, sans créer, pour autant, de sphérocytose héréditaire. Ce fait souligne l'extrême spécialisation fonctionnelle de chaque position au sein de la chaîne polypeptidique. À noter enfin que la bande 3 est le support de nombreux groupes sanguins de fréquence faible.

État hétérozygote composite [9,35, 39]

Les cas associés à un déficit en bande 3 ont parfois, chez certains membres d'une famille, une présentation clinique plus prononcée. C'est qu'en trans de

l'allèle EPB3 défectueux principal se situe un allèle faible accessoire, non exprimé à l'état hétérozygote simple. Du gène EPB3, certains allèles faibles ont été élucidés (**Tableau II**).

+ État homozygote [9,35, 39]

Pendant longtemps, ils ont été pensés que l'état homozygote ne saurait être viable, eu égard au rôle mécanique majeur que joue la bande 3. Des souches animales naturelles, ou obtenues par invalidation ciblée du gène murin correspondant au gène EPB3, ont montré qu'il n'en était rien. Chez l'homme enfin, deux cas homozygotes ont été rapportés, l'un concernant l'allèle EPB3 *Coimbra*, l'autre l'allèle EPB3 *Neapolis* (**Tableau II**).

L'homozygotie provoque un hydrops fœtal, une sphérocytose gravissime et, le cas échéant, une acidose rénale tubulaire distale. Si la maladie causée par l'allèle EPB3 *Neapolis* est dépourvue d'acidose, c'est parce que la mutation siège en amont de l'intron 3, et ne perturbe donc pas la synthèse de l'isoforme rénale de l'échangeur des anions.

Des traitements lourds (réanimation postnatale, transfusions massives), éventuellement complétés par un apport de bicarbonates (acidose rénale tubulaire distale), permettent au nouveau-né de survivre. L'avenir est cependant hypothéqué par une rapide surcharge martiale et la nécessité d'une splénectomie précoce (partielle). Une greffe de moelle sera logiquement proposée. Le recul manque à propos de ces cas pour tirer des conclusions fermes, notamment en ce qui concerne l'indication d'un diagnostic anténatal.

Tableau II : Mutations de la bande 3 associées à une sphérocytose héréditaire. [9]

Variant	Type	Domaine
Montefiore	Faux-sens	Cyto
Foggia	Délétion	Cyto
Kagoshima	Délétion	Cyto
Hodonin	Non-sens	Cyto
Napoli I	Insertion	Cyto
Fukayama I	Délétion	Cyto
Lyon-Osnabrück I	Non-sens	Cyto
Worcester	Insertion	Cyto
Fukayama II	Insertion	Cyto
Campinas	Épissage	Cyto
Bohain	Délétion	Cyto
Princeton	Insertion	Cyto
Boston	Faux-sens	Cyto
Tuscaloosa	Faux-sens	Cyto
Noirterre	Non-sens	Cyto
Bruggen	Délétion	TM
Benesov	Faux-sens	TM
Bicêtre II	Délétion	TM
Pribram	Épissage	TM
Coimbra	Faux-sens	TM
Bicêtre I	Faux-sens	TM
Evry	Délétion	TM
Milano	Duplication	TM
Dresden	Faux-sens	TM
Smichov	Délétion	TM
Trutnov	Non-sens	TM
Hobart	Délétion	TM

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

Osnabrück II	Délétion	TM
Most	Faux-sens	TM
Okinawa	Faux-sens	TM
Prague II	Faux-sens	TM
Kumamoto	Faux-sens	TM
Kralove	Faux-sens	TM
Chur	Faux-sens	TM
Napoli II	Faux-sens	TM
Jablonec	Faux-sens	TM
Neapolis		Cyto
Nara	Faux-sens	TM
Prague	Insertion	TM
Birmingham	Faux-sens	TM
Philadelphia	Faux-sens	TM
Prague III	Faux-sens	TM
Vesuvio	Délétion	TM

Cyto : domaine cytoplasmique ;

TM : domaine membranaire de la bande 3.

III-2-5-Mutations du gène ELP4.2 [35]

Les cas de sphérocytose héréditaire dus à des mutations du gène ELB42, codant la protéine 4.2, sont rares. Ils se manifestent, de façon assez homogène, par une anémie hémolytique compensée, d'ailleurs moins sensible à la splénectomie que les autres variétés de sphérocytose héréditaire, et par une absence totale de protéine 4.2 sans diminution détectable de la bande 3. Son mode de transmission est récessif. Un allèle du gène ELB42, l'allèle 4.2 *Nippon* est sporadique au Japon, son incidence restant cependant peu élevée

III-2-6-Mutations du gène β -adducine [35]

Les globules rouges β -adducine nulles sont osmotiquement fragiles, sphérocytiques et déshydratés. L'absence de la β -adducine dans les GR entraîne l'abaissement de l'incorporation de l' α -adducine (30% de la normale).

III-3 Conséquences des anomalies membranaires: anomalies fonctionnelles de la membrane

III-3-1.Altération des propriétés physiques fondamentales de la membrane érythrocytaire

- Sphérocytose [1,3]

Traduit l'apparition de globule rouges sphériques de petit diamètre et d'épaisseur inhabituelle. Cette sphérocytose n'est pas spécifique de la sphérocytose héréditaire, elle traduit une diminution du rapport surface / volume. Son origine est mal connue et semble être liée à plusieurs phénomènes, la fragmentation des lipides de la membrane en est la principale

- Diminution de la souplesse et de la déformabilité [1, 3,40]

Il s'en suit une rigidité accrue de l'hématie qui ne peut plus traverser la microcirculation (au niveau de la rate) où les conditions métaboliques et de pH défavorables potentialisent la perte de surface membranaire et l'accumulation des déchets métaboliques à l'intérieur des globules rouge affectés. Ainsi les sphérocytes sont soit détruites par les macrophages soit relancée dans la circulation avec une durée de vie écourtée.

Les méthodes d'études de la déformabilité membranaire globale (filtrabilité-viscosité) et individuelle (micropipette de rand) ont montré que le sphérocyte est plus rigide que l'hématie normale. Après incubation in vitro sans glucose, les sphérocytes accumulent plus de calcium que les hématies normales et la réversibilité n'est obtenue qu'avec des quantités d'ATP plus importantes qu'avec les stromas normaux. Apparemment la membrane du sphérocyte accumule plus de calcium que celle du GR normal, cependant la teneur en calcium des sphérocytes n'est qu'inconstamment augmentée in vivo

III-3-2. Perturbation importante des échanges cationiques et ATP ase [41]

Les échanges des cations monovalents des hématies sont modérément perturbés lors de la sphérocytose héréditaire : la concentration totale en cations est souvent un peu diminuée ; la teneur en potassium est de façon constante inférieure à la normale aussi bien après qu'avant splénectomie ; les concentrations en sodium sont beaucoup moins constamment anormales et ne sont augmentées que dans un faible pourcentage des cas.

Les échanges transmembranaire des cations sont augmentés tant en ce qui concerne le sodium que le potassium ; l'activité de Mg^{2+} (Na^+ , K^+), ATP ase qui gouverne ces échanges, est fortement augmentée. Les altérations des flux cationiques vont de pair avec l'augmentation de turn-over des phospholipides ; cependant les activités ATP asiques et la composition lipidique de la membrane varient indépendamment les uns les autres.

A côté des ATPases Na^+ et K^+ dépendantes, l'accent a été mis plus récemment sur les anomalies possibles d'activités des Ca^{2+} ATP ase, c'est-à-dire les ATP ases membranaires dont l'activité est directement et obligatoirement influencée par le Ca^{2+} . Il existe plusieurs états de la Ca^{2+} ATP ase dont l'un à forte affinité, l'autre à faible affinité pour le Ca^{2+} . Selon certains auteurs, l'ATP ase activée par les faibles concentrations de Ca^{2+} serait absente dans la sphérocytose héréditaire, l'absence de cette activité qui serait plus ou moins liée à la spectrine reste cependant incertaine

L'hyperactivité de la pompe Na^+/K^+ contribuerait à une déshydratation des GR. En effet, elle expulse 3 ions Na^+ à l'extérieur du GR contre 2 ions K^+ transportés à l'intérieur afin de s'opposer au flux passif des cations. L'eau sort de la cellule provoquant ainsi une déshydratation. D'autre part le dérèglement du cotransport K^+/Cl^- provoqué par le pH acide est aussi mise en cause d'autant plus que le pH dans les cordons splénique est acide. Cette déshydratation est non négligeable, elle affecterait la déformabilité des GR

III-3-3. Perturbation du métabolisme énergétique [47]

Une anomalie de la glycolyse a été suspectée depuis 1954 lorsque Selwyn et Dacie eurent démontré la correction de l'autohémolyse à l'étuve par le glucose. Aucun déficit enzymatique n'a été identifié. Le seul fait certain est la chute rapide et excessive de l'ATP lors de l'incubation des sphérocytes avec ou sans glucose, chut témoignant d'une utilisation excessive de l'ATP est entraîné par l'augmentation d'activité de la pompe à sodium : en effet le blocage de celle-ci par l'ouabaïne corrige, au moins partiellement, l'anomalie.

L'augmentation des besoins en ATP entraîne une élévation de l'utilisation du glucose par la voie de la glycolyse ; ainsi s'explique l'action favorable du glucose au cours de l'épreuve d'hémolyse in vitro

III-4. Rôle de la rate dans la physiopathologie de la sphérocytose héréditaire

La durée de vie des sphérocytes marqués, transfusés à un sujet normal non splénectomisé, est constamment diminuée alors qu'elle est presque normale chez un receveur splénectomisé et que celle des GR normaux chez un sujet atteint de SH est normale. Ces observations démontrent une anomalie intrinsèque des GR dans la SH aboutissant à la destruction des GR mais seulement en présence d'un facteur extrinsèque qui est une rate intacte. C'est l'organe le plus sensible pour détecter et détruire les hématies altérées. Elle joue un rôle capital dans la destruction préférentielle des sphérocytes. La captation et l'hémolyse sont dues aux propriétés des sphérocytes et aux conditions mécaniques et métaboliques locales.

III-4-1. Séquestration [42]

Les sphérocytes sont sélectivement séquestrés au niveau de la rate. Cette séquestration est due à l'anatomie spécifique de la vascularisation de la rate. Le sang artériel passe directement dans les cordons spléniques (cordons de Billroth) et percole lentement à travers ce réseau avant de rejoindre les sinus veineux.

L'examen des rates extraites de patients atteints de SH montre une congestion des cordons spléniques alors que les sinus veineux sont relativement vides, à

l'aide du microscope électronique, peu de sphérocytes peuvent être traversant les sinus.

III-4-2. Fragmentation [47]

La fragmentation exercée par la rate est le fait :

- * D'un stress mécanique qui fragilise encore plus sphérocytes.
- * D'un stress métabolique qui finit par altérer le métabolisme énergétique de ces sphérocytes ; l'élévation de l'hématocrite contribue à créer des conditions d'hypoxie locale qui accentue la rigidité cellulaire. En outre, la concentration en glucose est basse du fait de la consommation par les cellules réticulo-endothéliales, le pH local diminue notamment par la production d'acide lactique de sorte que se trouvent réalisées dans la rate ses conditions métaboliques voisines de celle d'une incubation in vitro à haut hématocrite, sans glucose donc favorable à la destruction rapide des sphérocytes. Le changement de pH activerait le cotransport K^+/Cl^- , entraînant une déshydratation cellulaire et décroissement de la déformabilité.
- * Et enfin le rôle du système réticulo-endothélial qui est capable de prélever des fragments entiers de la membrane avec ou sans Hb sous-jacente

Tenant compte que la durée de transit des sphérocytes dans la rate est courte en comparaison avec celle lors d'un compromis métabolique sévère, la déplétion métabolique n'est pas importante et le contenu des sphérocytes en ATP, la rate,

est normal. De ce fait l'endommagement des GR par les conditions spléniques est cumulatif résulte de passages répétés à travers cet organe

IV-Circonstances de diagnostic

La majorité des cas de sphérocytose héréditaire est connue dans l'enfance, surtout entre 5 et 10 ans mais du fait du grand polymorphisme clinique elle peut l'être à tout âge, depuis la période néonatale jusqu'au troisième âge

Les symptômes révélateurs sont dans plus de 80% des cas ceux d'une anémie hémolytique avec sa triade symptomatique: pâleur, subictère, splénomégalie, évoluant souvent sous la forme d'une poussée aigüe de déglobulisation. D'autres cas, souvent peut apparents cliniquement, sont décelés lors de l'étude des membres de la famille d'une complication ; lithiase biliaire, ulcère de jambe, crise érythroblastopénique et quelque fois suite à la découverte d'une splénomégalie cliniquement isolée lors d'un examen complet motivé par toute autre symptomatologie. [3,1 20, 43]

IV-1- Au cours de la période néonatale et les premiers mois de la vie [1,43]

Malgré que la SH soit un fréquent désordre de la membrane des globules rouges, son expression à la naissance et la petite enfance a reçu peu d'attention. L'importance de la destruction de GR et la capacité compensatrice de l'érythropoïèse sont les deux processus déterminants de la sévérité clinique de l'anémie hémolytique chronique; or, à la naissance et durant les premiers mois de vie il y a un déséquilibre entre les deux processus; la circulation splénique est nettement développée après la naissance aboutissant à la destruction des GR

anormales circulants tel les sphérocytes. Par conséquent, l'hémolyse qui était fruste ou modérée chez le fœtus atteint de SH (par opposition aux formes très sévères, augmente dramatiquement après la naissance. D'autre part, l'érythropoïèse, très augmentée durant la vie fœtale entraîne une hypoplasie postnatale. Le mécanisme physiologique majeur responsable de cet abaissement d'érythropoïèse est l'importante réduction de la sécrétion de l'érythropoïétine liée au passage de la sécrétion hépatique à la sécrétion rénale de l'érythropoïétine et à l'évaluation du taux d'oxygène résultante de la transition de la fœtale à la respiration pulmonaire. Aussi, les valeurs de l'Hb usuelles sont normales à la naissance mais décroissent brutalement durant les 20 jours suivants ce qui entraîne dans plusieurs cas à une anémie sévère et transitoire nécessitant des transfusions sanguines.

Le diagnostic de la SH est aisé lorsqu'elle survient dans les familles ou la tare est connue. Il est par contre souvent très difficile lorsque l'anémie néonatale est révélatrice; les critères biologiques et hématologiques de la SH sont absents, en particulier la sphérocytose et la diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. La splénomégalie elle-même n'est pas constante. Le diagnostic est souvent d'exclusion après qu'on a éliminé les incompatibilités fœto-maternelles et les enzymopathies. L'intensité de l'ictère et de l'hémolyse en quelque jour ou semaines après l'épisode aiguë néonatal, les signes d'hyperhémolyse peuvent disparaître totalement, dans quelques cas la destruction reste sévère nécessitant des transfusions sanguines répétées et amenant à pratiquer une splénectomie précoce.

Des formes atténuées d'anémie néonatale sont fréquemment reconnues rétrospectivement, l'interrogatoire des malades ou de leurs familles fournissant la notion d'un ictère néonatal précoce, anormalement prolongé mais derrière lequel l'anémie est passée inaperçue.

En somme, les manifestations pathologiques initiales au cours de la période néonatale sont :

-Le plus souvent un ictère plus ou moins intense et précoce qui peut mener à l'ictère nucléaire si une exsanguino-transfusion n'est pas pratiquée.

-La pâleur intense sans ictère peut révéler également l'érythropathie qui peut être présente avant même la 48^{ème} heure.

-La splénomégalie retrouvée parfois, est de volume variable.

-La SH à manifestations néonatales peut être extériorisée par une pathologie associée.

IV-2- Au cours des premiers mois de la vie [43]

C'est souvent une anémie, parfois sévère des transfusions sanguines qui révèle la maladie.

IV-3 Au cours de la deuxième enfance et l'adolescence [1, 44]

En règle générale, le diagnostic est souvent envisagé devant :

-Un subictère persistant,

-Une splénomégalie découverte à l'occasion d'un examen systémique,

-La triade symptomatique hautement évocatrice ; une anémie chronique plus ou moins importante associée à un subictère et une splénomégalie,

-Enfin une crise de déglobulisation.

IV-4- chez l'adulte : La symptomatologie révélatrice est très variable [20]

-Ictère, anémie, splénomégalie; associés ou non;

-Crise de déglobulisation;

-Ulcère de jambe, qui ne réagit à aucun traitement;

-Lithiase biliaire et ses manifestations cliniques.

V-Diagnostic cliniques

V-2 Ictère [1, 20, 39, 43,44]

Un ictère précoce dès le 2^{ème} jour de vie est présent chez la plupart des enfants Il paraît être la manifestation clinique la plus constante et la plus précoce. Il est rencontré dans 80 % des cas, et peut imposer une photothérapie, intensive voire une exsanguino-transfusion.

Cet ictère est peu intense, responsable d'une légère pigmentation de la peau, ou peut se résumer à un subictère conjonctival. Il subit des exacerbations de façon plus ou moins régulière, s'intensifie lors de crise de déglobulisation, d'infection intercurrente, de froid, d'émotion, d'exercice prolongé ou lors d'une grossesse.

Cet ictère mis à part l'ictère néonatal est rarement constaté chez le jeune enfant mais décelé au cours de la deuxième enfance. Il ne s'accompagne jamais de

prurit, de bradycardie ou de xanthomes même lorsqu'il est intense. Il n'ya jamais de décoloration des selles, ni de pigmentation ictérique des urines sauf lors d'accentuation des périodes ictérique ou les urines sont fortement colorées du fait de la présence d'urobiline.

V-2-Syndrome anémique

- **Pâleur [45]**

Cliniquement, une anémie est caractérisée par, en premier lieu, une pâleur des muqueuses des angles et de la paume de la main. Elle est peu intense et rarement retrouvée pour la plupart des auteurs qui pensent que les patients sont plus ictériques qu'anémiques

- **Signes cliniques généraux [45,46]**

Les signes cliniques observés, en dehors de la pâleur des muqueuses, sont nombreux et variés. Certains d'entre eux sont directement liés au processus pathogénique de l'anémie. D'autres sont la conséquence directe de l'anémie et peuvent être d'intensité variable en fonction de l'évolution aiguë ou chronique de la maladie. Le tableau clinique dépend des mécanismes compensateurs mis en place par l'organisme. Pour lutter contre l'hypoxie tissulaire, la fréquence cardiaque et respiratoire augmente afin d'augmenter la perfusion des zones périphériques et de compenser la faible quantité d'oxygène apportée à chaque pulsation. Le myocarde supporte bien cette suractivité pendant une période relativement longue, et la pression artérielle n'augmente pas du fait de la baisse de viscosité sanguine et de la vasodilatation périphérique possible. Cliniquement, la fréquence cardiaque, le choc précordial et le pouls peuvent

augmenter, tandis que la baisse de viscosité peut se traduire par un souffle dit anémique. Cependant, après une évolution prolongée cardiomégalie, congestion pulmonaire, ascites et œdèmes peuvent survenir et traduire une insuffisance cardiaque.

L'hypoxie consécutive à l'anémie peut également induire une fatigabilité, des syncopes et des intolérances à l'effort, des céphalées, des migraines, des vertiges, des bourdonnements d'oreille. D'autres symptômes peuvent parfois être imputable à l'anémie, tels l'anorexie, l'arrêt des règles, des métrorragies et la modification de l'aspect des phanères à savoir ; ongles plats et striés ou koilonychie. Cheveux et cassants et l'aspect de la langue ; dépapillé sur les bords ou glossite. Ces signes peuvent se voir même dans les formes bien tolérées.

Chez le chat, les symptômes cliniques sont souvent tardifs lors d'anémie chronique et n'inquiètent le propriétaire que lorsque celle-ci est sévère. En effet, le chat a la particularité d'adapter son activité physique en augmentant la durée de repos et de sommeil sans autre manifestation clinique perceptible.

V-3-Splénomégalie [31]

La splénomégalie est absente à la naissance. Elle apparaît entre 1 et 45 semaines de vie, en moyenne vers la 5^e semaine de vie. Cette splénomégalie est généralement de volume modéré ne dépassent pas 2 à 3 cm le rebord costal, elle peut être volumineuse sans toutes fois atteindre les volumes rencontrés dans la thalassémie homozygotes ou la leucémie myéloïde chronique.

Selon Bertil E [47] il y a aucune corrélation entre la taille de la rate et la sévérité de la maladie. Cette rate est de consistance ferme à surface lisse, mobile à la respiration, indolore et n'entraîne habituellement aucun trouble fonctionnel, plus rarement elle se manifeste par une pesanteur de l'hypochondre gauche ou par un accès de splénalgie. La taille de la splénomégalie peut varier d'une période à l'autre chez un même malade en particuliers au cours d'une crise de déglobulisation.

V- 4-Manifestations diverses

Certaines malformations peuvent être associées à savoir :

-une tubulopathie proximale avec défaut d'acidification est la seule pathologie associée de façon certaine à la SH ; elle survient dans les exceptionnels déficits homozygotes en bande 3 [1].

-Des malformations cranio-faciales telles qu'une brachycéphalie, une microphthalmie, une malformation de la cloison nasale, bec de lièvre, difformités auriculaire, anomalies dentaires [48]

-Les crises de gouttes sont relativement fréquentes et peuvent être déclenchées par la splénectomie [49]. Des adénopathies ont été rapportées mais semblent exceptionnelles ; la survenue d'épistaxis répétée chez les enfants a été également signalée

VI-Diagnostic biologique

Le diagnostic de la SH est en général aisé lorsqu'il existe des antécédents familiaux, des signes cliniques évidents (pâleur, ictère, splénomégalie) et des

examens biologiques simples sans ambiguïté révélant une anémie régénérative avec signes d'hémolyse, élévation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), présence de sphérocytes sur le frottis sanguin et diminution de la résistance osmotique. Le diagnostic peut être plus difficile en l'absence d'histoire familiale (25 % des cas), lorsque la résistance osmotique est normale (33 % des cas), ou encore, quand une anémie sévère par érythroblastopénie aigüe liée à une infection par l'érythrovirus B19 révèle la maladie, ou lorsqu'une carence empêche la régénération. [1, 39]

Le diagnostic de SH peut être fait à tout âge y compris en période néonatale dès le jour de la naissance sur le sang du cordon à condition de comparer les résultats à des valeurs normales de nouveau-nés sains [1, 39]

VI-1. Examens de première intention : (Tableau III)

VI-1-1 hémogramme et marqueurs d'hémolyses

Le plus précieux en ce qui concerne la sphérocytose est l'existence d'un pourcentage anormalement élevé de cellules déshydratées, hyperdenses dont la charge corpusculaire en Hb moyenne est supérieure à 41 g/dl. Ce signe, donné par certains automates, constitue un bon critère de dépistage des malades. Il s'associe à la constatation sur l'histogramme des concentrations d'un débord vers la zone des cellules denses. La CCMH est élevée, supérieure à 35 g/dl. Le volume globulaire moyenne (VGM) est souvent dans les fourchettes normales, parfois nettement diminué [3, 20, 39, 44, 50]

Ces signes doivent faire examiner le frottis sanguin : les sphérocytes sont des globules rouges denses, arrondis, de petite taille. Ils ont perdu le halo clair central. Leur pourcentage est très variable d'un malade à l'autre. [3, 51]

L'analyse de la numération révèle habituellement une augmentation de la réticulocytose avec ou sans anémie (hémolyse compensée). La réticulocytose est effondrée et l'anémie peut être très profonde si une érythroblastopénie virale est révélatrice de la maladie. Sur le frottis sanguin, la présence de sphérocytes est habituelle, mais il n'est pas rare que ceux-ci soient peu nombreux, voire absents. L'analyse du frottis révèle fréquemment une polychromatophilie, liée à la présence de nombreux globules rouges jeunes. [1, 20, 39, 44]

Dans certains cas, en particulier dans les déficits en β -spectrine, ou après splénectomie, les sphérocytes sont associés à des acanthocytes ou à des sphéroacanthocytes. Lorsque l'anomalie est un déficit en protéine bande 3, certaines hématies peuvent présenter un bourgeonnement, avec étranglement, à un pôle de la cellule évoquant un aspect en « champignon » spécifique de cette variété de sphérocytes héréditaire (**Fig.7**) [3]

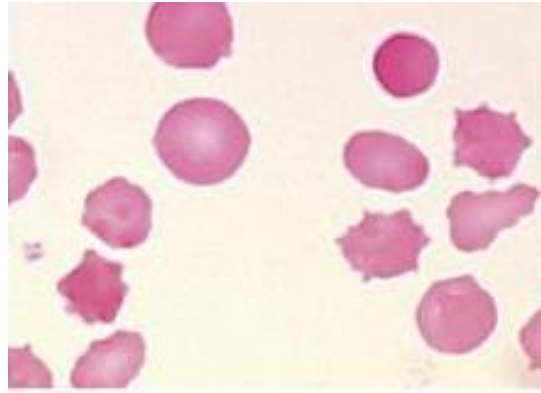


Figure 7 : Sphérocytose héréditaire (déficit en bêta-spectrine) : présence de sphérocytes et acanthocytes [3]

L'étude des indices érythrocytaires fournis par certains automates actuels donne une première approche diagnostique qui peut se résumer ainsi [1, 20,44]:

- Un excès de cellules hyperdenses, reflet de la déshydratation cellulaire (valeur normale < 4 %) constitue un 1^{er} test rapide de dépistage. En l'absence de cellules hyperdenses, un diagnostic de SH est peu probable. Cet excès n'est, cependant, pas spécifique et se rencontre dans de nombreuses pathologies hématologiques. Le pourcentage de cellules hyperdenses n'est pas corrélé à l'expression clinique de la maladie ;

- La diminution du volume réticulocytaire (VCMr), en dessous de 100 fl. (valeur normale chez l'adulte : $111,17 \pm 6,37$ fl.), est de grand apport diagnostique. À l'inverse, un VCMr élevé (> 115 fl.) est un argument contre le diagnostic de SH ; (Tableau III) [1, 39,44, 50]

-la microcytose n'a pas de valeur diagnostique, mais le pourcentage de microcytes est corrélé avec un score de gravité. Enfin, le bilan biochimique doit rechercher des signes d'hémolyse, avec augmentation de la bilirubine à prédominance libre associée à un effondrement de l'haptoglobine. (**Tableau III**)

VI-1.2 Morphologie érythrocytaire [51]

La sphérocytose est l'élément de définition morphologique de la maladie. Le sphérocyte apparaît sur le frottis comme une hématie petite et dense du fait de sa forme sphérique. Le diamètre corpusculaire en est diminué entre 6 et 7 microns, l'épaisseur en est augmentée, pouvant atteindre 3.5 à 4 microns. En effet, la forme sphéroïde d'une hématie est celle qui répond au plus grand volume pour une surface aussi faible que possible. Le sphérocyte de la SH est une hématie dont la surface membranaire est réduite pour un volume sensiblement conservé ; l'intensité de la chromie et l'augmentation de la CCMH y trouvent leur explication. Le degré de sphérocytose est fonction de l'âge cellulaire .les réticulocytes et les jeunes GR sont morphologiquement normaux. (**Fig.8**)

Le pourcentage des sphérocytes est variable à la fois d'un individu à l'autre et chez un même patient d'une période à l'autre .Dans la majorité des cas, il est peu important de l'ordre de 5 à 10 % des hématies. Il est parfois plus élevé jusqu'à 30 à 40 % des hématies avec un parallélisme assez étroit entre le degré de sphérocytose et l'intensité de l'hyperhémolyse. Il n'est pas exceptionnel de ne pas trouver de sphérocytose chez des sujets pourtant porteurs obligatoires de la tare, par exemple chez les deux parents d'un enfant malade, ce qui correspond

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

aux formes inapparentes ou récessives de la maladie dont le diagnostic est difficile. Dans tous les cas, l'anomalie bien que très évocatrice n'est pas pathognomonique de la sphérocytose héréditaire, elle peut se rencontrer dans des agressions très diverses endogènes. Cependant, différemment de la sphérocytose associée aux maladies hémolytiques immunes et les affections fébriles, les sphérocytose de la SH sont homogènes de taille et de densité.

D'autres anomalies peuvent être associées tels qu'une poikilocytose (dans les formes sévères), corps de Jolly et anneaux de Cabot, variables degrés de polychromatophilie et d'anisocytose sont observés

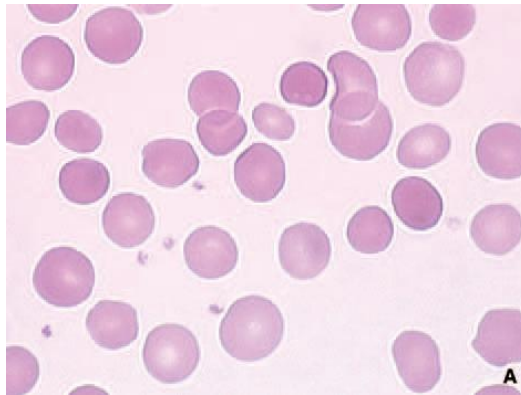


Figure.8 : Sphérocytes sur un frottis sanguin [51] :

Les sphérocytes apparaissent sur frottis de taille plus petite que des globules rouges normaux, leur coloration est plus foncée et ils ne présentent pas de halo clair central.

Tableau III : Critères diagnostiques simples permettant d'évoquer le diagnostic de SH. [1]

CRITERES DIAGNOSTIQUES SIMPLES PERMETTANT D'EVOQUER LE DIAGNOSTIC DE SH.	
Paramètres cliniques	Pâleur, splénomégalie, ictère inconstants
Paramètres biologiques et indices érythrocytaires.	Hb "CCMH, " % cellules hyperdenses," réticulocytes, VCMr
Frottis sanguin.	Sphérocytes (peuvent être absents)
Signes d'hémolyse.	Bilirubine libre, haptoglobine, réticulocytes
Test de Coombs érythrocytaire.	Négatif

Hb : Hémoglobine,

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine,

VCMr : Volume réticulocytaire.

VI-2. Examens spécifiques (Tableau IV) [1, 20,39, 44]

VI-2.1 Tests d'hémolyse mettant en évidence la diminution du rapport surface/volume des globules rouges

Ces tests sont peu coûteux et réalisables par tous les laboratoires. Ils doivent être réalisés sur des GR les plus frais possibles, gardés à +4°C si l'examen doit être différé de quelques heures. On testera, en parallèle, les GR d'un témoin prélevé dans les mêmes conditions (**Tableau IV**). On y retrouve les tests suivants :

VI-2.1.1 La résistance osmotique : [1, 3,20, 39,44, 52]

Longtemps ce test a été le test de référence pour le diagnostic de la SH, bien que sa spécificité et sensibilité soit faible. Elle consiste à mettre des globules rouges en milieu hypotonique. IL se produit alors une entrée d'eau intracellulaire. Cette hydratation va étirer la membrane au maximum de ses capacités et, s'agissant de sphérocytes dont les rapports surface/volume sont diminués, il y aura une hémolyse initiale pour des concentrations osmolaires plus élevées que pour le témoin (**Fig. 9**).

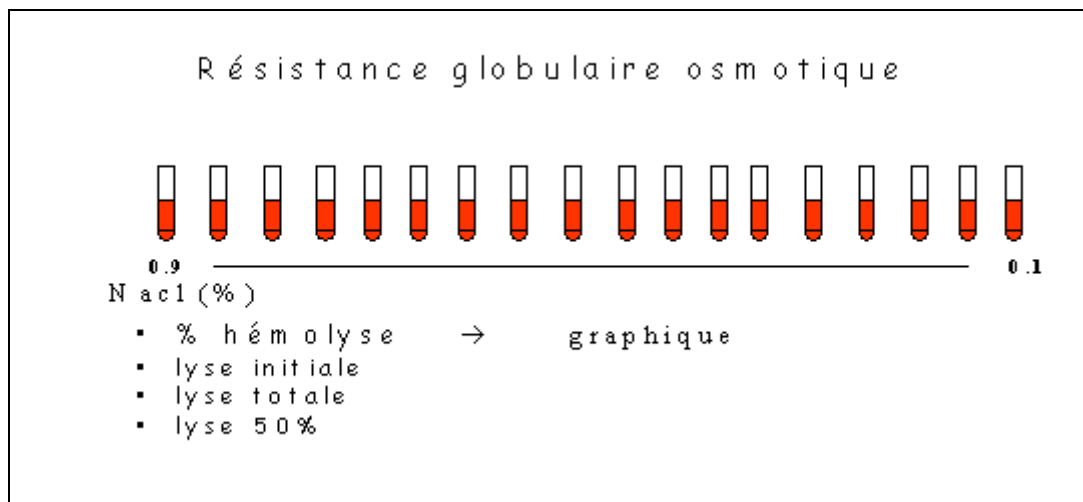


Figure. 9 : Test de résistance globulaire osmotique [3]

Une fragilité osmotique normale ne permet cependant pas d'éliminer une sphérocytose héréditaire : 34 % des patients non splénectomisés n'ont pas de fragilité osmotique augmentée. Le test peut être sensibilisé en le répétant après 24 heures d'incubation à 37 °C. IL reste cependant normal chez 14 % des patients non splénectomisés

La fragilité osmotique est un test qui permet de mesurer la sphéroïdité. En effet, mis dans des solutions de concentration saline variable, les GR se comportent comme des osmomètres et les sphérocytes dont la forme répond à la surface minimale pour un volume constant, sont incapables de supporter l'entrée de petites quantités d'eau libre lorsqu'ils sont placés dans des solutions d'hypotonie progressive. Par conséquent, les sphérocytes hémolysent plus que les globules rouges normaux dans n'importe quelle concentration saline

L'hémolyse est déterminée en mesurant l'Hb totale libérée par les GR dans le fluide extracellulaire à des concentrations salines progressivement diminuées. La diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

directement corrélée à l'intensité de la sphérocytose ; elle est d'autant plus évidente qu'est plus élevé le pourcentage du frottis. (**Fig.10**) Bien qu'elle ne soit pas plus spécifique que le sphérocyte, l'augmentation de la fragilité globulaire est un assez bon critère diagnostique au cours des hémolyses constitutionnelles ; elle est présente dans 90% environ des cas des sphérocytoses héréditaire.

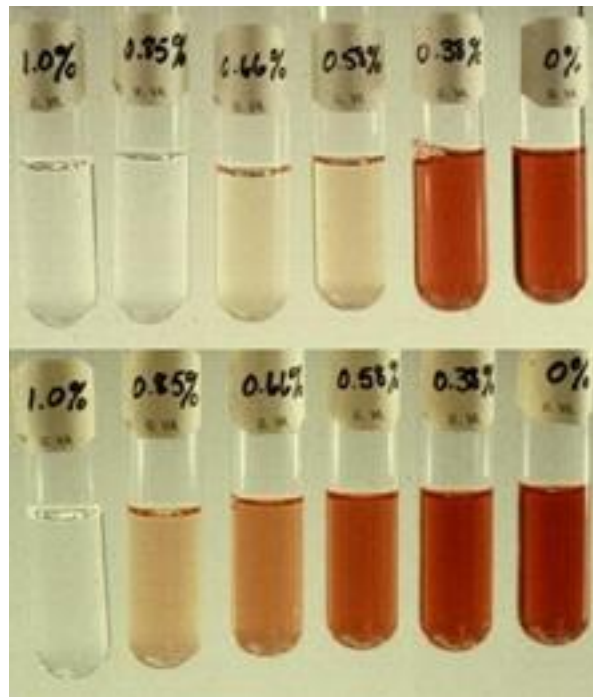


Figure10:Augmentation de la fragilité osmotique au cours de la sphérocytose héréditaire : [3]

L'image montre deux série de tubes d'hémolyse ; le 1^{er} rang contient le sang d'un sujet normal, le 2^{ème} celui d'un patient atteint de SH .l'hémolyse commence à des concentrations de NaCl plus faible dans la SH

Les résultats de l'épreuve peuvent être exprimés en :

- Concentration saline pour laquelle l'hémolyse commence (concentration initiale)
- Concentration pour laquelle l'hémolyse est totale,
- Concentration moyenne

Il est plus juste d'exprimer les résultats obtenus à partir de la mesure en degré d'hémolyse obtenu pour chacune des concentrations en traçant une courbe d'hémolyse (**Fig.11**) ; celle-ci est déviée vers les concentrations les plus élevées par rapport à la zone de normalité.

Au total, la diminution de la résistance globulaire est une propriété caractéristique de la SH mais non pathognomonique du fait qu'elle peut s'observer dans tous les cas où les hématies tendent à prendre une forme sphérique et en particulier dans les anémies hémolytiques auto-immunes. Ce teste peut varier chez un malade et son degré ne préjuge pas la gravité de la maladie, ceci est controversé par d'autres auteurs pour augmenter la sensibilité ou la fiabilité de ce test, des variantes techniques ont été proposées :

- Ajustement de la tonicité de pH
- Préincubation des hématies pendant 24 heures à 37°C.

Selon Galacteros F la Préincubation des hématies pendant 24h à 37°C (**Fig.11**) semble diminuer la précision des résultats. Aussi il ne semble pas qu'elle améliore la recherche de la fragilité osmotique pour détecter les formes bénignes de SH.

D'autre part Bertil, Clader et John Lukens considèrent le teste de fragilité osmotique après incubation des hématies pendant 18h à 24 h dans des conditions

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

stériles à 37°C comme plus sensible. Cette procédure a pris avantage du fait que tous les érythrocytes perdent leurs membranes sous ces conditions d'incubations et que le processus est plus accéléré dans les sphérocytes.

L'hémolyse des sphérocytes peut être complète à des concentrations salines qui causent peu ou pas de lyse des GR normaux en plus il n'est pas rare pour certains individus atteint de SH d'avoir une fragilité osmotique normale, alors que la fragilité osmotique après incubation prolongée à 37°C est souvent anormale.

Dans le passé, on se doutait de la nécessité du diagnostique de la sphérocytose héréditaire au cours de la période néonatale par ce que les sphérocytoses circulant sont peu nombreux au cours de cette période de plus, les globules frais du nouveau née sont relativement résistants à la lyse osmotique alors que les érythrocytes incubés de ces enfants sont osmotiquement plus fragiles. Il est actuellement démontré que le test de fragilité osmotique pour la détection de la SH au cours de la période néonatale peut être utilisé si des contrôles appropriés des globules rouges néonataux normaux, sont réalisés

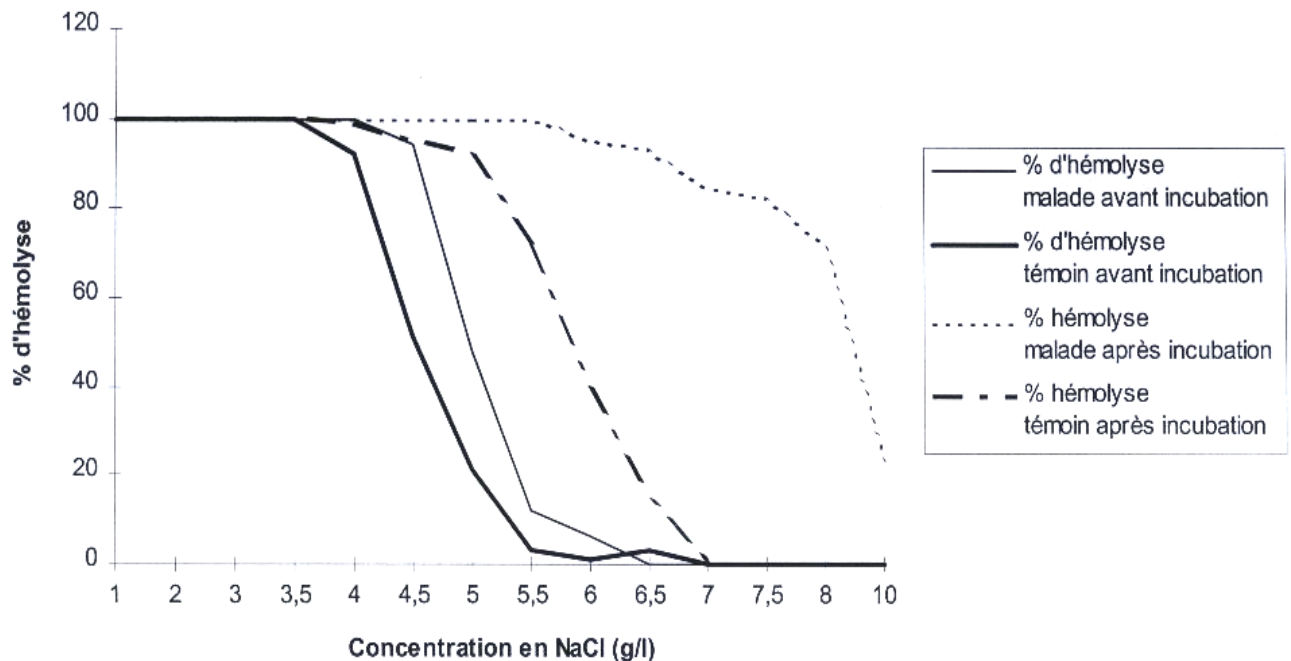


Figure.11 : La fragilité osmotique des érythrocytes normaux et celle des érythrocytes issus d'un patient atteint de SH [3]

VI-2.1 .2 Pink test [1,44]

C'est un test d'hémolyse sensibilisé en milieu glycérolé. Il a l'avantage de consommer très peu de sang, d'être d'exécution rapide et peut être réalisé dans tous les laboratoires qui ont accès à un osmomètre. Sa sensibilité varie de 96 à 97,4 %, mais sa spécificité est seulement de 78,9 % par comparaison à l'éktacytométrie

VI-2.1 .3 Test d'hémolyse en milieu glycérolé et acidifié [1,44, 52] ou acidified glycerol lysis test (AGLT), une variante du test d'hémolyse. Après un délai de 3 h, la sensibilité est de 81,6% et la spécificité de 100 % en comparaison avec le Pink test ;

VI-2.1 .4 Test de cryohémolyse

Il ne dépend pas du rapport S/V mais des propriétés de la membrane érythrocytaire et paraît plus sensible et plus spécifique que l'étude de la résistance osmotique [1].

Tous ces tests d'hémolyse peuvent être positifs dans d'autres anomalies membranaires : les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), les formes sévères d'élliptocytoses héréditaires (pyropoikilocytoses héréditaires [PPH]), dans certaines dysérythropoïèses congénitales de type II (CDA II) et, uniquement pour les tests dépendant du rapport S/V, dans les stomatocytoses héréditaires avec cellules hyperhydratées (OHS)

Tableau IV : Examens biologiques spécifiques pour le diagnostic de SH. [1]

Tests.	Principe/faisabilité	Sensibilité/spécificité
Résistance osmotique	Test d'hémolyse/examen de routine	66 % / faible
Pink test	Test d'hémolyse/examen simple; délai d'exécution du test : < 3 h	96 % / 79 à 94 %
AGLT	Test d'hémolyse délai d'exécution du test : > 3 h	81 % / > 95 %
Ektacytométrie en gradient osmolaire	Étude de la déformabilité des GR 1 seul laboratoire en France; délai d'exécution du test : 24 h	Examen de référence
Cytométrie en flux	Marquage des GR à l'éosine-5-maléimide (liaison à la bande3) / non disponible en routine ; délai d'exécution du test > 48 h	En cours d'évaluation

AGLT: acidified glycerol lysis test **GR:** globules rouges.

VI-2.2. Test d'auto-hémolyse spontanée à l'étuve à 37°C

C'est un test fidèle de la sphérocytose héréditaire, elle permet de mettre en évidence, une destruction spontanée anormalement exagérée des globules rouges de sphérocytose après incubation à 37°C au bout de 24h et 48h. Pour des globules rouges normaux, d'un sang anticoagulé incubés à 37°C dans des conditions de stérilité suffisante, qu'à la 48^{ème} heure avec moins de 4% d'Hb libérée dans le plasma.

L'incubation des hématies, provoque des anomalies membranaires ayant pour conséquence une augmentation de la pénétration d'eau et de sodium donc gonflement et destruction des hématies. Lorsqu'il existe un trouble important de GR, l'hémolyse peut dans ces conditions d'incubation sans glucose, être fortement augmentée. L'adjonction au milieu d'incubation des substances susceptibles de corriger ou de compenser le trouble métabolique réduit l'intensité de l'hyperhémolyse.

Au cours de la sphérocytose héréditaire, l'autohémolyse spontanée à l'étuve est fortement augmentée, provoquent une hémolyse de 5% au bout de 24h et pouvant atteindre 30 à 40% au bout de 48h elle est très notablement diminuée si du glucose a été ajouté au milieu d'incubation. Cette correction par le glucose peut être complète mais elle est d'autant moins que la sphérocytose est élevée et que l'intensité de l'hémolyse est plus grande in vivo. Les résultats quantitatifs de ce test peuvent varier chez un même malade.

VI-2.3.Méthode de cytométrie en flux après marquage des GR avec l'éosine-5 maléimide

Ce test mesure l'intensité de la fluorescence des GR après les avoir incubés avec l'éosine-5'-maléimide (EMA), un colorant qui se lie spécifiquement à la lysine-430 de la protéine bande 3 [53,54]. Il utilise de très faibles quantités de sang et a l'avantage sur tous les tests précités de pouvoir être différé de plusieurs jours (de 48 h à 6 jours).

Les érythrocytes sont d'abord dilués dans un tampon phosphate à 290 mosm /kg et à pH 7.4 contenant 1 mg/dl de dodécylsulfate de Na et de 0.1 % de glutaraldéhyde (3). Cette solution entraîne une sphérisation isovolumétrique et une fixation des érythrocytes. Dans le système de cytométrie de flux proprement dit les érythrocytes passent un à un devant un rayon laser, auquel ils impriment une diffraction. Cette diffraction est mesurée à deux angles : la diffraction à angle faible (2-3 °) est proportionnelle au volume cellulaire, alors que la diffraction à angle moyen (5-15 °) renseigne sur la densité optique, en d'autres termes sur la concentration en Hb (4). [56]

Il a une bonne sensibilité (96 %) pour le dépistage des SH .Ce test semble donc être très intéressant, mais nécessite d'être mieux évalué en France [57]. Sa comparaison avec l'éktacytométrie est en cours. [56]

VI-2.4. Ektacytométrie en gradient osmolaire [1, 3, 20, 56, 58,44]

Cette technique étudie la déformabilité de GR soumis à une force de cisaillement constante générée par un viscosimètre de Couette. Parallèlement, on fait varier de façon continue l'osmolarité du milieu de suspension. Les globules rouges circulent en flux continu, passent devant un rayon laser dont ils diffractent la lumière. Le signal lumineux est traduit en index de déformabilité (ID) qui quantifie l'étirement ou l'ellipticité de la cellule. IL est enregistré de façon continue en fonction du gradient osmolaire

La courbe obtenue comporte trois points importants (**Fig. 12**) :

- Le point, « hypo » ou « O min », osmolarité, en région hypo-osmolaire, pour laquelle la déformabilité est nulle, car les hématies sont devenues parfaitement sphériques ; il traduit le rapport surface/volume ;
 - L'ID max : index de déformabilité maximale ; il est directement dépendant de la surface cellulaire.
 - Le point « hyper » ou « O' » : osmolarité, en région hyper-osmolaire, pour laquelle la déformabilité des hématies est égale à la moitié de l'ID max ; il est corrélé avec la CCHM, et donc avec l'état d'hydratation cellulaire.
- L'étude de la déformabilité des globules rouges de sphérocytes héréditaire en gradient osmolaire montre (**Fig. 12**) :
- Une diminution de L'index de déformabilité ;

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

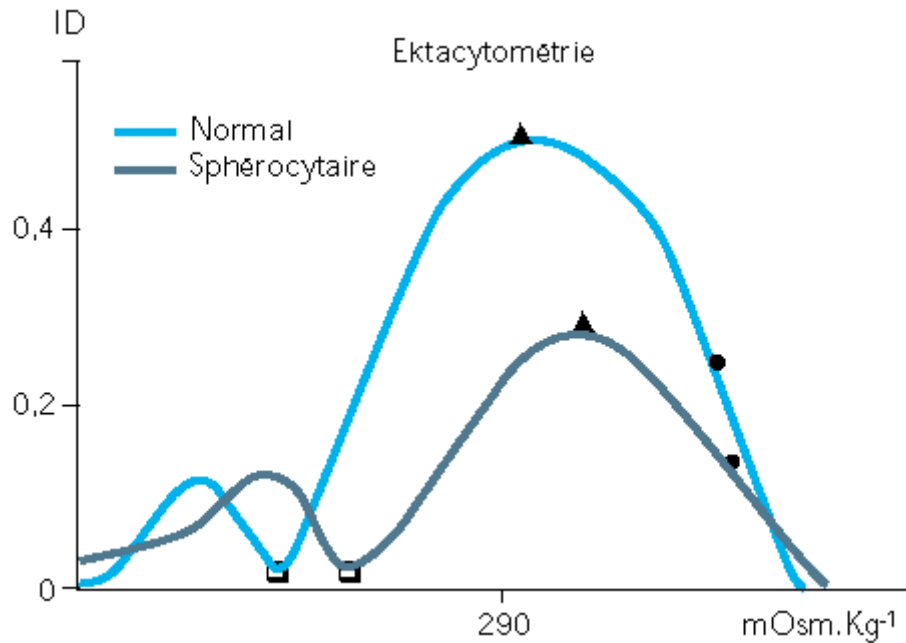
- Un point, « hypo » ou « O min » le plus souvent dévié à droite. Ce point qui correspond à l'osmolarité pour laquelle 50 % des hématies sont hémolysées dans le test de fragilité osmotique, témoigne de la diminution du rapport surface/volume. Un point hypo-osmolaire normal ne permet pas d'éliminer une sphérocytose héréditaire ;

- un point « hyper » ou « O' » dévié vers la gauche, signe de déshydratation Cellulaire.

La courbe obtenue donne des renseignements non seulement sur la déformabilité de la membrane érythrocytaire, mais aussi sur la résistance osmotique et sur l'état d'hydratation cellulaire. Elle permet ainsi de faire le diagnostic de tous les cas de SH et de les distinguer des autres anomalies constitutionnelles de membrane (élliptocytoses héréditaires, PPH et les 2 formes de stomatocytoses héréditaires [DHS et OHS]. Seuls certains cas de CDA II et d'AHAI peuvent reproduire une courbe de SH [59].

Ces différents tests sont à choisir en fonction de l'expérience du laboratoire. Le test de la résistance osmotique est le moins sensible et le moins spécifique de tous les tests, alors que l'Ektacytométrie est le plus sensible et le plus spécifique ; malheureusement il n'existe qu'un seul éktacytomètre en France. [1]

Ces examens peuvent être complétés par des tests permettant de définir la protéine et/ou la mutation en cause [3]



▲ : ID max – □ : le point O min ; – ● : le point O'

Fig.12 : Ektacytométrie en gradient osmolaire : courbe de déformabilité des GR d'un sujet contrôlé, et courbe obtenue avec les cellules d'un sujet atteint de la SH [20]

VI-2.5. Électrophorèse des protéines membranaires en SDSPAGE [1, 3, 20, 39, 44]

Il s'agit d'une technique délicate réservée à des laboratoires spécialisés. Deux types d'électrophorèse sont utilisés pour chaque échantillon, celui selon Laemmli et celui selon Fairbanks.

Elle met en évidence l'absence ou la diminution de la bande de migration de la protéine déficitaire ou encore une bande de migration anormale. Les anomalies les plus fréquentes (65 % des cas) sont liées à une mutation du gène *ANK1* qui entraîne un déficit en ankyrine, associé à un déficit secondaire en spectrine et en protéine 4.2 et/ou en spectrine, protéines toutes les deux liées à

l'ankyrine. Ce déficit en ankyrine, s'il est modeste, peut être masqué par l'augmentation des réticulocytes, riches en cette protéine. L'électrophorèse doit donc être interprétée en fonction du taux de réticulocytes. Les mutations du gène EPB3 entraînent un déficit en bande 3 avec une diminution secondaire de la protéine 4.2, liée à la bande 3 (**Fig.13**). Il existe plus rarement des déficits primaires en protéine 4.2 ou en spectrine α ou β . L'identification de la protéine responsable est un complément intéressant du bilan, mais peut ne pas être envisagée systématiquement pour chaque malade.

Dans les SH, lorsque le mode de transmission est dominant et que le diagnostic a été confirmé par les tests conventionnels, l'électrophorèse des protéines membranaires n'est pas indiquée. En revanche, il est licite de faire systématiquement cet examen dans les formes non dominantes afin de ne pas méconnaître une éventuelle CDA II [59]. L'électrophorèse des protéines membranaires est également indiquée.

Dans les formes atypiques de SH avec anémie macrocytaire et test de Coombs négatif à plusieurs reprises. Enfin, ce type d'examen a toute sa place pour l'exploration familiale des rares formes très sévères, homozygotes ou hétérozygotes composites, ainsi que pour les familles qui associent une SH et une autre pathologie érythrocytaire pouvant masquer certains signes biologiques de sphérocytose comme, par exemple, les familles cumulant une SH et une b-thalassémie hétérozygote [1].

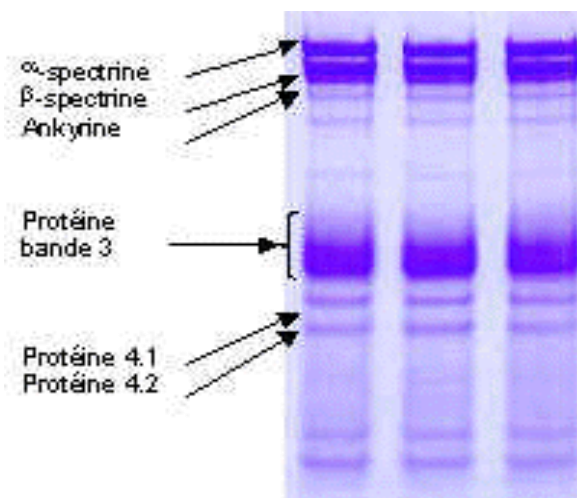


Figure 13: Profil électrophorétique des protéines membranaires érythrocytaires séparées selon la technique de Fairbanks[3]

VI-2.6 Étude moléculaire [1,61]

Aucune équipe ne réalise en routine le séquençage de l'un des 5 gènes impliqués dans la SH. L'indication d'une étude moléculaire est exceptionnelle et réservée au conseil génétique dans des cas de SH très sévère.

VI-3-Recommandations concernant le diagnostic [1, 39]

En présence d'antécédents familiaux de SH, l'étude de l'hémogramme et des indices érythrocytaires avec compte des cellules hyperdenses est, en général, suffisante pour porter le diagnostic de SH chez un patient ayant une anémie hémolytique en dehors de la période néonatale. Un test spécifique de confirmation du diagnostic est nécessaire en cas d'antécédent familial de SH si le décompte des cellules hyperdenses n'est pas réalisable, en l'absence d'histoire familiale, devant toute atypie du frottis, chez le nouveau né et avant splénectomie, notamment pour éliminer le diagnostic de stomatocytose héréditaire, contre-indiquant formellement la splénectomie

VI-4. Diagnostic différentiel (Tableau VI)

La présence de sphérocytes, une fragilité osmotique augmentée ou l'existence de cellules hyperdenses ne sont pas pathognomoniques de la sphérocytose héréditaire. Elles existent également au cours des pathologies suivantes.

VI-4-1. Anémie hémolytique acquise d'origine immune [3, 31]

Elle peut être auto-immune ou liée à une incompatibilité maternofoetale. La formation des sphérocytes est liée à une perte de membrane par phagocytose partielle, par les macrophages, du complexe antigène-anticorps ancre sur la membrane du globule rouge. Les résultats donnés par les automates, l'examen du frottis, l'étude de la résistance globulaire et l'éktacytométrie sont indiscernables de ceux de la sphérocytose héréditaire. Mais le contexte est différent (notion

d'un test de Coombs direct érythrocytaire positif ou, chez le nouveau-né, d'une incompatibilité, le plus souvent ABO) et ces anomalies régressent avec le traitement ou le temps. Il faudra cependant chez le nouveau-né se méfier de l'association d'une incompatibilité ABO et d'une sphérocytose héréditaire.

VI-4-2. Elliptocytoses héréditaires sévères [3, 62]

Elles sont aussi liées à une anomalie des protéines de la membrane érythrocytaire, notamment spectrine et protéine 4.1. Il peut exister des cellules hyperdenses et des microsphérocytes provoqués par fragmentation. Dans ce cas, l'histogramme des volumes montre une sous-population microcytaire avec une courbe en double bosse ; la fragilité osmotique est augmentée. Le frottis révèle, outre la présence d'elliptocytoses, une fragmentation érythrocytaire. La courbe d'éktacytométrie est anormale avec une diminution de la déformabilité et un aspect trapézoïdal, caractéristique de l'elliptocytose.

VI-4-3. Stomatocytose [3, 39]

Dans ses variantes avec cellules déshydratées (xérocytose) ou avec cellules hyperhydratées, elle ne devrait guère prêter à confusion car l'aspect sur le frottis des stomatocytes est caractéristique. Dans la forme avec cellules hyperhydratées, il existe une macrocytose et la fragilité osmotique est augmentée. Elle est diminuée dans la xérocytose où existent des cellules hyperdenses. Dans les deux cas, les aspects de la courbe de l'éktacytométrie sont très évocateurs. Ce diagnostic différentiel est important : la splénectomie dans

Sphérocytose héréditaire : Données de la littérature.

ces deux affections est peu efficace et source de complications thrombotiques graves.

Tableau VI : Principaux diagnostics différentiels d'une SH. [1,3, 39]

Diagnostic	Tests diagnostiques
AHAI	Frottis sanguin : sphérocytes Test de Coombs
CDA II	Frottis sanguin : érythroblastes bi ou multinucléés Myélogramme
Elliptocytoses	Electrophorèse des protéines membranaires en SDS-PAGE Frottis sanguin : elliptocytes ; poïkilocytes – GR fragmente´s Ektacytométrie
DHS	Frottis sanguin : stomatocytes Ektacytométrie
OHS	Frottis sanguin : stomatocytes Ektacytométrie Electrophore`se des protéines membranaires en SDS-PAGE

AHAI : anémie hémolytique auto-immune ;

GR : globules rouges ;

CDA II : dyserythropoïeses congénitale de type II.

DHS : stomatocytoses héréditaires avec déshydratation des GR.

OHS : Stomatocytoses héréditaires avec hyperhydratation des GR.

VII-Evolution et complication

La sphérocytose héréditaire est en général une maladie bénigne compatible avec une espérance de vie à peu près normale. L'ictère est fluctuant et s'aggrave dans certaines circonstances, notamment à l'occasion de la grossesse, du surmenage physique, de l'exposition au froid et des émotions. Dans un cinquième de cas, la maladie peut ne présenter aucun signe et n'être découverte que lors d'un bilan systématique [63]

Le malade est toutefois exposé à certaines complications :

-Les crises de déglobulisation sont de deux types : [64,65]

- Périphérique par accentuation de l'hémolyse : la triade anémie- ictère-splénomégalie se majore, avec parfois fébricule et douleurs abdominales. L'anémie reste régénérative.
- Crise de déglobulisation aiguë par érythroblastopénie (= crise de Owren et Gasser) secondaire à la primo-infection par le parvovirus B19. Elle est aiguë, transitoire, par infection directe des érythroblastes qui engendre une disparition des érythroblastes pendant environ 3 semaines. L'arrêt brutal de la régénération médullaire compensatrice de l'hyper hémolyse chronique provoque une déglobulisation très rapide. Absence de

réticulocytes sanguins et d'érythroblastes dans la moelle. L'immunisation confère une protection définitive.

- La lithiase biliaire par calculs pigmentaires est quasi inévitable et peut survenir dès l'enfance. Elle peut rester latente mais souvent elle imposera la cholécystectomie (ablation chirurgicale de la vésicule biliaire). [66]

- Ulcère de jambe [1,67]

-Retentissement sur la croissance et le développement [48]

-Une insuffisance cardiaque peut survenir par suite de l'anémie chronique. [20]

VII-1-Crises de déglobulisation

VII-1-1-Crise de déglobulisation aiguë par érythroblastopénie (= crise de Owren et Gasser) ou encore crise aiguë aplasique

Tableau cliniques [64, 65,68]

Le tableau habituel est celui d'une majoration brutale de l'anémie : cette dernière est arégénérative et souvent très profonde car, chez ces patients, la durée de vie des hématies est brève et plus ou moins compensée par une importante hyperplasie érythroblastique. On conçoit dès lors qu'un arrêt brutal de l'érythropoïèse entraîne une chute très rapide du taux d'Hb, inconstamment une neutropénie et une thrombopénie modérée sont présentes. L'interrogatoire retrouve souvent, dans les jours précédents, un malaise général, une rhinopharyngite, de la fièvre, des douleurs abdominales. Le diagnostic repose sur les caractères de l'anémie et ne nécessite pas le recours au myélogramme qui

confirmerait l'absence d'érythroblastes ou la seule présence de rares proérythroblastes, avec des lignées granuleuse et mégacaryocytaire normales.

Dans certains cas, la sévérité de l'anémie et sa mauvaise tolérance clinique peuvent justifier des transfusions de culots globulaires. L'évolution est spontanément favorable en 8 à 10 jours et l'on n'observe jamais de rechute ultérieure.

Physiopathologie

Une étiologie virale, suspectée sur l'existence de petites épidémies ou d'une atteinte concomitante de plusieurs membres d'une même famille, a été démontrée par Pattison et coll. [65]. Le virus responsable a pu être formellement identifié comme étant un parvovirus humain du groupe B 19 (HPV B 19) [65]. La transmission du virus se fait principalement par voie aérienne (sécrétions des voies respiratoires), plus rarement par voie verticale ou par voie sanguine. La Contagiosité de ce virus est grande puisqu'elle peut atteindre 70 % des sujets ayant été en contact avec une personne infectée, notamment en milieu familial . Ce virus est responsable d'une part de l'exanthème infectieux de l'enfant ou cinquième maladie, d'autre part des érythroblastopénies aiguës compliquant les anémies hémolytiques constitutionnelles. 25 à 45% des adultes sains ont des anticorps anti-HPV B 19. [64, 68]

Au plan physiopathologique, l'érythroblastopénie induite par le parvovirus B19 (virus à ADN sans enveloppe) est due à une affinité particulière de ce virus pour les précurseurs de la lignée rouge. Cette affinité vient de l'expression préférentielle du récepteur membranaire du parvovirus B19, appelé globoside

(glycosphingolipide neutre), par les progénitures érythrocytaires et les érythroblastes. Le globoside est aussi connu comme l'antigène P du groupe sanguin, dont l'expression est extrêmement commune, représentant près de 100 % des individus dans toutes les ethnies étudiées. Les très rares sujets n'exprimant pas l'antigène P (population Amish aux États-Unis) ne font pas d'infection par le parvovirus B19. La réplication virale s'effectue dans les cellules en division envers lesquelles ce virus présente une activité cytolytique directe.

In vitro, l'addition de sérum contenant des particules virales inhibe la formation des colonies BFU-E et CFU-E. Cette inhibition est due à la réplication virale autonome qui provoque la lyse de ces précurseurs pré-érythroblastiques. Cette réplication s'effectue en 72 heures et aboutit à la synthèse d'environ 20000 copies génomiques par cellule

Diagnostic

Le diagnostic repose sur le contexte et peut être confirmé par la mise en évidence de particules virales ou de l'ADN viral dans le plasma et surtout, en pratique, par la détection dans le sérum d'anticorps IgM spécifiques anti-HPV B19, témoignant d'une infection récente par ce virus.

VII-1-2- Crises d'hyperhémolyse

Les symptômes sont ceux de toute crise hémolytique (frissons, haute température, dyspnée, palpitations, douleur et gonflement de la rate et du foie, chutes importantes des globules rouges qui peuvent tomber en dessous d'un million par mm³). L'une des crises peut devenir fatale, mais la régénération est habituelle, au niveau de la moelle on assiste à une hyperplasie érythroblastique importante. [20]

Biologiquement [20]

- Diminution impressionnante du taux d'Hb à 3g/100ml
- Effondrement du taux des hématies à 1 à 1.5 millions
- Réticulocytose importante
- élévation de la bilirubine et parfois hémoglobinurie

Ces crises d'hémolyse sont déclenchées par une infection intercurrente, voire l'émotion, le froid, la grossesse mais souvent aucune cause déclenchant n'est relevée

VII-2-Lithiase biliaire (LB)

Fréquence

Elle est diversement appréciée, certains auteurs l'estime à 80- 85% chez l'adultes. Sa prévalence chez les enfants est inférieure à 0,3%. [69]

Certains auteurs pensent que l'apparition de la LB est en rapport avec la sévérité et de la durée de l'hémolyse ceci expliquerait la grande fréquence chez l'adulte 40 à 80% [20], mais n'expliquerait pas la survenue d'une LB chez un porteur de SH lorsque là bien portant et chez les enfants ayant la forme modérée de la SH

Dans une étude rétrospective de 44 patients âgés de moins de 22 ans, une lithiase biliaire a été documentée dans 41 % des cas à l'occasion d'une échographie annuelle systématique, essentiellement entre l'âge de 4 et 13 ans .Ainsi que La prévalence des lithiases biliaires chez les enfants est inférieure à 0,3%. [66, 1]

✚ Circonstances de découverte [20]

Sont variables, la LB peut constituer un mode de découverte de l'anémie hémolytique d'où recherche de cette dernière chez un sujet jeune porteur d'une lithiase biliaire.

- Elle peut être patente et se manifester par une crise de colique hépatique, troubles digestifs ou des douleurs abdominales
- Le plus souvent elle est latente imposant une recherche systématique (abdomen sans préparation ASP, échographie) chez tout patient avant la pratique d'une splénectomie.
- En préopératoire

Diagnostic [20]

Le diagnostic est aisé devant une colique hépatique, un ictère avec des urines foncées et des selles décolorées, des calculs mis en évidence à l'échographie ou lors d'un ASP. Le diagnostic est moins aisé lorsqu'un ictère rétentionnel s'associe à une note hémolytique.

Enfin la lithiase biliaire est latente et elle n'est découverte que lors de l'exploration systémique ou uniquement lors de la laparotomie

En tout état de cause la grande fréquence de la LB (bien que sa létalité soit faible mais réelle), est un des arguments en faveur de la splénectomie systématique dans la SH, du fait que l'intervention prévient la formation des calculs

VII-3-Retentissement sur la croissance et le développement [48,69]

Dans les formes sévères des lésions du squelette, analogues mais moins marquées que celles observées au cours de la thalassémie, sont présentes, avec troubles du développement staturo-pondéral, déformations craniofaciales caractéristiques (acrocéphalie, déformations du faciès). Rachis et bassin peuvent être atteints, des foyers d'hématopoïèse extramédullaire sont rapportés.

VII-4-Ulcère de jambe [1,67]

Complication classique mais exceptionnelle dans la SH ne se voit jamais chez l'enfant et disparaît après splénectomie. Elle peut survenir au cours de l'évolution de la SH ou en être une circonstance de découverte

Il s'agit d'une lésion siégeant au dessus de la malléole interne ou externe qui peut s'étendre à toute la circonférence de la cheville. Généralement bilatérale, cet ulcère est peu suintant et très hémorragique et indolore autour duquel existe une pigmentation cutanée.

VII-5-Manifestations diverses

On rappellera la survenue exceptionnelle

- D'infarctus splénique [70, 71]
- D'hémochromatose secondaire à l'hémolyse [72,73]
- De foyers d'érythropoïèse ectopiques tel que les tumeurs médiastinales et para vertébrales, ces masses extramédullaires de la moelle peuvent tromper et être pris pour des tumeurs malignes ces métamorphoses disparaissent après splénectomie [20]
- De cancer de la vésicule biliaire [20]
- D'accident ischémique cérébral. [20]

VIII-Prise en charge

VIII-1. Suivi médical et biologique

VIII-1.1. Durant la période néonatale [1]

La surveillance clinique et hématologique doit être particulièrement attentive, du fait de la diminution rapide du taux d'Hb, le plus souvent normal à la naissance. Des explications concernant les signes de mauvaise tolérance clinique doivent être données aux familles : somnolence anormale, mauvaise succion ou essoufflement lors de la prise des biberons. La surveillance de la tolérance de l'anémie et la surveillance, au moins hebdomadaire, de l'hémogramme doivent être recommandées chez le nouveau-né jusqu'à obtention d'un taux d'Hb stable bien toléré cliniquement et d'un taux de réticulocytes en rapport avec l'anémie. Un suivi régulier par un pédiatre hématologue, en lien avec le pédiatre traitant est nécessaire. Une vaccination contre l'hépatite B doit être proposée dans tous les cas.

VIII-1.2. Chez l'enfant en dehors de la période néonatale [1]

Une consultation d'hématologie pédiatrique est nécessaire 1 à 3 fois par an en fonction de la sévérité de la maladie chez les enfants porteurs d'une anémie avec un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl ; elle comporte une appréciation de l'état général, de la tolérance à l'exercice physique, des performances scolaires, du nombre quotidien d'heures de sommeil, de la taille de la rate, la recherche d'une douleur provoquée de l'hypochondre droit et d'un ictère conjonctival. Des arguments en faveur d'une asthénie chronique seront recherchés à

l'interrogatoire même chez les enfants peu anémiques ; le rythme de réalisation des numérations sanguines (NFS) est fonction de la symptomatologie clinique. Dans les autres cas, un suivi par un pédiatre hématologue et une surveillance de l'hémogramme tous les ans à tous les 2 ans, ou en cas de symptomatologie évocatrice d'une accentuation de l'anémie, est préconisé. Après splénectomie, un suivi clinique annuel est recommandé. Des explications doivent être données aux familles sur la maladie et ses complications potentielles :

- Aggravation de l'anémie ou survenue d'une anémie aigüe, notamment lors d'épisodes infectieux dont l'érythroblastopénie secondaire au parvovirus B19 pouvant nécessiter une transfusion.

- Survenue de lithiase vésiculaire ou encore de cholangite. Des signes évocateurs de lithiase vésiculaire doivent être recherchés à chaque consultation et expliqués au patient ou sa famille. L'échographie biliaire doit être effectuée en cas de symptomatologie clinique évocatrice ; elle est systématique à partir de l'âge de 4 ans [66] et répétée avec un intervalle de 1 à 3 ans, et avant splénectomie. Une consultation avec un chirurgien est systématiquement proposée en cas de découverte échographique de lithiase biliaire.

- En cas de splénomégalie notable, les parents doivent être informés du risque théorique de rupture de rate et de la conduite à tenir en cas de traumatisme de l'hypocondre gauche.

Enfin, le diagnostic chez un patient implique une enquête familiale et la réalisation d'un arbre généalogique.

VIII-2. Traitements médicaux

VIII-2.1 Splénectomie [1]

La rate constituant le site de destruction privilégié des sphérocytes, la splénectomie permet une diminution de l'hémolyse avec une augmentation franche de la durée de vie des GR qui ne se normalise, cependant, pas complètement [75]

VIII-2-1-1-Indication

La SH n'est pas une indication en soi à la splénectomie. Avant toute splénectomie, il est essentiel d'avoir éliminé le diagnostic de stomatocytose héréditaire, maladie constitutionnelle rare de la membrane érythrocytaire se traduisant par une anémie hémolytique modérée et se compliquant presque constamment de complications thromboemboliques après splénectomie.

L'indication de la splénectomie dépend de l'importance de l'anémie et de sa tolérance clinique. Si l'on reprend la classification d'Eber et al. [76], la splénectomie est indiquée dans les formes sévères ; elle est souvent indiquée dans les formes modérées selon le degré d'anémie et son retentissement sur l'état général (fatigabilité) ; elle n'est pas indiquée dans les formes minimales et asymptomatiques. [1,20, 39]

La splénectomie pour rate très volumineuse se discute uniquement s'il existe une gêne fonctionnelle ou un risque important de traumatisme splénique dans les activités sportives ou professionnelles. L'indication de la splénectomie chez un

patient ayant une lithiase biliaire, sans anémie profonde ou mal tolérée, est controversée. Cette indication est retenue dans les recommandations anglaises [39].

Dans l'étude de Tamary et al. [66], 1 patient sur 12 splénectomisés a développé une lithiase vésiculaire 1,5 an après la splénectomie. En revanche, dans une autre étude, aucun des 17 patients splénectomisés sans cholécystectomie systématique n'a développé secondairement de calculs biliaires sur un suivi moyen de 15 ans [77]. Il n'a pas été rapporté de récurrence de calculs biliaires dans la voie biliaire principale ou le cholédoque après cholécystectomie sans splénectomie chez les patients atteints de SH. L'analyse respective des risques de survenue de complications d'une lithiase biliaire et des risques de survenue d'un sepsis après splénectomie ne plaide pas en faveur de la réalisation d'une splénectomie pour prévenir la récurrence de lithiases biliaires. L'existence de récurrences de lithiase biliaire après splénectomie, même rares, et les risques infectieux secondaires à celle-ci nous incitent à ne pas proposer de splénectomie chez un patient porteur de lithiase biliaire, en l'absence d'indication hématologique. Différents types de splénectomie peuvent être proposés. [20, 39,1]

VIII-2-1-2-Splénectomie totale [20, 39, 1, 78]

Actuellement, la splénectomie vidéolaparoscopique faite par une équipe expérimentée semble être la technique de choix. De nombreuses séries ont été publiées et concluent à un moindre délabrement pariétal, des suites opératoires plus simples, une réduction de la durée d'hospitalisation et une diminution du

coût, chez les patients bénéficiant d'un abord laparoscopique, avec des résultats identiques en termes d'efficacité et de sécurité par rapport à la splénectomie à ciel ouvert [79,80]. Le choix de la technique dépend des habitudes chirurgicales d'une équipe.

La splénectomie laparoscopique était réalisée le plus souvent selon la technique dite de « suspension splénique », en décubitus latéral droit. Le chirurgien et le premier aide étaient à droite de l'opéré. Quatre trocarts (trois de 10 mm, un de 12 mm) étaient en règle nécessaires. Après exploration de la cavité abdominale (foie, ganglions, etc.) et la recherche systématique de rates accessoires, l'angle colique gauche était abaissé et le pôle inférieur de la rate était mobilisé. Le pédicule splénique était abordé par sa face antérieure et son hémostase réalisée par agrafagemécanique. Les vaisseaux courts étaient sectionnés après hémostase par clips. L'extraction de la rate, placée dans un sac de protection plastique, était effectuée par l'orifice de trocart de 12 mm éventuellement agrandi avec ou sans fragmentation. Un drainage aspiratif ou non était laissé en place selon l'appréciation de l'opérateur. La rate était adressée pour examen anatomopathologique.

Les complications telles l'anémie et la lithiase vésiculaire diminuent après splénectomie totale dans les formes sévères de SH et sont abolies dans les formes modérées. Cependant, la splénectomie totale expose les patients splénectomisés à un risque infectieux important.

VIII-2-1-3- Splénectomie subtotale ou partielle

La splénectomie partielle peut être proposée comme alternative à la splénectomie totale dans certaines indications, et permettrait de diminuer le risque infectieux post splénectomie. Elle préserve le pôle inférieur ou supérieur de la rate après résection de 80 à 90 % du volume de la rate (splénectomie partielle ou subtotale) [81] ; d'autres proposent une splénectomie quasi totale ne conservant que 2 % du volume splénique [82]. De bons résultats ont été rapportés dans 4 petites séries incluant 5 à 40 patients (91 enfants au total) avec un recul moyen court de 2,5 à 6 ans [83,81]. La splénectomie subtotale permet de diminuer l'hémolyse (à un degré moindre cependant qu'une splénectomie totale) et probablement de préserver la fonction splénique. Cependant, le nombre de patients-années est trop faible pour qu'il soit possible de conclure formellement à une protection contre les infections à germes encapsulés. Elle ne prévient pas la survenue de lithiases vésiculaires. La croissance du moignon splénique est constante, mais n'entraîne pas toujours une aggravation de l'hémolyse [81]. Une totalisation de la splénectomie a été nécessaire chez 6 des 91 enfants en raison de l'aggravation secondaire de l'hémolyse. Les patients ou leurs parents doivent donc être informés du risque possible de totalisation de la splénectomie dans un 2^{ème} temps. Les indications de la splénectomie subtotale restent à valider. Les meilleures indications nous semblent être : [1,20, 39,74]

-Le jeune enfant âgé de moins de 6 ans, porteur d'une SH sévère, nécessitant des transfusions répétées, ou modérée nécessitant une splénectomie, en raison du risque élevé d'infection post splénectomie à cet âge ;

-La SH d'expression hématologique modérée avec retentissement sur l'activité quotidienne.

-Une volumineuse splénomégalie.

VIII-2-1-4- Complications à moyen et long terme de la splénectomie

a) Accidents vasculaires

A type de thrombose due à l'hyperplaquettose ou une anomalie quantitative ou encore à l'augmentation de la rigidité des globules après splénectomie des accidents ischémiques cérébraux et cardiaques ont été rapportés .L'incidence de l'infarctus du myocarde ou de crise cardiaque chez les asplénique est 5.6 fois plus fréquente que chez les patients non splénectomisés. [85]

La manifestation clinique la plus fréquente est l'embolie pulmonaire, dont la gravité et le traitement ne diffèrent pas de celles survenant après tout autre acte chirurgical. Le traitement préventif repose essentiellement sur l'administration d'antiagrégants plaquettaires et d'héparine de bas poids moléculaire [1,86]

b) Complications infectieuses [85]

Parmi tous les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'une complication infectieuse, l'âge des patients .En effet, une méta-analyse rapportait un taux d'infection significativement plus élevé chez les patients de moins de 16 ans (4,4 %) que chez les patients de plus de 16 ans (0,9 %). Cela était confirmé par une seconde étude qui rapportait un taux de 1,2 % et 6 % respectivement chez les patients âgés de plus et moins de 15 ans. Enfin, dans les

séries pédiatriques, le taux d'infection postsplénectomie est de l'ordre de 10 % chez les enfants dont l'âge est compris entre 5 et 10 ans et de 15 % chez les enfants de moins de cinq ans, ce qui est supérieur aux taux habituellement rapportés chez l'adulte

b-1) Agents infectieux responsables des infections graves post splénectomie

Du fait de la diminution de synthèse des immunoglobulines induites par la splénectomie, les patients splénectomisés ont une plus grande vulnérabilité pour les bactéries encapsulées normalement reconnues, par le système immunitaire, par leurs antigènes de membrane. *Streptococcus pneumoniae* est l'agent pathogène le plus incriminé dans les infections postsplénectomie avec une fréquence variant de 50 à 60 %. Le deuxième germe le plus fréquent est l'*Haemophilus influenzae* qui est responsable de 20 à 30 % des infections postsplénectomie. Enfin, *Neisseria meningitidis* est responsable de 10 à 20 % des infections postsplénectomie. Des infections dues à d'autres bactéries comme *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus* du groupe B, *Pseudomonas aeruginosa* et *Capnocytophaga canimorsus* ont été rapportées. Par ailleurs, les patients splénectomisés sembleraient plus exposés aux infections graves dues à des protozoaires intra-érythrocytaires comme le *Plasmodium falciparum* et le *Babesia microt.* [85]

Chez l'adulte, l'infection à *Streptococcus pneumoniae* est de loin la plus fréquente. La manifestation clinique habituelle est une septicémie à point de départ pulmonaire évoluant rapidement vers un état de choc irréversible. Chez

l'enfant, l'infection la plus fréquente est une méningite assez rapidement compliquée d'une septicémie. Contrairement à l'adulte, il n'existe pas chez l'enfant de prépondérance du *Streptococcus pneumoniae*, et les méningites à *Haemophilus influenzae* et à *Neisseria meningitidis* sont aussi fréquentes [85]

b-2) Traitement anti-infectieux [1,20]

La prophylaxie anti-infectieuse au décours d'une splénectomie est l'un des points majeurs de la prise en charge des patients atteints de SH. La splénectomie entraîne un risque d'infections, principalement à pneumocoques, caractérisées par leur gravité et leur rapidité d'évolution qui peut se faire vers le choc septique et le décès.

Incidence

L'incidence des infections sévères varie considérablement d'une étude à l'autre en raison de l'hétérogénéité du recrutement de chaque étude et de leur époque de réalisation. Dans le registre pédiatrique danois des splénectomies, une infection sévère à pneumocoque a été observée chez 4 % des enfants durant la période 1969–1978, et chez aucun durant la période 1979–1987 [87]. Cependant, ce risque n'est pas complètement supprimé par les vaccinations avant splénectomie et la prophylaxie anti-infectieuse postsplénectomie. Ce risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 5 ans [87], et lors de la 1^{er} année suivant la splénectomie mais il persiste toute la vie [87], des cas ont été rapportés 40 ans après la splénectomie [85]. Chez l'adulte, 50 à 70 % de ces complications infectieuses sont observées au cours des deux premières

années qui suivent la splénectomie. Chez l'enfant, 80 % des infections postsplénectomie surviennent au cours des 20 premiers mois postopératoires [85]

Prophylaxie

La prophylaxie anti-infectieuse repose sur l'éducation des patients et de leur famille, les vaccinations avant la splénectomie et l'antibiothérapie prophylactique. Les patients doivent être informés du risque à vie de survenue d'infection sévère, des caractéristiques des 1^{ers} signes d'une infection, des consignes de traitement précoce de celles-ci, de la nécessité d'une antibiothérapie précoce après morsure d'animal ou piqûre de tiques, des vaccinations recommandées et de l'antibioprophylaxie [88,89].

Les vaccinations doivent être effectuées au moins 15 jours avant la splénectomie [88,90] et comportent une vaccination antipneumococcique, antiméningococcique et contre l'*Haemophilus influenzae* b. La durée de l'antibioprophylaxie reste mal définie, mais elle est actuellement recommandée par l'ensemble des auteurs. L'antibioprophylaxie repose sur la prise de pénicilline V (Oracilline[®]) à la dose de 100 000 UI/kg chez les enfants de poids inférieur à 10 kg, de 50 000 UI/kg chez les enfants de poids supérieur à 10 kg en 2 à 3 prises sans dépasser 2 millions d'unités par jour, pendant au minimum 5 ans après la splénectomie [88]. En cas de splénectomie subtotale, les vaccinations effectuées usuellement avant et après splénectomie totale sont recommandées. Il a été proposé que la prophylaxie par Oracilline[®] soit interrompue après l'âge de 6 ans, si la fonction phagocytaire splénique est

normale. Cependant chez l'adulte, seul le vaccin pneumococcique est recommandé, ainsi qu'il faut savoir que certaines données suggèrent que la splénectomie pourrait favoriser la survenue de complications thromboemboliques ou d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à l'âge adulte [86].

VIII-2-2 Supplémentation en folates [39, 1]

Il n'existe aucune donnée concernant les indications de la supplémentation en folates dans la SH. Il est préconisé une supplémentation en folates dans les formes sévères et modérées de SH, à la dose de 2,5 mg/j avant l'âge de 5 ans et de 5 mg/j après [91]. La supplémentation n'est probablement pas nécessaire dans les autres cas.

VIII-2.3 Erythropoïétine

L'érythropoïétine recombinante administrée précocement chez le nouveau-né anémique atteint de SH pourrait permettre de diminuer les besoins transfusionnels. Dans une étude ouverte multicentrique menée chez 16 enfants atteints de SH avec anémie sévère et âgés de 16 à 119 jours, un traitement par l'époétine bêta (Néorecormon[®]) (1000 UI/kg par semaine en 3 injections par voie sous-cutanée) a permis une ascension rapide du taux de réticulocytes dès la fin de la 1^{er} semaine chez 13 enfants sur 16. Dix enfants n'ont pas eu besoin de transfusion et 3 d'une seule durant la durée du traitement [92]. Deux autres cas ont été rapportés dans la littérature et ont conclu à une efficacité du traitement [93,94]. Une étude randomisée est nécessaire pour confirmer cette indication.

- ❖ Cependant, l'utilisation de l'érythropoïétine par voie sous-cutanée comporte un risque théorique récemment décrit d'érythroblastopénie auto-immune liée à l'apparition d'anticorps anti-EPO agissant à la fois sur l'érythropoïétine exogène et sur l'érythropoïétine endogène : quelques cas ont été répertoriés chez des adultes dialysés en insuffisance rénale chronique [93,95,]. En raison de ce risque même infime, il est difficile à ce jour de recommander ce traitement en première intention chez le nouveau-né atteint de sphérocytose héréditaire tant que l'on ne disposera pas d'informations complémentaires [60,96].

VIII-2.4 Cholécystectomie [1, 39]

Aucune étude randomisée comparant diverses indications de la cholécystectomie n'existe. Les indications les plus consensuelles de la cholécystectomie sont :

- L'existence de complications secondaires à la présence de calculs (coliques hépatiques, douleurs abdominales récurrentes, cholécystite aiguë, cholangite, cholécystite chronique);

- L'existence d'une lithiase, même asymptomatique, au moment de la réalisation d'une splénectomie. Cependant, une cholécystendèse (ablation des calculs sans cholécystectomie) pourrait aussi être discutée en cas de calculs asymptomatiques préopératoires, afin de préserver le métabolisme des sels biliaires.

La réalisation d'une cholécystectomie systématique à l'occasion d'une splénectomie est controversée en l'absence de lithiase biliaire et aucune

recommandation ne peut être clairement formulée selon les données de la littérature [97]. L'indication d'une cholécystectomie en cas de lithiase asymptomatique de découverte fortuite est également sujette à discussion. Dans une étude récente, les complications secondaires à la présence de calculs ne sont observées que chez 35 % de patients adultes porteurs de lithiase sur un suivi à long terme [98]. Une intervention chirurgicale peut donc être également proposée mais non imposée en cas de calculs asymptomatiques, en tenant compte des caractéristiques et du nombre des calculs.

VIII-2.5 Transfusion sanguine [20, 39, 1]

Elle est indispensable dans les crises de déglobulisation qu'il s'agisse de crise hémolytique ou crise d'aplasie et nécessaire dans les formes sévères d'anémies et surtout chez l'enfant en particulier en période néonatale a fin de maintenir un taux d'Hb autour de la normale permettant d'atteindre l'âge favorable pour la splénectomie et elle est nécessaire en préparatoire avant la splénectomie.

Pour conclure aucune des recommandations concernant la prise en charge de la SH ne repose donc sur des séries prospectives randomisées. Les indications de la supplémentation en folates, l'indication de l'érythropoïétine recombinante chez le nouveau-né, l'intérêt de la splénectomie en cas de lithiase biliaire, la place de la splénectomie subtotale et le risque de survenue de complications thromboemboliques à terme chez l'adulte splénectomisé restent les principaux points à préciser.



CONCLUSION

Conclusion

La sphérocytose héréditaire est une affection fréquente d'expression clinique très variable. Le diagnostic est maintenant évoqué par des signes cliniques et/ou par une anomalie décelée lors du compte des globules rouges par les automates. Ce diagnostic est conforté par la présence de cellules hyperdenses et par l'augmentation de la fragilité globulaire affirmée par les méthodes classiques ou par l'éktacytométrie. La recherche de la protéine dont l'absence ou l'anomalie est responsable de la sphérocytose héréditaire et plus encore celle de l'anomalie génétique ne se conçoit que dans des centres spécialisés pour des malades dont le phénotype est très particulier ou pour réunir des données épidémiologiques sur une population importante de malades.

La splénectomie constitue encore le traitement de choix de la maladie. Les indications de la supplémentation en folates, l'indication de l'érythropoïétine recombinante chez le nouveau-né, l'intérêt de la splénectomie en cas de lithiase biliaire, et la place de la splénectomie subtotale restent les principaux points à préciser.

Au Maroc, des études épidémiologiques de cette maladie sont nécessaires afin de connaître les caractéristiques éventuelles de notre population. Aussi, notre espoir est de compléter notre panel de l'étude érythrocytaire par l'acquisition des techniques récentes relatives à l'étude de cette maladie.

Résumé :

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, est une anémie hémolytique corpusculaire congénitale très hétérogène dans ses aspects moléculaires et cliniques. Son incidence dans le monde est de 1 à 3 cas pour 10000.

Cette maladie est définie par la présence de sphérocytes caractérisés par une fragilité osmotique élevée, un désordre de déformabilité corrélé à une diminution de surface cellulaire et une séquestration splénique sélective aboutissant à une durée de vie écourtée de ces hématies.

Sur le plan moléculaire, il s'agit d'une altération des gènes : ANK1, EPB3, ELP4.2, SPTA1 ou SPTB qui codent pour les molécules du squelette érythrocytaire et celles de sa jonction à la membrane. La maladie se transmet le plus souvent selon un mode autosomique dominant.

Comme toutes les anémies hémolytiques, la sphérocytose héréditaire se traduit cliniquement par la triade symptomatique : anémie, ictère et splénomégalie qui se manifeste variablement selon l'âge.

Son diagnostic biologique reste relativement difficile; il repose toujours sur un panel d'arguments : présence de sphérocytes, augmentation de l'autohémolyse à l'étuve, augmentation de la fragilité osmotique, séquestration splénique préférentielle des hématies. La méthode de diagnostic la plus fiable actuellement est l'étude par l'éktacytomètre de la déformabilité en fonction de l'osmolalité du milieu.

La splénectomie dans cette maladie apporte le plus souvent une amélioration clinique.

Des procédés préventifs sont nécessaires pour préserver le pronostic des patients à

long terme.

ملخص

مرض تكاثر الكرويات الوراثي هو فقر دم انحلالي جسيمي خلقي جد متغاير في مظاهره الجزيئية الكيميائية و السريرية ونيرة حدوثه في العالم هي من 1 إلى 3 حالات في كل 10.000

هذا المرض معرف بوجود كريات حمراء كروية مميزة بوهن تنافدي مرتفع، باختلال تغيير الشكل مرتبط بانخفاض المساحة الخلوية و احتجاز طحالي انتقائي مؤد الى مدة حياة مختصرة لهذه الكريات

على المستوى الجزيئي يتعلق الأمر بتلف المورثات: انك1، رحلان هلامي عصبية3، رحمان هلامي بروتين4.2، سبكترين ت أ، سبكترين ت ب، التي ترمز جزيئات هيكل الكريات الحمراء و تلك التي توصلها بالغشاء المرض ينتقل غالبا بد راج صبغي جسدي سائد

ككل أمراض فقر الدم التحللي مرض تكاثر الكرويات الوراثي يتمظهر سريريا بالتألوت المرضي فقر الدم اليرقان و تضخم الطحال الذي يختلف مع تقدم العمر.

تشخيص المرض يبقى صعب نسبيا ، فإنه لا يزال يعتمد على طائفة من الحجج ، تواجد كريات حمراء كروية وزيادة الانحلال الدموي الذاتي في الفرن ، وزيادة الوهن التنافدي ، تنحية الطحال للكريات الحمراء. طريقة التشخيص الأكثر موثوقية حاليا هي دراسة اختلال الكريات الحمراء بالاكستومتخي.

استئصال الطحال في هذا المرض غالبا ما يوفر التحسن السريري.وتبقى الأساليب الوقائية ضرورية للحفاظ على تشخيص المرضى المصابين في المدى البعيد

Abstract:

The hereditary sphérocytosis or disease of Minkowski- Chauffard, is a congenital corpuscular anemia hemolytic very heterogeneous in its molecular and clinical aspects. Its incidence in the world is 1 to 3 cases for 10000.

This disease is defined by the presence of sphérocytes characterized by a high osmotic fragility, a disorder of deformability correlated with a reduction of cellular surface and a selective splenic sequestration leading to one lifespan curtailed of these red blood corpuscles.

On the molecular level, it is about a deterioration of genes: ANK1, EPB3, ELP4.2, SPTA1 ou SPTB which code for the molecules of the skeleton érythrocytaire and those of its junction to the membrane. The disease is generally transmitted as an autosomal dominant.

Like all haemolytic anaemias, the hereditary sphérocytosis results clinically in the symptomatic triad: weaken jaundice and splenomegaly which appears variablement according to the age.

His laboratory diagnosis is relatively difficult; it always rests on a panel of arguments: presence of sphérocytes, increase in the autohémyse to the drying oven, increase in osmotic fragility, preferential splenic sequestration of red cells. The method of the diagnosis most reliable currently is the study by the ektacytometer of deformability according to the osmolality of the medium.

The splenectomy in this disease generally makes a clinical improvement. Preventive processes are necessary to preserve the forecast of the long-term patients.



- [1] **C. Guitton, L. Garcon, T. Cynober, F. Gauthier¹, G. Tchernia, J. Delaunay, T. Leblanc, I. Thuret, B. Bader-Meunier.** Sphérocytose héréditaire : recommandations pour le diagnostic et la prise en charge chez l'enfant. *Archives de pédiatrie.* septembre **2008** ; 15 ; 9 : 1464-1473.
- [2] **S. Perrotta, P. Gallagher.** Maladie de Minkowski-Chauffard haute fréquence en Europe du Nord. *Revue francophone des laboratoires.* juillet-août **2009** ; N°414 ; 372:1411-26.
- [3] **T. Cynober, F. Miélot , P. Schischmanoff, J. Delaunay, G. Tchernia.** La sphérocytose héréditaire. *Revue Française des Laboratoires.* juin/juillet **2000** ; N° 324 ; 45-49.
- [4] **CF. Vanlair, JB. Masius.** De la microcythémie. *Bull R Acad Méd Belg.* **1871**; 5: 515-613.
- [5] **O. Minkowski.** Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie „Splénomégalia und Nierensiderosis verlaufende Affektion. *Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin.* **1900**; 18: 316-323.
- [6] **MA. Chauffard.** Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. *La semaine médicale.* **1907**; 27: 25-29.
- [7] **I. Panigrahi, SR. Phadke, A. Agarwal, S. Gambhir, SS. Agarwal.** Clinical profile of hereditary spherocytosis in North India. *Assoc Physicians India.* **2002**; 50: 1360-167.
- [8] **E. Miraglia del Giudice, B. Nobili, M. Francese, L. D'Urso, A. Iolascon, S. Eber, S. Perrotta.** Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* **2001**; 112: 42-47.
- [9] **J. Delaunay.** Anémies hémolytiques d'origine membranaire. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hématologie,* **1999** ; 13-006-D-05, 7 p.
- [10] **D. Kutter.** Hereditary spherocytosis is more frequent than expected: What to tell the patient? *Bull. Soc. Sci. Méd.* **2005**; N°1; p 7.

- [11] **D. Dehrmy.** La sphérocytose héréditaire. *encyclopédie orphanet*. juin 2001. [http://www.orpha.net data/ patho /FR/ fr-dpheroc.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-dpheroc.pdf)
- [12] **B. Bader-Meunier, T. Cynober, G. Tchernia.** Maladies de la membrane du globule rouge. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Mai - Juin 2001; 4-3-217-22.
- [13] **S. Rocha, E. Costa, S. Coimbra, H. Nascimento, C. Catarino, P. Rocha-Pereira, A. Quintanilha, L. Belo, A. Santos-Silva.** Linkage of cytosolic peroxiredoxin 2 to erythrocyte membrane imposed by hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2009; 43: 68–73.
- [14] **J. Delaunay.** The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev*; 2007; 21:1–20.
- [15] **P. Margetis, M. Antonelou, F. Karababa, A. Loutradi, L. Margaritis, I. Papassideri.** Physiologically important secondary modifications of red cell membrane in hereditary spherocytosis-evidence for in vivo oxidation and lipid rafts protein variations. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2007; 38: 210–220.
- [16] **M. Caterinoa, M. Ruoppoloa, S. Orru, M. Savoiaa, S. Perrottad, L. Vecchioa, F. Salvatorea, W. Gordon, S. Achille Iolascona.** Characterization of red cell membrane proteins as a function of red cell density: Annexin VII in different forms of hereditary spherocytosis. *FEBS Letters*. 2006; 580:6527–6532.
- [17] **P. Boivin.** Structures, métabolismes et physiologie des globules rouges humains. *Médicales Elsevier SAS, Hématologie*. 1994; [13-000-R-10].
- [18] **H. Chen, AA. Khan, F. Liu, DM. Gilligan, LL. Peters, J. Messick, WM. Haschek-Hock, L. Xuerong, AE. Ostafin and AH. Chishti.** Combined Deletion of Mouse Dematin-Headpiece and β -Adducin Exerts a Novel Effect on the Spectrin-Actin Junctions Leading to Erythrocyte Fragility and Hemolytic Anemia. *The journal of biological chemistry*. 2007-N°6; 282:4124–4135.

- [19] **N. Mohandas and PG. Gallagher.** Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 15 November **2008**; 112:10.
- [20] **S. Perrotta, PG. Gallagher and N. Mohandas.** Hereditary spherocytosis. *Seminar Lancet*. **2008**; 372: 1411–26.
- [21] **X. An and N. Mohandas.** Disorders of red cell membrane Blackwell Publishing Ltd. *British Journal of Hematology*. **2008**; 141: 367–375.
- [22] **GC. Kodippili, J. Spector, C. Sullivan, FA. Kuypers, R. Labotka, PG. Gallagher, K. Ritchie and PS. Low.** Imaging of the diffusion of single band 3 molecules on normal and mutant Erythrocytes. *Blood*. 11 June **2009**; 113, N° 24: 6237-6245.
- [23] **RC. Williamson, AM. Toyé.** Glycophorin A: Band 3 aid. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. **2008**; 41:35-43.
- [24] **G. Nicolas, and al.** Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liverhepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2002**; 99:4596–4601.
- [25] **M. Bichis, AR. Huber.** Les maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire: du tableau clinique aux mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents. *Annales de Biologie Clinique*. **2000** N°3; 58 : 277-89
- [26] **M. Maciag, D. Plochocka, A. Anna Salach and B. Burzynska.** Novel beta-spectrin mutations in hereditary spherocytosis associated with decreased levels of mRNA Blackwell Publishing Ltd. *British Journal of Haematology* **2009**; 146:326–332.
- [27] **P. Gascard, S. Choquet, N. Mohandas.** Protéine 4.1 : la famille s’agrandit. *Hématologie*. **1999**. N° 6 ; 5:439-46.
- [28] **G. Rank, R. Sutton, V. Marshall, RJ. Lundie, J. Caddy, T.Romeo, K. Fernandez, MP. McCormack, BM. Cooke, SJ. Foote, BS. Crabb, DJ. Curtis, DJ. Hilton, BT. Kile, and SM. Jane.** Novel roles for erythroid Ankyrin-1 revealed through an ENU-induced null mouse mutant. *Blood*. **2009**; 113, N°14: 3352-3362.

- [29] **WA. Anong, T. Franco, H. Chu, TL. Weis, EE. Devlin, DM. Bodine, X. An, N. Mohandas, and. PS. Low.** Adducin forms a bridge between the erythrocyte membrane and its cytoskeleton and regulates membrane cohesion. *Blood*. **2009**-N 9; 114: 1904-1912.
- [30] **AJ. Pang and. RAF. Reithmeier.** Interaction of anion exchanger 1 and glycophorin A in human erythroleukaemic K562 cells. *Biochemical journal*. **2009**; 421: 345–356.
- [31] **T. Cynober, Y. Brossard et B. Bader-Meunier.** Anémies hémolytiques du nouveau-né. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie*, 4-002-R-40, **2002**, 6 p.
- [32] **P. H. B. Bolton-Maggs, R. F. Stevens, N. J. Dodd, G. Lamont, P. Tittensor and MJ. King.** Guidelines for the diagnosis and management of hereditary Spherocytosis Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, **2004**; 126: 455–474.
- [33] **J. Delaunay, V. Nouyrigat, A. Proust, et al.** Different impacts of alleles alphaLEPRA and alphaLELY as assessed versus a novel, virtually null allele of the SPTA1 gene in trans. *Br J Haematol*. **2004**; 127:118–22.
- [34] **E. Miraglia del Giudice, C. Lombardi, M. Francese, et al.** Frequent de novo monoallelic expression of beta-spectrin gene (SPTB) in children with hereditary spherocytosis and isolated spectrin deficiency. *Br J Haematol*. **1998**; 101:251–4.
- [35] **J. Delaunay.** The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Reviews*. **2007**; 21, 1–20.
- [36] **TJ. Satchwell, DK. Shoemark, RB. Sessions, AM. Toye.** Protein 4.2: A complex linker. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. **2009**; 42: 201–210.
- [37] **D. Labie.** La maladie de Minkowski-Chauffard à l'heure de la biologie moléculaire: la spectrine aussi peut être responsable. *Hématologie*. **1996**; 102 :2-1

- [38] **SR. Cunha, S. Le Scouarnec, JJ. Schott, PJ. Mohler.** Exon organization and novel alternative splicing of the human ANK2 gene: Implications for cardiac function and human cardiac disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. **2008**; 45:724–734.
- [39] **L. Bruce.** Mutations in band 3 and cation leaky red cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. **2006**; 36:331–336.
- [40] **D. Laustriat, D. Koutsouris, J. Schwartz-Bloeh, I. Duwig, S. Goll, O. Kane, ML. North.** Déformabilité des érythrocytes décongelés. *Revue Française de Transfusion et immuno-hématologie Tome XXVIII*. **1985** N ° 4 p301-314.
- [41] **H. Guizouarn, S. Martial et F. Borgese.** Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge. *la leçon des poissons M/S : médecine sciences*, **2006**- N10 ; 22:824-825.
- [42] **A. Habibi, M. Khellaf, D. Bachir, A. Schaeffer, F. Galactéros, B. Godeau.** La séquestration splénique aiguë : Une complication rare et grave des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. À propos d'un cas. *La revue de médecine interne*. **2005** ; 26 : 339–342.
- [43] **F. Delhommeau, T. Cynober, P. O. Schischmanoff, P. Rohrlich, J. Delaunay, N. Mohandas, and G. Tchernia.** Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life *Bood* **2000**-N 2; 95: 393-397.
- [44] **C. Guitton, L. Garçon, T. Cynober, F. Gauthier, G. Tchernia, J. Delaunay, T. Leblanc, I. Thuret, B. Bader-Meunier.** Sphérocytose héréditaire: diagnostic et prise en charge chez l'enfant (Elsevier Masson SAS). *Archives de Pédiatrie*. **2009**; 16:556-558.
- [45] **P. Labrune.** Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. (Elsevier Paris). *Archives de Pédiatrie*. **2000** ; 4-002-R-30.
- [46] **P. Alter, B. Maisch.** Non-compaction cardiomyopathy in an adult with hereditary spherocytosis. *European Journal of Heart Failure*. **2007**; 9: 98 – 99.

- [47] **BE. Glader and JN. Lukens.** Hereditary spherocytosis and other anemias due to abnormalities of de red cell membrane. *Wintrobe's hematology 10 th Ed.* **1999**; 1132-1159.
- [48] **P. Collet.** Manifestations ostéoarticulaires des anémies. (Elsevier SAS). *EMC-Rhumatologie Orthopédie.* **2005**; 23:76–393.
- [49] **SE. Crary and GR. Buchanan.** Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* **2009**-N14; 114: 2861-2868.
- [50] **L. Garçon.** Diagnostic biologique des maladies constitutionnelles de la membrane érythrocytaire. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. *Archives de Pédiatrie.* **2009**;16:553-555.
- [51] **O. Fenneteau, M. Maier-Redelsperger.** Apport de l'examen pour le diagnostic constitutionnelle du frottis de sang de la pathologie du globule rouge. *Revue Française des Laboratoires, Elsevier, Paris.* juin/juillet **2000**, N° 324.
- [52] **A. Pribush, L. Hatskelzon, J. Kapelushnik. and N. Meyersteina.** Osmotic swelling and hole formation in membranes of thalassemic and spherocytic erythrocytes. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* **2003**; 31: 43–47.
- [53] **G. Stoya, B. Gruhn, H. Vogelsang, et al.** Flow cytometry as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis. *Acta Haematol.* **2006**; 116:186–91.
- [54] **MJ. King, JS. Smythe and R. Mushens.** Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology.* **2004** 124, 106–113.
- [55] **J. Thoma¹, D. Kutter, J.Janecki, J. Reichling, P. Groff.** La détection de l'elliptocytose par cytométrie de flux est-elle possible ? *Bulletin de la Société Luxembourgeoise de Biologie Clinique.* **2001**-N°1.
- [56] **F. Girodon , L. Garcon, E. Bergoin, M. Largier, J. Delaunay, F. Madeleine, F. Thibault, M. Maynadié, G. Couillaud, S. Moreira and T. Cynober.** Usefulness of the eosin-5⁷-maleimide cytometric method as a first-

line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis Journal Compilation. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*. **2008**; 140: 464–474.

- [57] **PHB. Bolton-Maggs, RF. Stevens, NJ. Dodd, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. **2004**; 126:455–74.
- [58] **X. Liu, ZY. Tang, Z. Zeng, X. Chen, WJ. Yao, ZY. Yan, Y. Shi, HX. Shan, DG. Sun, DQ. He, ZY. Wen.** The measurement of shear modulus and membrane surface viscosity of RBC membrane with Ektacytometry: A new technique. *Mathematical Biosciences*. **2007**; 209:190–204.
- [59] **G. Tchernia, B. Bader-Meunier, A. Beauchamp-Nicoud, et al.** Congenital dyserythropoietic anemias. *Hematol J*. **2004**; 5: S191–4.
- [60] **S. Rocha, E. Costa, C. Catarino, L. Belo, E. M. B. Castro, J. Barbot, A Quintanilha and A. Santos-Silva.** Erythropoietin levels in the different clinical forms of hereditary spherocytosis Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, **2005**: 131, 534–542.
- [61] **M. Kassis , F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpech.** Place du conseil génétique en médecine foetale Role of the genetic advice in foetal medicine. *EMC-Pédiatrie* 2005; 2116–150.
- [62] **J. Perrin, M. Marchand-Arvier, V. Latger-Cannard, C. Vigneron, T. Lecompte.** Une résistance globulaire osmotique normale n'exclut pas une mbembranopathie érythrocytaire ! À propos d'un cas d'elliptocytose héréditaire. *Ann Biol Clin*. **2006-N5**; 64 : 491-5.
- [63] **S. Perrotta, PG. Gallagher, N. Mohandas.** Hereditary spherocytosis. *Lancet*, **2008**; 372:1411-1426.
- [64] **M. Dubois.** Actualités de l'infection à parvovirus B19. *La revue de médecine interne*. **2004**; 25 :538–544.

- [65] **P.Sève, T. Ferry, A. Charhon, A. Calvet, C. Broussolle.** Manifestations systémiques des infections à Parvovirus B19. *La revue de médecine interne.* **2004** ; 25 :740–751.
- [66] **H. Tamary, S. Aviner, E. Freud.** High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* **2003**; 25:952-954.
- [67] **P. Senet.** Ulcères de jamb Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.* 2-0690, **2002**, 6 p.
- [68] **B.Granel, J. Serratrice, J. Rey, M. David, X. Pache, E. Bernit, L. Swiader, P. Disdier, P.J. Weiller.** Érythroblastopénie aiguë transitoire intrafamiliale et sphérocytose héréditaire : responsabilité du parvovirus B19. (Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS) *Rev Méd Interne.* **2001** ; 22 : 664-7.
- [69] **P. Klimeka, U. Kessler, S. Schiblib, S. Berger, Z. Zacharioua.** Lithiases biliaires chez les enfants. *Cabinet Forum Med Suisse.* **2009**-N12;9:246–250.
- [70] **C. Makarawiez, M. André, S. Trouillier, I. Delèvaux, H. Lafeuille, O. Aumaitre.** Réactivation de l'EBV compliquée d'infarctus splénique. *La revue de médecine interne.* **2008**-N S3; 29, 378.
- [71] **C. Breuer, G. Janssen, HJ. Laws, J. Schaper, E. Mayatepek, H. Schrotten, T. Tenenbaum.** Splenic infarction in a patient hereditary spherocytosis, protein C deficiency and acute infectious mononucleosis. *Eur J Pediatr.* **2008**; 167:1449–1452.
- [72] **Y. Deugnier, R. Moirand, M. Mendler, P. Brissot.** Surcharges en fer non hémochromatosiques. *Hépatogastro* ; avril **2000**: 7 ; 2;103-8.
- [73] **J. B. Brandenburg , F. Demarmels.** Biasiutti Hereditary spherocytosis and hemochromatosis. *Ann Hematol.* **2002**; 81:202209.
- [74] **DL. Diesen, SA. Zimmerman, CD. Thornburg, RE. Ware, M. Skinnerd, KT. Oldham, HE. Rice.** Partial splenectomy for children with congenital

hemolytic anemia and massive splenomegaly. *Journal of Pediatric Surgery*. **2008**. 43, 466–472.

- [75] **R. Reliene, M. Mariani, A. Zanella, et al.** Splenectomy prolongs in vivo survival of erythrocytes differently in spectrin/ankyrin and band 3-deficient hereditary spherocytosis. *Blood*. **2002**; 100: 2208–15.
- [76] **SW. Eber, R. Armbrust, W. Schroter.** Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr*; **1990**; 117:409-16.
- [77] **A. Sandler, G. Winkel, K. Kimura, et al.** The role of prophylactic cholecystectomy during splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg*. **1999**; 34:1077–8.
- [78] **B. Delaitre, G. Champault, C. Barrat, D. Gossot, L. Bresler, C. Meyer, D. Collet, G. Samama, et la Société française de chirurgie laparoscopique.** Splénectomie laparoscopique pour maladies hématologiques. Étude de 275 cas. Éditions scientifiques et médicales Elsevier *Ann Chir*. **2000** ; 125 : 522-9.
- [79] **RK. Minkes, M. Lagzdins, JC. Langer.** Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg*. **2000**; 35:699-701.
- [80] **MM. Konstadoulakis, E. Lagoudianakis, PT. Antonakis, et al.** Laparoscopic versus open splenectomy in patients with beta thalassemia major. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. **2006**; 16: 5–8.
- [81] **B. Bader-Meunier, F. Gauthier, F. Archambaud et, al.** Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood*. **2001**; 399–403.
- [82] **GA. Stoehr, JN. Julian, J. Luecken, et al.** Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol*. **2006**; 132:791–3.
- [83] **AS. De Buys Roessingh, P. de Lagausie, P. Rohrlich, et al.** Followup of partial splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg*. **2002**; 37:1459–63.

- [84] **FJ. Rescorla, SA. Engum, KW. West, et al.** Laparoscopic splenectomy has become the gold standard in children. *Am J Surg.* **2002**; 68:297–301.
- [85] **S. Benoist.** Les complications à moyen et long terme de la splénectomie. Éditions médicales et scientifiques Elsevier SAS, *Ann Chir.* **2000**; 125 : 317–24.
- [86] **X. Jais, V. Ioos, C. Jardim, et al.** Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* **2005**; 60:1031–4.
- [87] **FK. Pedersen.** Postsplenectomy infections in Danish children splenectomized 1969–1978. *Acta Paediatr Scand.* **1983**; 72: 589–95.
- [88] **E. Castagnola, F. Fioredda.** Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol.* **2003**; 71:319-26.
- [89] **GA. Stoehr, MA. Rose, SW. Eber, et al.** Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* **2006**; 132: 788–90.
- [90] **JM. Davies, R. Barnes, D. Milligan.** Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med.* **2002**; 2:440–3.
- [91] **DS. Rosenblatt, VM. Whitehead.** Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol.* **1999**; 36:19–34.
- [92] **G. Tchernia, F. Delhommeau, S. Perrotta, et al.** Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J.* **2000**;1: 146–52.
- [93] **M. Schiff, S. Hays, L. Sann, et al.** Utilisation de l'érythropoïétine chez un nouveau-né atteint de sphérocytose héréditaire. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) therapy in a newborn with hereditary spherocytosis. *Arch Pediatr.* **2003**; 10:333–6.

- [94] **S. Hosono, A. Hosono, H. Mugishima, et al.** Successful recombinant erythropoietin therapy for a developing anemic newborn with hereditary spherocytosis. *Pediatr Int.* **2006**; 48:178–80.
- [95] **N. Casadevall, J. Nataf, B. Viron, A. Kolta, JJ. Kiladjian, P. Martin-Dupont, et al.** Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New Engl J Med.* **2002**; 346:469–75.
- [96] **A. Zipursky.** The risk of hematopoietic growth factor therapy in newborn infants. *Pediatr Res.* **2002**; 51:549.
- [97] **M. Marchetti, S. Quaglini, G. Barosi.** Prophylactic splenectomy and cholecystectomy in mild hereditary spherocytosis: analyzing the decision in different clinical scenarios. *J Intern Med.* **1998**; 244: 217–26.
- [98] **BD. Schirmer, KL. Winters, RF. Edlich.** Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants.* **2005**; 15: 329-38.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثقل العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 16

سنة : 2010 :

مرض تكاثر الكرويات الوراثي:

معطيات نظرية

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد: هبون عيسى

المزداد في: 20 يونيو 1984 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: غشاء كريات الدم الحمراء – مرض تكاثر الكرويات
الوراثي – الكروية – استئصال الطحال.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

}

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الاطفال

السيد: عز العرب مسرار

استاذ مبرز في علم الدم و البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في مبرز علم الدم

السيدة: نزهة المسعود

أستاذة مبرزة في علم الدم