

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 77

**LES PATHOLOGIES MEMBRANAIRES
ERYTHROCYTAIRES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Hasnae ABBEID
Née le 04 Mars 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Erythrocytes – Altérations – Elliptocytose.

JURY

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

Mme. A. DAMI

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réani
 Médecine Interne
 Anesthésie Réani
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologic
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine

*Enseignants Militaires



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

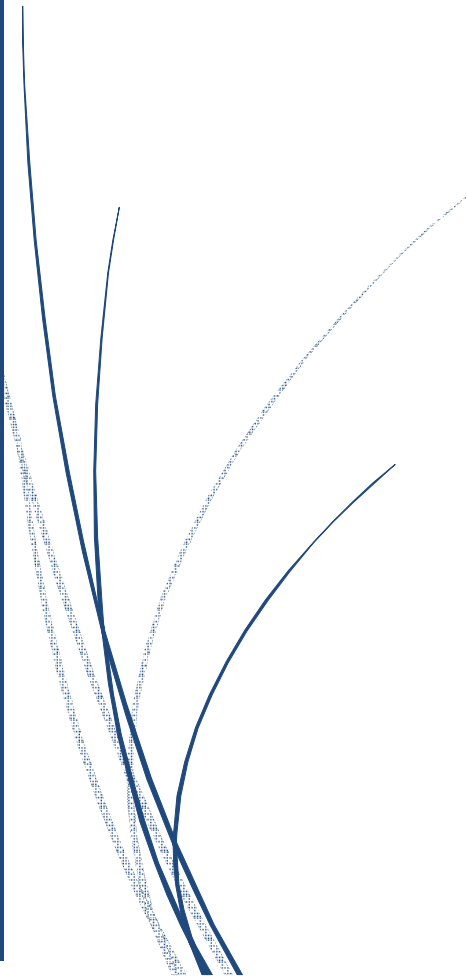
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

*A mon cher frère Khalid ,sa femme Ikram
et leur fille Mariam*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour
vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mon cher frère AZIZ et sa femme Chaimae

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

*A ma très chère sœur Zineb ;
son mari Abdssamad et leur fille Aya*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection indéfectible.*

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

*A ma très chère sœur et jumelle Hassania; et
son mari Youssef:*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection indéfectible.*

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mes amis(es)

Manal, Hind, Firdaous,...

Yacine, Abdoulouahed, A la mémoire de mon ami mohammed reda ...

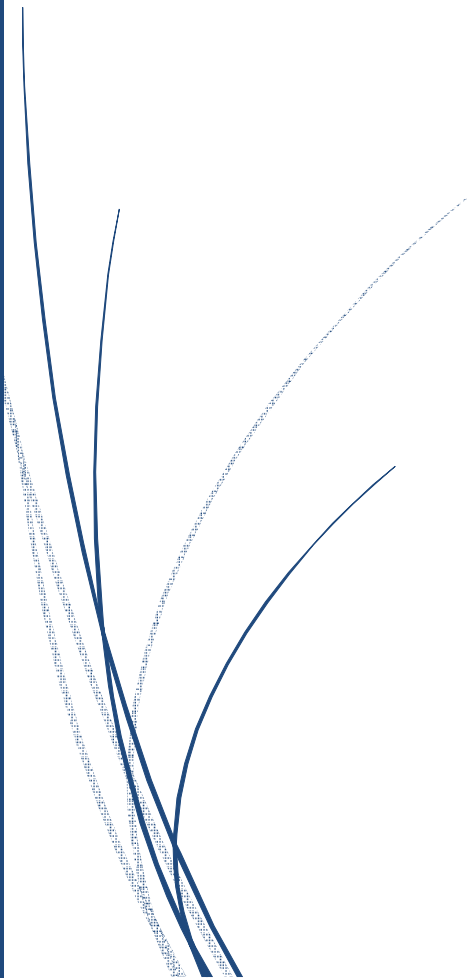
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Madame le professeur NAZIH Mouna

*Professeur d'hématologie biologique à la faculté de médecine
et de pharmacie de RABAT*

*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 maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur MASRAR Azlarab

Professeur d'hématologie biologique à la faculté de médecine

et de pharmacie de RABAT

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur BENKIRANE Souad

*Professeur d'hématologie biologique à la faculté de médecine
et de pharmacie de RABAT*

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

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de
notre reconnaissance.*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur DAMI Abdellah

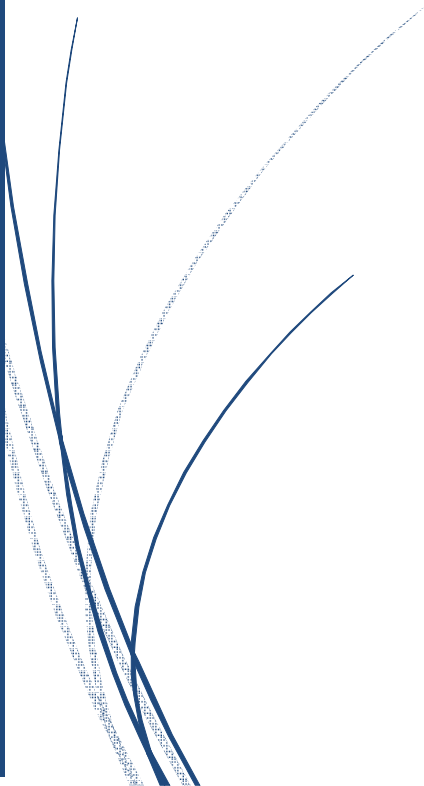
Professeur de biochimie à la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer
nos sincères remerciements et notre profond respect.*



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

ADNc	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
AMPC	: Adenosine monophosphate cyclique
ANK1	: Ankyrin 1
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ATP	: Adenosine triphosphate
BCAM	: Basal cell adhesion molecule
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CDAN1	: Gene prduct codanin 1
Da	: Dalton
EH	: Elliptcytose héréditaire
EPB3	: Erythrocyte membrane protein band 3
EPB41	: Erythrocyte membrane protein band 4
Glu	: Glutamine
GPA	: Glycophorine A
GPC	: Glycophorine C
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
HbS	: Hemoblobine drépanocytaire s
kDa	: Kilodaltons
Lys	: Lysine
MGG	: May-Grünwald Giemsa
PM	: Poids moléculaire

RFLP : Polymorphisme de la longueur des fragments de restriction

RP : Retard pondéral

S/V : Surface/volume

SDS-PAGE : Electrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire sur gel de polyacrylamide

SH : Sphérocytose héréditaire

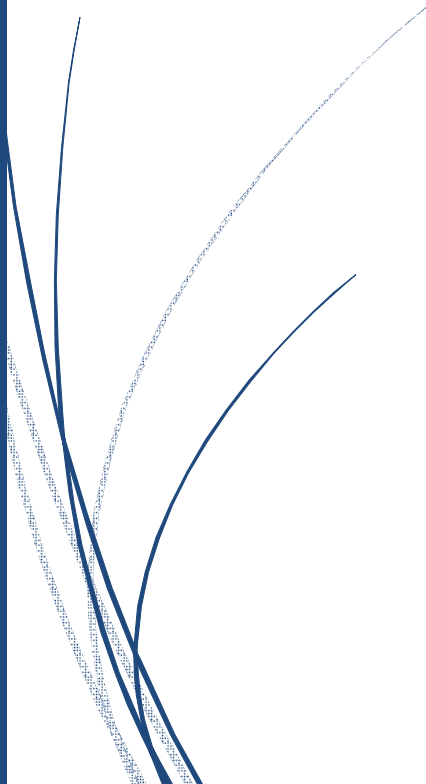
SPTA1 : Spectrin alpha erythrocytic1

SPTB : Spectrin beta erythrocytic

VCAM :Vascular cell adhesion molecule



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

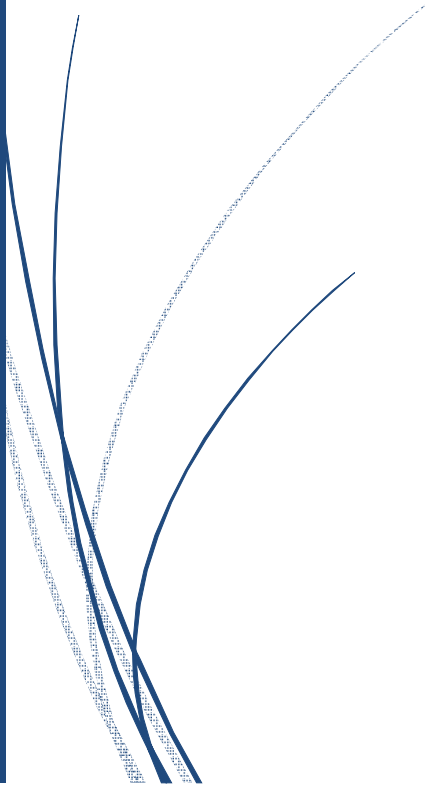
Figure 1 : Membrane érythrocytaire (GPA : glycophorine A, GPC :glycophorine C)	6
Figure 2 : Electrophorégramme en gel SDS-polyacrylamide des protéines membranaires des hématies humaines	8
Figure 3 : Coupe transversale du squelette érythrocytaire.....	14
Figure 4 : Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes	17
Figure 5 : Observation au microscope à balayage électronique des globules rouges d'un sujet sain (A) et d'un sujet atteint de sphérocytose héréditaire (B)	18
Figure 6 : Pathophysiological effects of hereditary spherocytosis	19
Figure 7 : Illustration de la transmission autosomique dominante. Un des parents porte le gène muté (A) et est atteint de sphérocytose (en rouge). Un enfant sur deux reçoit le gène défectueux « A » de son père et hérite de la maladie	22
Figure 8 : Illustration de la transmission autosomique récessive.....	23
Figure 9 : Frottis sanguin coloré en MGG montrant des élliptocytes	31
Figure 10 : Les hématies prennent la forme typique en « faucille » ou drépanocytes.	38
Figure 11 : Structure de l'hémoglobine	39
Figure 12 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire	41
Figure13 : mécanisme de polymérisation de l'Hb et formation des drépanocytes	42
Figure 14 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	43
Figure 15 : Mécanisme de la falciformation des hématies	43
Figure 16 : Altérations membranaires du globule rouge drépanocytaire	44
Figure 17 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose	46
Figure 18 : Transmission autosomique récessive de l'Hb C.....	49

Liste des tableaux

Tableau I: Principaux gènes impliqués dans la sphérocytose héréditaire.	20
Tableau II : Mutations de la bande 3 associées à une sphérocytose héréditaire.	28
Tableau III : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents	40



SOMMAIRE



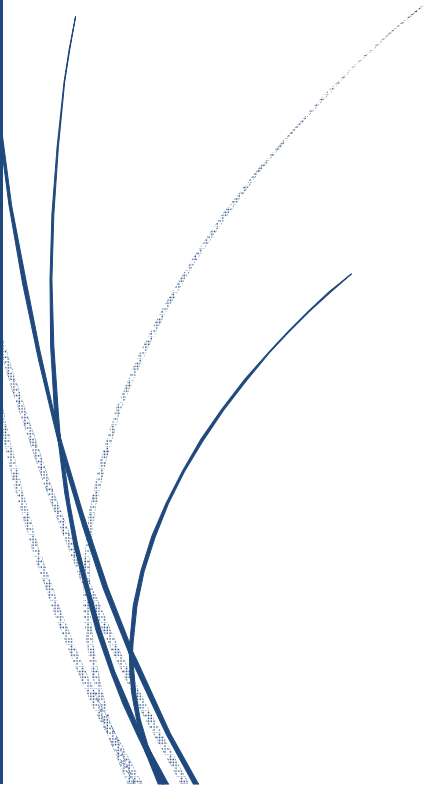
INTRODUCTION	1
VOLET 1 : MALADIES MEMBRANAIRES ERYTHROCYTAIRES	3
Chapitre 1 : Ultrastructure du globule rouge.....	4
I. Rappel physiologique.....	5
II. Composition protéiques de la membrane érythrocytaire	7
II-2 :Protéines membranaires	7
II.2.1. Protéines transmembranaires.....	9
II.2.2. Squelette membranaire	9
A. La Spectrine.....	10
B. L'Ankyrine.....	10
C. L'actine.....	10
D. La Protéine 4.1 ou 4.1R	11
E. La Protéine 4.2	11
F.L'adducine	12
III / Interactions entre divers constituants de la membrane érythrocytaire	13
Chapitre 2 : la sphérocytose héréditaire.....	15
I Définition	16
II- Physiopathologie	17
III- bases génétique de la sphérocytose héréditaire	20
III.1. Gènes impliqués dans la SH.....	20
III.2. Altérations moléculaires des protéines de la membrane érythrocytaire dans la sphérocytose héréditaire	21

III.2.1. Déficit en spectrine	24
III.2.2. Déficit en ankyrine.....	24
III.2.3. Déficit en protéine bande 3	26
III.2.4. Déficit en protéine 4.2	29
CHAPITRE 3 : Elliptocytose héréditaire :	30
I-Introduction	31
II-Physiopathologie	32
III/Altérations moléculaires des protéines de la membrane érythrocytaire dans l'elliptocytose héréditaire	32
III-1/ mutations dans le gène « SPTA1».....	32
III-2/ mutations dans le gène « SPTB »	33
III-3/ mutations dans le gène « EPB41 »	33
VOLET 2 : LES HEMOGLOBINOPATHIES.....	35
Chapitre 1 : la drépanocytose	36
I-Introduction	37
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : (84-15pdf)	38
II-1/ Structure de l'Hémoglobine.....	38
II-2/ Transmission génétique:.....	40
III-Physiopathologie	41
III-1/ Considérations générales.....	41
III-2/ Mécanisme de base: polymérisation de l'hémoglobine S et altérations érythrocytaires	42
III-3/ Adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium	45

Chapitre 2 : Hémoglobinose c	47
I-Définition	48
II-Pathogénie	48
III Physiopathologie de l'hémoglobinose C	50
CONCLUSION	52
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION: (1)(2)



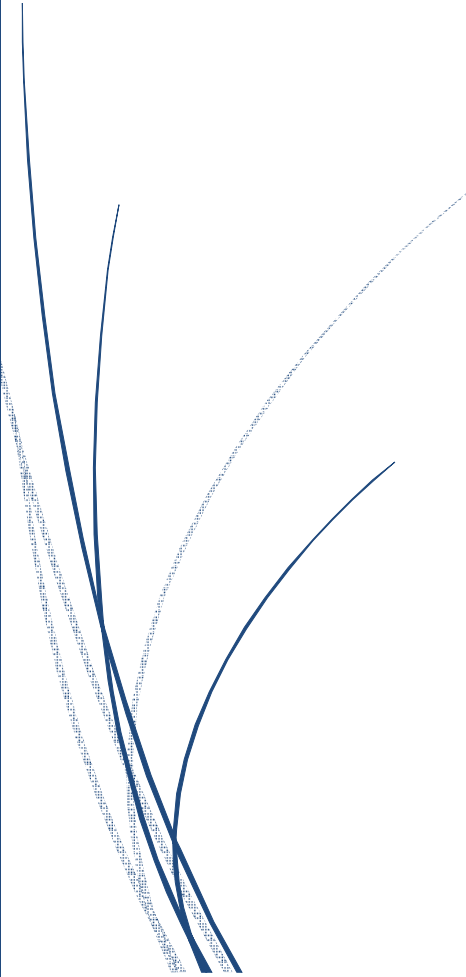
Le squelette érythrocytaire est une assemblée de protéines tapissant la face interne de la membrane plasmique. Il confère aux hématies la souplesse et la résistance qui leur sont nécessaires. Ses protéines, principalement la spectrine, l'actine et la protéine 4.1, leur assemblage et leur amarrage à des protéines transmembranaires ont été disséqués. L'elliptocytose et la sphérocytose héréditaires constituent par excellence les maladies génétiques du squelette érythrocytaire. Elles résultent d'un extraordinaire éventail de mutations. Ces dernières contribuent à cerner les relations structure-fonction au sein du squelette et parfois permettent de retracer, par bribes, l'histoire des populations concernées.

Parmi les pathologies membranaires érythrocytaires on note ainsi les hémoglobinopathies qui sont le plus souvent responsables d'anémies hémolytiques, dont la plus fréquente est la drépanocytose. L'anomalie hémoglobinique se caractérise par l'apparition d'une hémoglobine pathologique qui se distingue des hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Les anomalies les plus fréquentes touchent les chaînes polypeptidiques β , plus rarement les chaînes α , exceptionnellement les chaînes γ ou δ .

Dans ce travail nous nous intéressons aux aspects physiopathologiques moléculaires et cellulaires des pathologies membranaires érythrocytaires tout en soulignant la place des altérations de la membrane du globule rouge au sein de ces maladies.



*VOLET 1 : MALADIES MEMBRANAIRES
ERYTHROCYTAIRES*



CHAPITRE 1 :
ULTRASTRUCTURE DU GLOBULE
ROUGE

I. Rappel physiologique: (3,4,5,6,7,8,9,10,11)

Le globule rouge (GR), encore appelé hématie ou érythrocyte, a très tôt attiré l'attention des physiologistes et des expérimentés. Découvert dès le 17^{ème} siècle (en 1658) par le célèbre naturaliste l'allemand Jan Swammerdam, puis fut parfaitement décrit par Leeuwenhoek qui mit en évidence sa géométrie cellulaire, le GR est de forme discoïde, de 7 micromètres de diamètre, a un rapport surface/volume (S/V) élevé à l'origine d'un surplus important de membrane et de cytosquelette. Au cours des 120 jours de son existence, le GR doit se faufiler dans la microcirculation et négocier le franchissement d'étroits capillaires, particulièrement, les sinus spléniques qui n'ont que 0,5 à 1 μm de diamètre. Pour ce faire, il possède une déformabilité passive et une élasticité remarquable qui lui permet de supporter les variations d'osmolarité et subir les turbulences sanguines régnant dans les gros vaisseaux. Cette cellule mature de la lignée érythrocytaire ne possède pas de noyau, donc pas de matériel génétique et chromosomique, elle est réduite à un cytoplasme constitué essentiellement d'hémoglobine et à une membrane érythrocytaire comportant une bicouche lipidique sous laquelle est ancré un réseau bidimensionnel de protéines et de squelette.

La membrane érythrocytaire (Figure 1) ou stroma ou « Ghost » (en terminologie anglo-saxonne) assure au GR sa forme biconcave, sa plasticité et sa déformabilité. Elle renferme 52% de protéines, 40% de lipides et 8% de glucose intriqués dans une structure complexe. Les lipides forment une double couche de phospholipides opposés par leur côté hydrophobe (non polaire), alors que les parties hydrophiles (polaires) sont rejetées vers l'extérieur. Dans cette bicouche phospholipidique baignent deux types de protéines :

- Les protéines extrinsèques (situées au niveau du feuillet interne lipidique) constituent l'armature du squelette érythrocytaire responsable de la forme et la déformabilité du GR, et dont l'altération modifie dans une large mesure la morphologie des érythrocytes par une fragmentation de la membrane en petites vésicules.

- Les protéines intrinsèques ou transmembranaires, qui traversent de part en part la double couche lipidique, facilitent les échanges du GR avec le milieu extérieur et assurent sa stabilité en se fixant sur les protéines du cytosquelette. Ces protéines sont nommées en

fonction de leur mobilité au cours de l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide (SDS-PAGE).

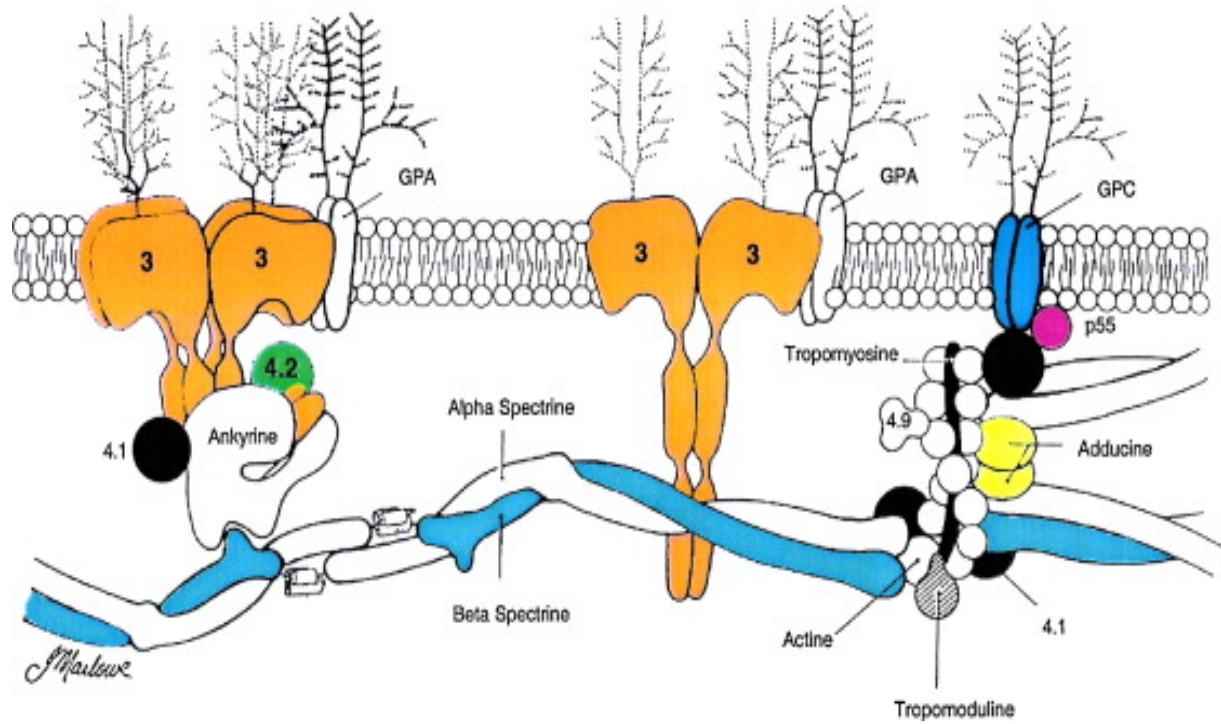


Figure 1 : Membrane érythrocytaire (GPA : glycophorine A, GPC :glycophorine C) [12].

II. Composition protéiques de la membrane érythrocytaire :

II-2 :Protéines membranaires : [5,10,11,13,14,16].

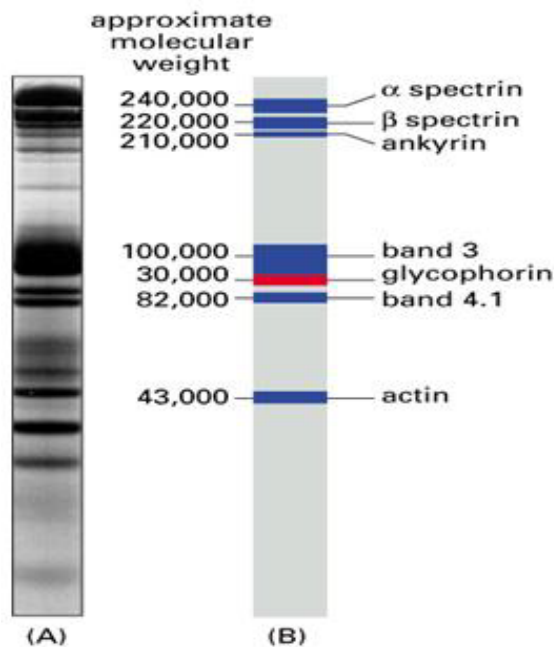
Bien que les lipides aient un rôle principal dans la structure de la membrane plasmique, les protéines membranaires en assurent la quasi-totalité des fonctions. Elles servent entre autre, de récepteurs spécifiques, d'enzymes et de transporteurs.

Elles vont participer à la courbure et à la stabilité traduisant la dynamique fonctionnelle des membranes. L'inventaire des protéines d'hématies par électrophorèse sur gel polyacrylamide (figure 2) montre que leur poids moléculaire(PM) varie entre 220000 et 240000 daltons (Da). Les protéines qui sont parfois de très longs polymères, possèdent une chaîne polypeptidique avec une extrémité aminoterminal (NH₂) et une extrémité carboxy-terminale (COOH). Elles changent de forme suivant les conditions de l'environnement. 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 220 000 et 240 000 Da. Juste en dessous de β , la bande 210 kilodaltons (KDa) de l'ankyrine n'est séparée de β que dans la technique de Fairbanks. Le 3ème composant principal est la bande 3 ou canal des anions, de PM 95 000 Da, la tache bien limitée vers les PM 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

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 78000 Da, puis la protéine 4.2 (appelée pallidine) de PM 72000 Da, la protéine 5 est le monomère de l'actine de PM 43000 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 PM 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 100 KDa et de la bande 4.5 du transporteur en glucose .

Les principales protéines extrinsèques sont la spectrine, l'ankyrine, l'actine, la protéine 4.1 et, de façon marginale, la protéine 4.2 . Elles s'entrelacent pour former un maillage protéique. La spectrine 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.



A) : Observation du gel, après coloration au bleu de Coomassie (D'après Marchesi et al 1976).

(B) : Schéma des différentes protéines observées sur le gel bandes sont numérotées selon la nomenclature de Fairbanks et al (1971).

Figure 2 : Electrophorégramme en gel SDS-polyacrylamide des protéines membranaires des hématies humaines [15].

On peut distinguer deux classes de protéines membranaires selon un critère d'extraction:

- D'une part, les protéines intrinsèques (ou intégrales ou transmembranaires) qui sont insolubles dans les solvants aqueux et qu'on ne peut extraire que si l'on déstabilise suffisamment la membrane avec des détergents.
- D'autre part, les protéines extrinsèques (ou périphériques) extractibles par des solutions tamponnées acide ou basique si la force ionique est suffisamment élevée.

II.2.1. Protéines transmembranaires : [16,17]

Les protéines transmembranaires traversent la membrane hydrophobe par une séquence particulière de 20 à 30 acides aminés agencés en hélice alpha. Au sein de cette structure, les interactions hydrophiles (liaisons hydrogènes) se produisent à l'intérieur, tandis que l'extérieur de l'hélice est hydrophobe et donc compatible avec l'environnement apolaire lipidique. Les segments d'hydrophobicité sont identifiables grâce à leur profil d'hydropathie. Ces protéines ne peuvent être solubilisées qu'en présence de détergents forts ou de solvants organiques.

Les protéines transmembranaires comportent généralement trois parties : Le domaine extracellulaire est le plus souvent glycosylé et porte les antigènes de groupes sanguins. Le domaine intramembranaire est très hydrophobe et traverse la bicouche soit en une ou plusieurs hélices alpha soit en tonneau beta. Le domaine cytoplasmique qui se lie avec les protéines périphériques. Ces protéines sont représentées par les bandes 3 et 4,5 et par des sialoglycoprotéines qui, à cause de leurs contenus élevés en acide neuraminique, réagissent avec le réactif de schiff qui s'associe à l'oxydation par l'acide périodique, la fuschine bisulfite.

II.2.2. Squelette membranaire : [6,18]

Le squelette érythrocytaire est un assemblage de protéines entrelacées en mailles régulières tapissant la face interne de la membrane plasmique. Il confère aux hématies la souplesse et la résistance qui leur sont nécessaires. Ses protéines, principalement la spectrine, l'actine et la protéine 4.1.

A. La Spectrine : [10,18,19,20]

La spectrine érythroïde a été isolé par L. Cioe et P. Curtis en 1985 à partir d'une banque érythroïde murine. C'est le composant majeur du squelette. Elle représente 25% de la masse totale des protéines sous membranaires. Ses propriétés élastiques en font un élément essentiel. Il en existe 200000 copies par cellule. La spectrine est une protéine hétérodimérique fibrillaire composée de deux chaînes hautement homologues, α et β , enroulées l'une sur l'autre en hélice pour former un dimère $\alpha\beta$. Les brins α et β ont un PM respectivement de 280 kDa à 246 kDa. Ils sont codés par deux gènes SPTA1 (spectrin alpha erythrocytic1) et SPTB (spectrin beta erythrocytic), situés sur les chromosomes 1q22-q23 et 14q23-q24.2.

B. L'Ankyrine : [18,21].

L'ankyrine est la principale protéine d'ancrage du squelette membranaire. Elle a un PM de 210 kDa, et contient 1880 acides aminés. Elle est codée par le gène ANK1 (Ankyrin 1) situé sur le bras court du chromosome 8 dans la région 11.2 et contenant 42 exons. Son architecture modulaire et sa capacité à interagir avec de nombreuses protéines, organise et stabilise le cytosquelette.

En outre, de nouvelles fonctions aujourd'hui attribuées à l'ankyrine incluent la biogenèse membranaire et la formation de barrières de diffusion qui maintiennent la polarité subcellulaire.

C. L'actine : [10,13,22]

Découverte au début des années 40, il s'agit d'une protéine globulaire, appelée actine G, constituée d'une chaîne polypeptidique unique de 375 acides aminés. Elle apparaît comme l'une des protéines les mieux conservées au cours de la phylogenèse. On distingue six isoformes qui ne diffèrent que par quelques acides aminés et s'expriment d'une façon indépendante de l'espèce, mais spécifique du tissu cellulaire et du stade de développement. Il s'agit de quatre isoformes α musculaires, et de deux isoformes cytoplasmiques non musculaires (actines β et γ).

L'actine érythrocytaire de type beta non musculaire, se présente sous forme de protofilaments formés par la polymérisation de 12 à 17 monomères d'actine. Ces filaments ont une structure hélicoïdale et une longueur de 30 à 40 nm. La limitation de polymérisation est due à la protéine 4.9 considérée comme la molécule de coiffage d'actine. (Elle encapuchonne les moignons d'actine et évite l'apparition de microfilaments inutiles). L'actine F est directement reliée à la spectrine en formant le complexe de la jonction qui assure la continuité entre le cytosquelette et la membrane plasmique. Ceux-ci participent à de nombreux processus biologiques vitaux tels que la motilité cellulaire, la contraction musculaire et la mise en place du cytosquelette.

D. La Protéine 4.1 ou 4.1R : [18,23,24]

La protéine 4.1 érythrocytaire, que nous appelons dorénavant 4.1R pour la distinguer de trois nouvelles protéines 4.1 apparentées, est une phosphoprotéine de 80 kDa, abondamment exprimée dans le GR (200 000 copies/érythrocyte). Le gène codant pour cette protéine est localisé au niveau du chromosome 1p33-p34.2.

La protéine 4.1 R confère au GR sa déformabilité et sa résistance mécanique au stress circulatoire. Elle ne constitue non seulement un support structural pour les membranes cellulaires, mais elle joue aussi un rôle primordial dans le fonctionnement cellulaire, spécialement dans le triage des protéines au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, la réorganisation dynamique du noyau lors de la division cellulaire ou bien encore la régulation de fonctions de protéines transmembranaires telles que certains canaux ioniques ou d'enzymes interagissant avec la membrane.

E. La Protéine 4.2 : [18,25]

La protéine 4.2 (691 acides aminés) existe à raison de 200000 copies par érythrocyte. Sa cartographie est mal établie. C'est une protéine périphérique de 72 kDa, codée par un gène EPB 42 (Erythrocyte membrane protein band4). Elle est située sur le chromosome 15 (q15 à q21) et est formée de 13 exons et 12 introns. La fonction directe de cette protéine n'est pas claire, à part son interaction avec la protéine bande 3.

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.

F.L'adducine : [10,18,26,27]

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 α , β et γ qui sont exprimés dans de nombreux tissus. Dans l'érythrocyte, l'adducine est présente sous la forme d'hétéromère, formée par l'association de sous-unités α et β . Toutes ces formes ont la même structure moléculaire : un domaine globulaire N-terminal de 39 kDa (résidus 1-354), résistant aux protéases nommés 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, dont la séquence est similaire au domaine de la protéine MARKS. 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 dépendante (AMPC). 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 / Interactions entre divers constituants de la membrane érythrocytaire : [6,28]

Les données cliniques démontrent clairement l'importance cruciale de la forme des érythrocytes pour leur fonction principale de transport de l'oxygène. Cette forme discoïdale biconcave assure la plus grande surface possible et, en même temps, une très grande déformabilité et une résistance accrue aux forces hydrodynamiques complexes auxquelles, les hématies sont soumises dans la circulation sanguine. Il est généralement admis que cette forme dépend du squelette membranaire. Ce dernier apparaît en microscope électronique sous forme d'un filet protéique souple feutrant la face cytosolique de la membrane. Il possède trois composants majeurs qui s'articulent à travers des interactions dites horizontales et d'autres verticales (figure 3).

- Les interactions horizontales constituent la trame du cytosquelette et forment un réseau aux mailles régulières. La première interaction est assurée par l'association tête à tête des deux dimères de la spectrine en tétramère. Elle met en jeu les régions N-terminales (domaine $\alpha 1$) de la chaîne α . L'importance des interactions entre les dimères de la spectrine tient au fait que les anomalies de tetramerisation s'accompagnent en général d'une fragilité du cytosquelette qui conduit à la perte de fragments membranaires et à une hémolyse pathologique. La seconde interaction correspond à la fixation de l'actine à la partie caudale du dimère de la spectrine (domaine αV et $\beta 1V$) par l'intervention de la protéine 4.1. L'ensemble forme le complexe ternaire.

- Les interactions verticales fixent le réseau protéique sur la couche lipidique. Les principales protéines impliquées sont la protéine bande 3, l'ankyrine, la spectrine et la protéine 4.2. A 20 nm de son site d'auto-association, la spectrine (domaine βII) interagit avec la portion cytoplasmique (43 kDa) de la bande 3. Par sa portion transmembranaire, la bande 3, glycoprotéine dont il existe 1000000 copies par hématie, catalyse la diffusion des anions Cl^- et $HC03^-$. Pour autant, le contact spectrine fragment 43 kDa n'est pas direct, mais se fait par l'entremise d'une tierce protéine appelée ankyrine. Celle-ci a trois domaines, définis à nouveau par leurs PM : 89, 67 et 55 kDa. Le premier interagit avec la bande 3, le second avec

la spectrine. Une autre protéine encore intervient, nommée protéine 4.2, qui module l'interaction ankyrine-bande 3.

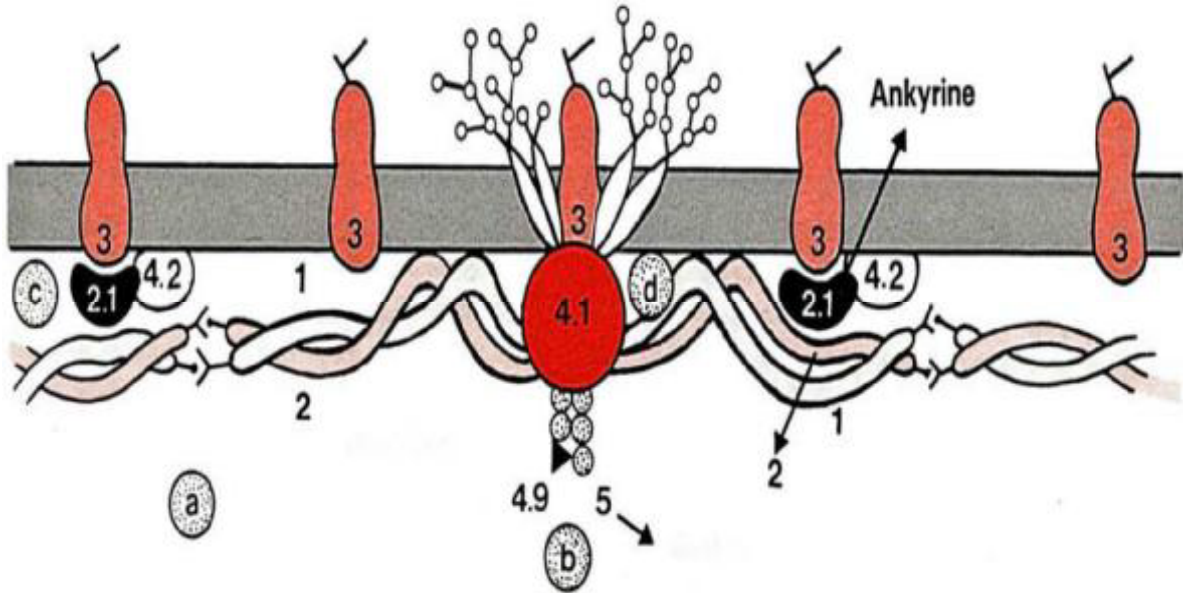


Figure 3 : Coupe transversale du squelette érythrocytaire.

(1) : chaîne α de la spectrine ; (2) : chaîne β de la spectrine

(a) : site d'autoassociation du dimère de la spectrine ; (b) : complexe ternaire

« spectrine, actine, protéine 4.1 » ; (c) : articulation « spectrine, ankyrine, protéine 4.2, bande 3»

; (d) : interaction de la protéine 4.1 avec la bande 3 et les glycophorines [6].

CHAPITRE 2 :
LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

I Définition : [29,30,31,]

La sphérocytose héréditaire (SH) ou la maladie de Minkowski Chauffard est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles rencontrées en Europe et en Amérique du Nord. Son incidence est d'environ un cas pour 5000 naissances. Elle est due à une anomalie du cytosquelette sous membranaire responsable d'une perte de la surface membranaire, d'une concentration cellulaire élevée en hémoglobine (Hb) et d'une réduction de la déformabilité des hématies. Sa transmission est habituellement autosomique dominante, mais dans 25 à 35% des cas, aucune anomalie hématologique caractéristique n'est retrouvée chez les deux parents.

La SH est très hétérogène en ce qui concerne l'expression clinique. Elle se manifeste à tout âge, depuis la période néonatale jusqu'au troisième âge. Son diagnostic est en général aisé lorsqu'il existe des antécédents familiaux. Il repose toujours sur des signes cliniques et biologiques d'hémolyse chronique associé à un faisceau d'arguments étiologiques.

Il existe une grande variabilité concernant le début des symptômes ou leur gravité. La grande majorité des patients atteints de la SH sont porteurs d'une anémie modérée, mais la maladie peut rester méconnue et découverte à l'occasion d'une crise de déglobulisation.

L'évolution spontanée de cette affection se fait sur un mode chronique.

L'anémie de base est souvent bien tolérée du fait d'une hémolyse compensée. En général, la SH est une maladie bénigne compatible avec une espérance de vie à peu près normale, elle peut ne présenter aucun signe et n'être découverte que lors d'un bilan systématique, mais la maladie peut également surgir suite à une série de complications : crise d'érythroblastopénie, lithiase biliaire, retard de croissance et de développement, et plus rarement l'ulcère des jambes et l'hématopoïèse extramédullaire.

La prise en charge de la SH comprend deux volets essentiels : un traitement symptomatique basé sur la transfusion et la supplémentation en folates, et un traitement curatif basé sur la splénectomie totale ou subtotalaire. La surveillance clinique et hématologique attentive est nécessaire afin d'éviter la rechute et les complications potentielles.

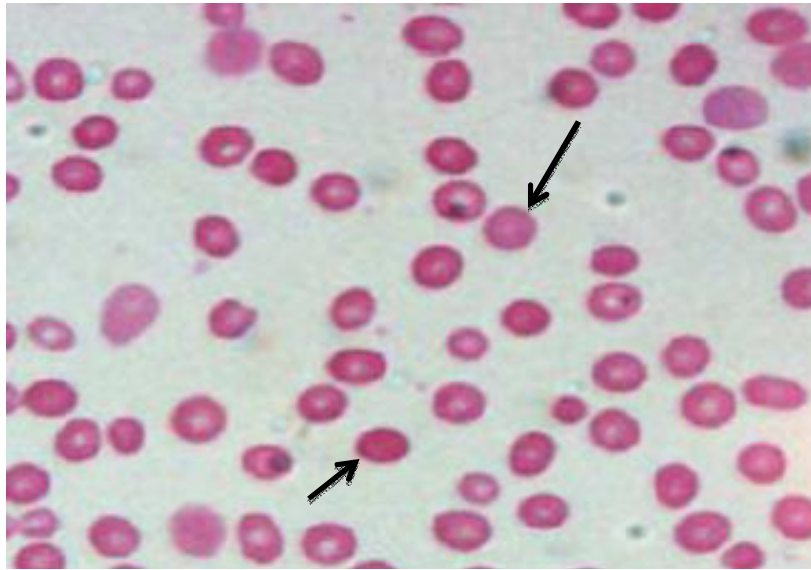


Figure 4: Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes [32].

II- Physiopathologie : [5,10,12,33,34]

Au cours de sa vie dans la circulation, le GR accomplit, pendant 120 jours, la tâche indispensable de livraison de l'oxygène aux 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 GR est de 7 microns mais il peut traverser des pores de 1, voire 0,5 microns. Cette adaptation de la microcirculation, essentielle pour assurer la survie cellulaire, n'est possible pour le GR 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 biconcave.

Le GR est un sac dont le contenu, l'hémoglobine, est fluide. Le sac lui-même a un rapport S/V 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 hémoglobine, diminution du

rapport S/V 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.

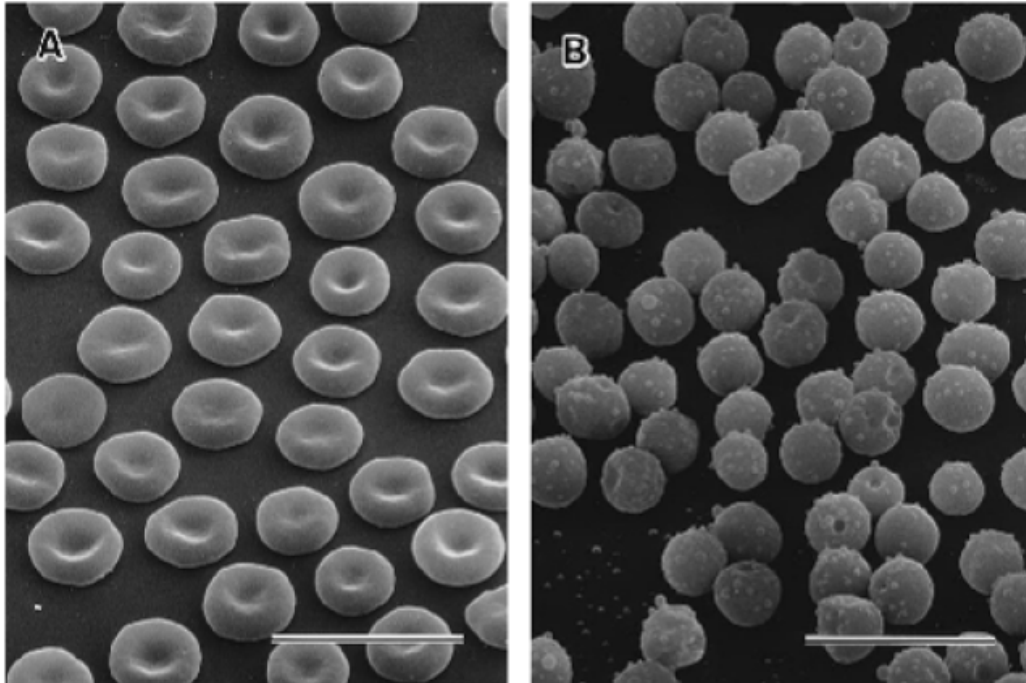
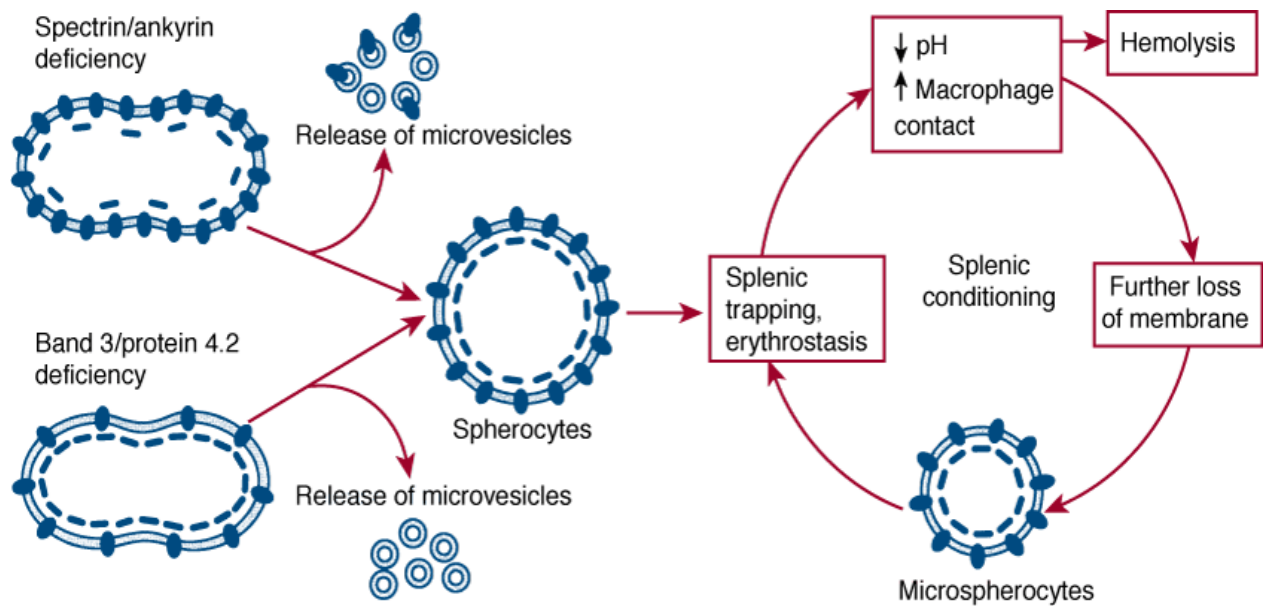


Figure 5 : Observation au microscope à balayage électronique des globules rouges d'un sujet sain (A) et d'un sujet atteint de sphérocytose héréditaire (B) [35].

La SH est due à un déficit quantitatif ou qualitatif de l'une des protéines membranaires impliquées dans l'attachement du cytosquelette à la membrane du GR : l'ankyrine, la bande 3, la spectrine, la protéine 4.2. Quelle que soit la protéine responsable, son déficit aboutit à une déstabilisation de la bicouche lipidique, avec comme conséquence une augmentation de la perméabilité aux cations monovalents et de l'ATPase qui gouverne leur échange. L'absorption accrue des ions sodiques favorise l'entrée d'eau par osmose à l'intérieur du GR. Ce dernier se gonfle puis acquiert une forme sphérique (sphérocyte) avec un rapport S/V diminué (figure 5). La déstabilisation de la bicouche engendre également une perte du matériel membranaire sous forme de microvésicules entraînant une diminution de la surface

du GR, et une déshydratation cellulaire dérèglement de la pompe Na^+/K^+ , ce qui contribue à une expulsion de 3 ions Na^+ à l'extérieur 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 affecterait la déformabilité des GR.



Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: *Williams Hematology, 8th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 6: Pathophysiological effects of hereditary spherocytosis (36)

III- bases génétique de la sphérocytose héréditaire :

III.1. Gènes impliqués dans la SH : [10,18,37]

La connaissance des gènes et de leurs transcrits codant pour les principales protéines du squelette membranaire érythrocytaire a permis la connaissance de la séquence primaire de la protéine, et de comprendre la pathologie génétique de ces protéines. Enfin, elle devrait permettre de mieux caractériser les mécanismes qui sont à l'origine des formes érythroïdes et non érythroïdes de ces protéines (familles multigéniques, épissages alternatifs) et d'analyser les différences qui existent pour un même système cellulaire entre différentes espèces. Les gènes codant les protéines de la membrane de l'érythrocyte et leurs emplacements chromosomiques respectifs sont connus (tableau 1)

Tableau I: Principaux gènes impliqués dans la sphérocytose héréditaire.(38)

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

III.2. Altérations moléculaires des protéines de la membrane érythrocytaire dans la sphérocytose héréditaire : [31,39,40]

Les altérations moléculaires qui mènent à l'apparition de la SH sont décelées par un large champ d'investigation : examens microscopiques des frottis sanguins, électrophorèses SDS-PAGE ou études de l'association des protéines. Il est possible d'approfondir les examens au niveau moléculaire pour identifier le spectre des mutations susceptibles d'aboutir à la SH. La plupart des mutations sont « privées » ou sporadiques, c'est-à-dire qu'elles sont uniques pour une famille donnée. La connaissance du gène muté n'influe en rien la prise en charge clinique des patients.

Les mutations rapportées à la SH sont toutes situées sur des gènes codant pour une des protéines intervenant dans les interactions verticales. Selon une classification limpide, on distingue :

- Des mutations du cadre de lecture, correspondant à des délétions ou des insertions d'un nombre variable de nucléotides aboutissant à une altération de l'extrémité C-terminale de la protéine ;
- Des mutations non-sens provoquant un arrêt prématuré de la traduction et la formation d'une protéine tronquée ;
- Des mutations faux-sens correspondant à la substitution d'une paire de base ;
- Des mutations du site d'épissage provoquant un épissage anormal lors de la transcription ; + et des délétions importantes du génome.

La SH se transmet dans 75 à 80% selon un mode autosomique dominant, ce qui signifie qu'un malade sur deux a un risque de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, quel que soit leur sexe.

Dans 15 à 20% des cas, la transmission se fait de façon récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires

(elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes et ne sont pas malades). Dans ce cas, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1/4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade. Ces formes récessives sont généralement plus sévères.

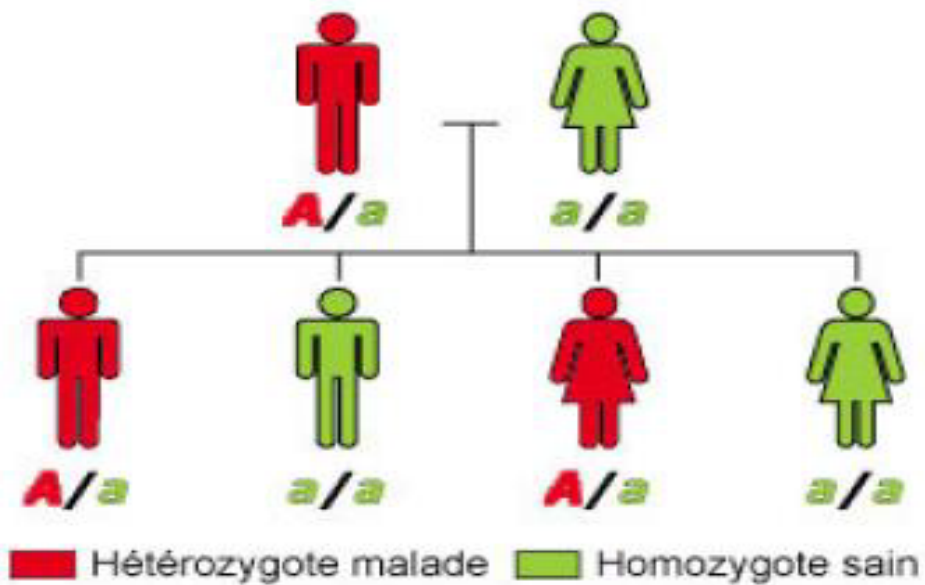


Figure 7 : Illustration de la transmission autosomique dominante. Un des parents porte le gène muté (A) et est atteint de sphérocytose (en rouge). Un enfant sur deux reçoit le gène défectueux « A » de son père et hérite de la maladie [40].

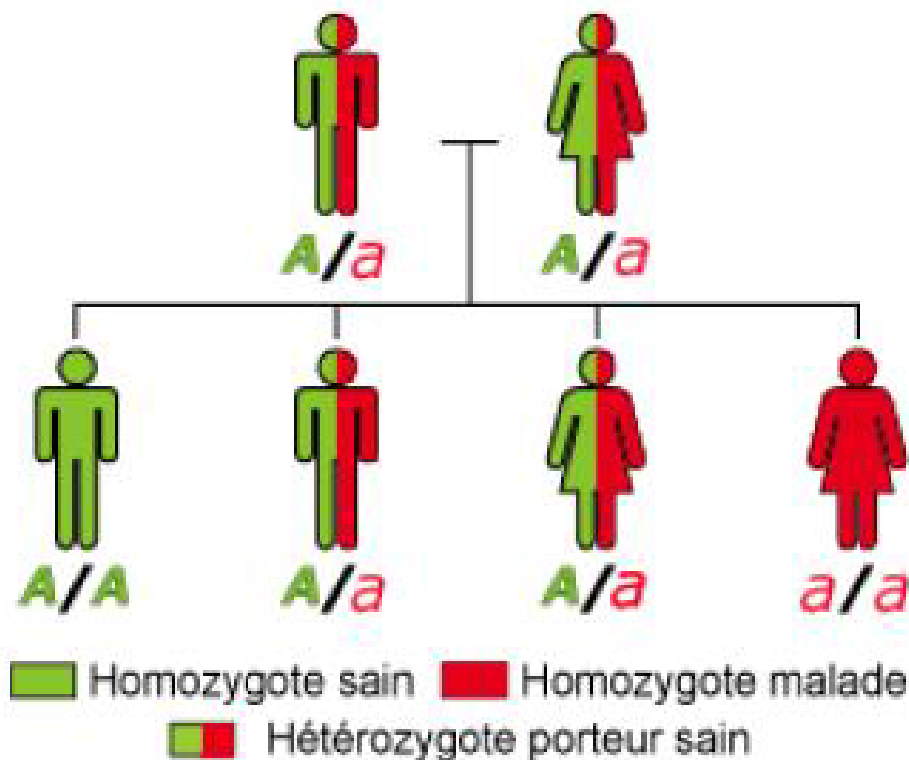


Figure 8 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents hétérozygotes portent le gène muté « a », L'enfant a/a homozygote est atteint de la SH. Les enfants A/a ne sont pas porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté [40].

Enfin, dans les 5 à 10% de cas restants, aucun des parents n'a de gène muté, et une nouvelle mutation est apparue spontanément chez l'enfant. Cette mutation, dite de novo, est elle-même transmissible à la descendance sur un mode dominant. Le risque de transmettre la maladie à ses enfants dépend donc du type de mutation en cause, et il est fortement conseillé de consulter un généticien (dans un centre de génétique médicale) pour une évaluation précise du risque et pour recevoir les explications appropriées. La multiplicité des protéines altérées ou absentes liés à la SH fait émerger un type d'anomalie cellulaire assez univoque.

Aujourd'hui, nombreuses lignes de recherche se dessinant en matière de la génétique moléculaire décrivent les défauts moléculaires responsables d'une baisse de la stabilité des messages de transcription de l'ARN messager (ARNm), de la production d'une protéine mutante, voire de la disparition de la fonction d'ancrage spécifique de la protéine, d'où un déficit quantitatif et/ou qualitatif le plus souvent.

III.2.1. Déficit en spectrine : [18,41,42,43]

Le déficit en spectrine est la première des anomalies moléculaires à avoir été identifiée chez des patients porteurs de la SH. La sévérité de l'hémolyse était corrélée au degré de déficit en spectrine et de la réponse à la splénectomie. Dans une étude établie par Agre, le patient présentant une forme non dominante de la SH, souffrait d'une anémie bénigne ou sévère avec un taux de spectrine variant de 30 à 74% du taux normal. Par contre, les patients atteints d'une forme dominante présentaient une anémie bénigne avec un taux de spectrine variant de 63% à 81% du taux normal. Chez tous les patients de cette étude, le taux de spectrine était inversement proportionnel à la fragilité osmotique et lié à la réponse à la splénectomie. Les mutations de la chaîne α de la spectrine étaient associées aux formes récessives alors que les mutations de la chaîne β l'étaient dans les formes dominantes de la maladie. Ceci semble dû au fait que la chaîne α de la spectrine est synthétisée trois fois plus que la chaîne β ainsi la synthèse de la chaîne β de la spectrine est un facteur limitant pour la formation d'hétérodimères $\alpha\beta$ de spectrine. Un déficit en chaîne β s'exprimera à l'état hétérozygote.

III.2.2. Déficit en ankyrine : [18,44,45]

L'association de la SH à des anomalies du chromosome 8 est connue depuis longtemps, tout comme celle avec le déficit d'ankyrine. Les études réalisées sur des patients ont mis en évidence que, malgré la synthèse normale de la spectrine, son incorporation dans le squelette membranaire était déficitaire, à cause d'une réduction importante de l'expression de l'ARNm de l'ankyrine. En parallèle, un cas de SH sévère due à la délétion complète du bras court du chromosome 8, contenant aussi le gène de l'ankyrine, a apporté la preuve directe de cette association. Le rôle essentiel joué par les formes mutantes de l'ankyrine dans certaines formes de la SH a été mis en évidence par l'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments

de restriction (RFLP), utilisant l'ADNc de l'ankyrine comme sonde, réalisée sur une famille atteinte de la SH autosomale dominante. L'étude a prouvé l'existence d'une liaison statistiquement significative entre le polymorphisme de l'ankyrine et l'expression de la maladie, tandis que les liaisons avec d'autres protéines du squelette membranaires étaient non significatives. Le dosage par des méthodes radio-immunologiques de la spectrine et de l'ankyrine a mis en évidence, chez la plupart des patients souffrant de la SH autosomale dominante, l'existence d'un déficit simultané des deux protéines avec une réduction équivalente des quantités de spectrine et d'ankyrine. Il est évident qu'il existe un éventail très large de défauts moléculaires. Les mutations non-sens et celles qui déplacent le cadre de traduction sont associées à la SH à transmission dominante, tandis que les substitutions ponctuelles ou les mutations situées dans le promoteur du gène ANK1 sont associées à la SH de transmission récessive. La grande fréquence des défauts moléculaires de l'ankyrine chez les patients souffrant de la SH (jusqu'au 60% des cas) et la grande hétérogénéité des mutations qui les produisent indiquent une instabilité accrue du gène ANK1 qui code l'ankyrine, similaire à celles déjà connues pour les gènes codant le facteur VIII coagulation ou la dystrophine. Le fait que la plupart des mutations sont des délétions ou des insertions d'une ou quelques paires de nucléotides, placées le plus fréquemment dans les régions riches en paires G-C (55% - 67%), peut être dû à des glissements lors du processus de réplication de ces régions. Un problème difficile est de faire la différence entre les mutations de novo et les formes de la SH à transmission récessive. Dans la SH récessive, deux mutations identiques (homozygotes) ou non (doubles hétérozygotes) doivent être présentes dans le génome du malade, et chacun de ses parents doit porter une de ces mutations, tout en étant asymptomatique du point de vue clinique et hématologique. Pourtant, plusieurs études ont montré que les parents d'enfants malades présentaient les formes sauvages du gène ANK1, indication claire qu'il s'agit de mutations de novo, qui seront transmises de façon dominante à leurs descendants. Miraglia del Guidice et al , trouvent que 63% des enfants ayant une SH à transmission apparemment récessive présentaient en réalité une mutation de novo. C'est la raison pour laquelle ces mêmes auteurs proposaient que les cas de la SH qui, jusqu'à maintenant, étaient considérés comme de transmission récessive soient a priori le résultat d'une mutation de novo.

III.2.3. Déficit en protéine bande 3 : [38,46,47]

• **État hétérozygote** 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 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 :**

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 :**

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. [38]

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

Cyto : domaine cytoplasmique ; **TM** : domaine membranaire de la bande 3.

III.2.4. Déficit en protéine 4.2 : [18]

Le déficit en protéine 4.2 peut être dû soit à une mutation de la protéine bande 3, soit à une mutation de la protéine 4.2 elle-même. Le tableau clinique et le mode de transmission n'ont pas, à ce jour, été documentés de façon approfondie. Les manifestations cliniques sont homogènes : anémie hémolytique manifeste, débouchant à l'âge adulte sur l'indication d'une splénectomie. C'est une affection rare dans la mesure où seul l'état homozygote est symptomatique. La maladie est parfaitement silencieuse à l'état hétérozygote. Son mode de transmission est donc strictement récessif. Les isolats génétiques favorisent l'apparition d'homozygotes et il n'est pas surprenant que ce type d'anémie hémolytique congénitale ait été observé dans certaines régions confinées : allèles 4.2 Nippon, 4.2 Shiga, 4.2 Komatsu, dans l'Archipel Nippon. Au Japon, la fréquence relativement élevée de l'allèle 4.2 Nippon constitue une « lucarne » permettant de démasquer, chez des hétérozygotes composites, des allèles muets qui, autrement, passeraient inaperçus. L'allèle 4.2 Lisboa a été découvert chez une personne dont les parents ne se savaient pas qu'ils étaient consanguins, mais étaient originaires de la même région, au Portugal. A l'exception de deux formes (protéine 4.2LISBOA et protéine 4.2NOTAME) qui impliquent soit un changement du cadre de traduction, soit un épissage alternatif d'un intron, il s'agit de simples mutations ponctuelles de substitution, ce qui indique une très grande susceptibilité de la conformation spatiale de la protéine 4.2 à une séquence correcte en acides aminés . Ces altérations mènent moins à la perte des capacités fonctionnelles d'interaction avec la protéine bande 3, qu'à une susceptibilité accrue à l'attaque des protéases.

CHAPITRE 3 :
ELLIPTOCYTOSE HÉRÉDITAIRE :

I-Introduction : [48,49,50,51,52]

L'elliptocytose héréditaire (HE) a été décrite pour la première fois en 1904 par Dresbach. C'est une maladie rare. HE a une incidence dans tous les groupes ethniques et races de 1 cas sur 2 000 . Ce chiffre peut être sous-estimé vu la grande fréquence des formes asymptomatiques. Cette pathologie a une grande prévalence dans l'Afrique et l'Asie du Sud-est. La clinique est très variable allant de la forme asymptomatique à l'anémie chronique, en passant par l'hémolyse néonatale sévère. Chez le porteur sain, seules des études fines de la stabilité thermique de la membrane du globule rouge ainsi qu'une analyse détaillée de la composition protéique du cytosquelette permettent de mettre l'anomalie en évidence. Une entité particulière est la poïkylocytose néonatale et infantile ou pyropoïkylocytose. Il s'agit d'une présentation très précoce, avec hémolyse sévère responsable d'un ictère néonatal nécessitant souvent l'exsanguino-transfusion.

La lecture du frottis sanguin est un élément important du diagnostic car habituellement l'HE est cliniquement latente, elle se caractérise par la présence de plus de 30 % d'elliptocytes.

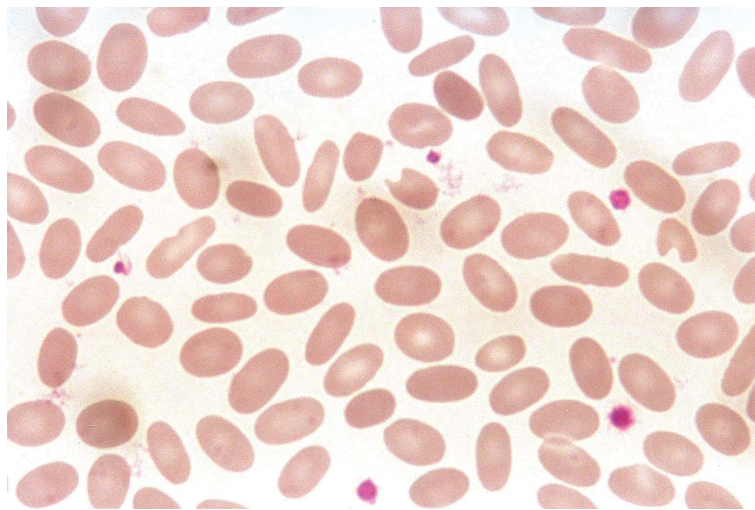


Figure 9 : Frottis sanguin coloré en MGG montrant des élliptocytes [53]

II-Physiopathologie : [54]

HE est une maladie à transmission autosomale dominante qui touche le plus souvent des sujets de race noire. L'anomalie génétique est variable. Dans environ 70 % des cas, c'est une mutation qui se situe sur le gène *SPTA1* codant pour la chaîne alpha de la spectrine entraînant un point de faiblesse dans le maillage constituant le squelette érythrocytaire. Les autres cas (25 à 30 %) résultent de mutations du gène *EPB41* codant pour la protéine 4.1R, qui se lie normalement à l'actine et à la chaîne bêta de la spectrine. Dans de très rares cas, la mutation se situe sur le gène *SPTB* codant pour la chaîne bêta de la spectrine.

III/Altérations moléculaires des protéines de la membrane érythrocytaire dans l'elliptocytose héréditaire :

III-1/ mutations dans le gène « *SPTA1* »: [55, 56]

La majeure partie des cas d'elliptocytose héréditaire est due à des mutations dans le gène *SPTA1*, codant la chaîne α de la spectrine. Mais, contrairement à la sphérocytose héréditaire, ces mutations sont avant tout qualitatives. Elles se situent à l'extrémité, ou près de l'extrémité N-terminale de la chaîne α .

Elles affectent une fonction particulière de la spectrine, c'est-à-dire l'autoassociation, tête-à-tête, de deux dimères $\alpha\beta$ pour former un tétramère $\alpha_2\beta_2$ ou des oligomères d'ordre supérieur. Il s'ensuit un « relâchement » du maillage de la spectrine et, si celui-ci est prononcé, un détachement non spécifique d'une partie de la spectrine. Dans ce cas, on note une réduction isolée de la spectrine à l'électrophorèse des protéines de la membrane.

À l'état hétérozygote, le tableau clinique est en général modéré.

De façon assez curieuse, virtuellement toutes les familles avec elliptocytose due à une mutation dans la chaîne α de la spectrine comportent des membres peu atteints et des membres plus sévèrement atteints, dont la présentation mime un état homozygote. L'explication vient de l'existence, avec une fréquence élevée et assez constante de 20-30 %

des allèles du gène SPTA1. Il s'agit de l'allèle α LELY, portant une mutation ponctuelle en position -12 de l'intron 45. Elle induit le saut de l'exon 46 dans 50 % des transcrits en cours de maturation. L'allèle α LELY est en soi parfaitement inoffensif, même à l'état hétérozygote.

À signaler que les mutations de la chaîne α sont sensiblement plus fréquentes dans les ethnies noires africaines. Un allèle marqué par la présence d'une leucine additionnelle en position 153 de la chaîne α peut atteindre la fréquence de 1 % dans certaines régions d'Afrique, suggérant l'apport, à l'état hétérozygote où l'allèle est virtuellement asymptomatique, d'une protection contre le paludisme.

III-2/ mutations dans le gène « SPTB » : [57]

Les mutations de la chaîne β de la spectrine, portées par le gène SPTB, sont notablement plus rares que celles de la chaîne α . Elles se situent, en vis-à-vis des mutations de la chaîne α dans la région C-terminale de la chaîne β , car les deux types de chaînes sont antiparallèles. Elles perturbent, de la même manière que celle mentionnée pour les chaînes α , l'autoassociation du dimère de spectrine. Leur mode de transmission est dominant et le niveau d'expression ne connaît que peu de variations intrafamiliales. Les chaînes β sont synthétisées en excès, mais dans une moindre mesure que les chaînes α , comme nous l'avons signalé. Dès l'état hétérozygote, les mutations de la chaîne β de la spectrine produisent cependant des manifestations cliniques franches. Les états homozygotes ou hétérozygotes composites sont en général graves (poïkilocytose). Ici, l'elliptocytose apparaît, à titre exceptionnel, comme une maladie digénique.

III-3/ mutations dans le gène « EPB41 » : [58]


Trente pour cent des cas d'elliptocytose héréditaire résultent, en France, de mutations du gène EPB41, codant la protéine 4.1, ou 4.1R. Le mode de transmission est dominant. À l'état hétérozygote, l'elliptocytose est asymptomatique et s'accompagne sur frottis d'elliptocytes nombreux, lisses et très allongés.

Les mutations, soit abolissent d'une manière ou d'une autre la synthèse de 4.1R, soit altèrent le site de liaison de la protéine 4.1R avec l'actine et la chaîne β de la spectrine. L'électrophorèse met en évidence une réduction de 30 % environ de 4.1R. Les formes

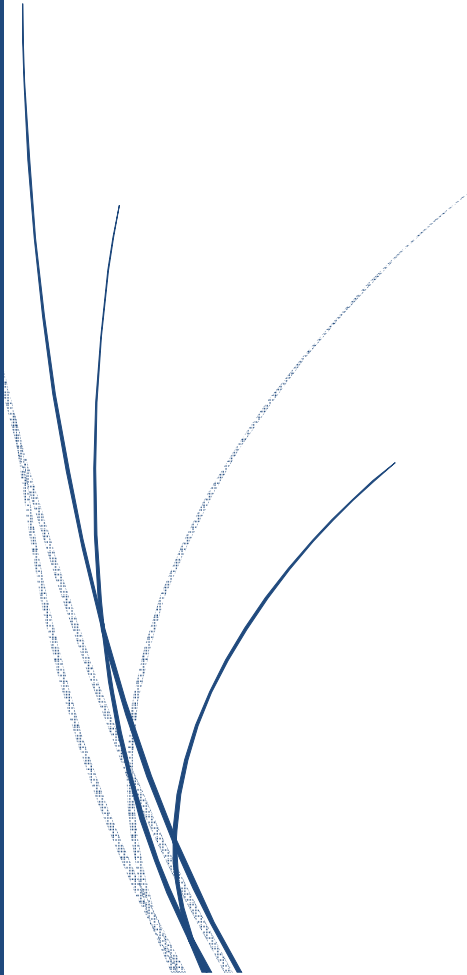
homozygotes sont associées à une poïkilocytose grave. L'électrophorèse montre une spectaculaire absence de 4.1R.

Une elliptocytose avec réduction modeste de 4.1R n'est pas nécessairement primitive et peut accompagner d'autres affections. Ainsi en va-t-il :

- de l'anémie dysérythropoïétique congénitale de type I, due à des mutations dans le gène CDAN1 (codant la codanine 1) ;
- de certaines affections malignes touchant la lignée myéloïde.



VOLET 2 : LES HEMOGLOBINOPATHIES



CHAPITRE 1 :
LA DRÉPANOCYTOSE :

I-Introduction : (59,60,61,62,63)

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie grave la plus fréquente. Son gène est retrouvé au Maroc avec une prévalence de 1.2% , appelée également l'anémie falciforme ou maladie de Herrick, , elle est transmise sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle d'une adénine par une thymine (GAG/GTG) au niveau du sixième codon de la chaîne β globine sur le chromosome 11 entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine (GLU/VAL) ce qui entraîne la synthèse d'une hémoglobine anormale (S).

Cette hémoglobine anormale (S) est capable de se polymériser à l'état désoxygéné et elle est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique susceptible de trois types d'accidents aigus : anémies graves, infections graves et accidents ischémiques dits crises vaso-occlusives.

Il existe plusieurs syndromes drépanocytaires majeurs, on distingue : les homozygoties SS les plus fréquentes, les hétérozygoties AS, les composites SC et les S β thalassémiques sont moins fréquentes.

L'expression clinique de la drépanocytose est large avec des manifestations nombreuses et variées. Cette variabilité reflète principalement des influences génétiques et environnementales.

Le traitement de la drépanocytose comprend deux volets essentiels : le traitement des crises surtout la lutte contre la douleur, et le traitement préventif est basé sur des mesures préventives simples et une hygiène de vie adéquate, visant à éviter dans la mesure du possible les situations pouvant déclencher des crises vasoocclusives.

La greffe de la moelle allogène sur donneur compatible, malgré ses inconvénients nombreux, est le seul traitement capable de guérir la drépanocytose. D'autres recours comme la thérapie génique, restent un espoir d'avenir.

Enfin, la drépanocytose est une maladie évitable chez les couples à risque grâce au dépistage néonatal et au conseil génétique.

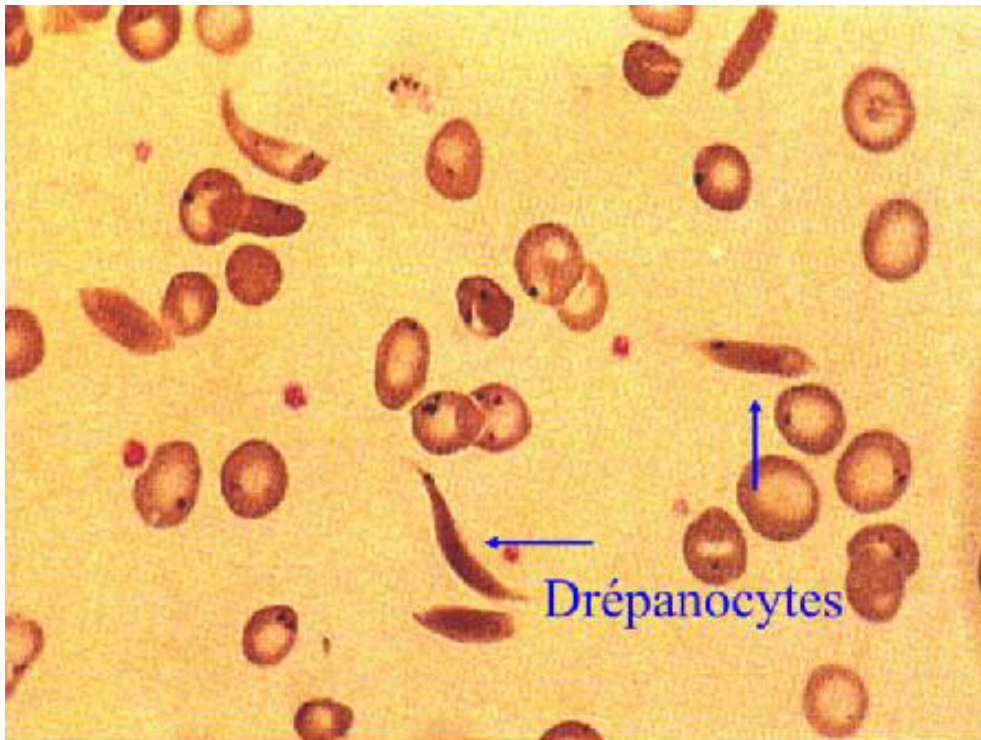


Figure 10 : Les hématies prennent la forme typique en « faucille » ou drépanocytes. (64)

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

II-1/ Structure de l'Hémoglobine(65)

La molécule d'hémoglobine est un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux-à-deux : deux chaînes α (α -globines, 141 acides aminés) et deux chaînes β (β -globines, 146 acides aminés).

Chaque chaîne adopte une conformation spatiale lui conférant une forme globuleuse et ménageant une « poche superficielle » dans laquelle se trouve logé l'hème (Figure 11) La structure tétramérique de l'hémoglobine résulte de l'association de deux dimères fonctionnels : $\alpha 1$ - $\beta 1$ et $\alpha 2$ - $\beta 2$, disposés de façon à ce que la sous unité $\alpha 1$ soit au contact de la sous-unité $\beta 2$ et $\alpha 2$ au contact de $\beta 1$. La disposition des chaînes est telle que des rapports très étroits

existent entre chaînes latérales de résidus appartenant aux sous-unités non homologues. A l'inverse, il n'existe qu'un faible nombre de contacts entre sous-unités identiques. Trois zones de contact sont à distinguer :

- contacts entre sous-unités d'un même dimère ($\alpha 1$ - $\beta 1$ ou $\alpha 2$ - $\beta 2$)
- contacts entre chaînes non-homologues de deux dimères différents ($\alpha 1$ - $\beta 2$ ou $\alpha 2$ - $\beta 1$) ; c'est au niveau de cette zone que s'effectuent les mouvements de glissement et de rotation qui accompagnent la modification de conformation de l'hémoglobine lors de la fixation de l'oxygène moléculaire.
- contacts entre chaînes homologues : le plus important d'entre eux est établi entre les chaînes β , au niveau de la cavité centrale par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3 diphosphoglycérate (2,3-DPG, métabolite spécifique de l'érythrocyte), qui stabilise la configuration désoxygénée

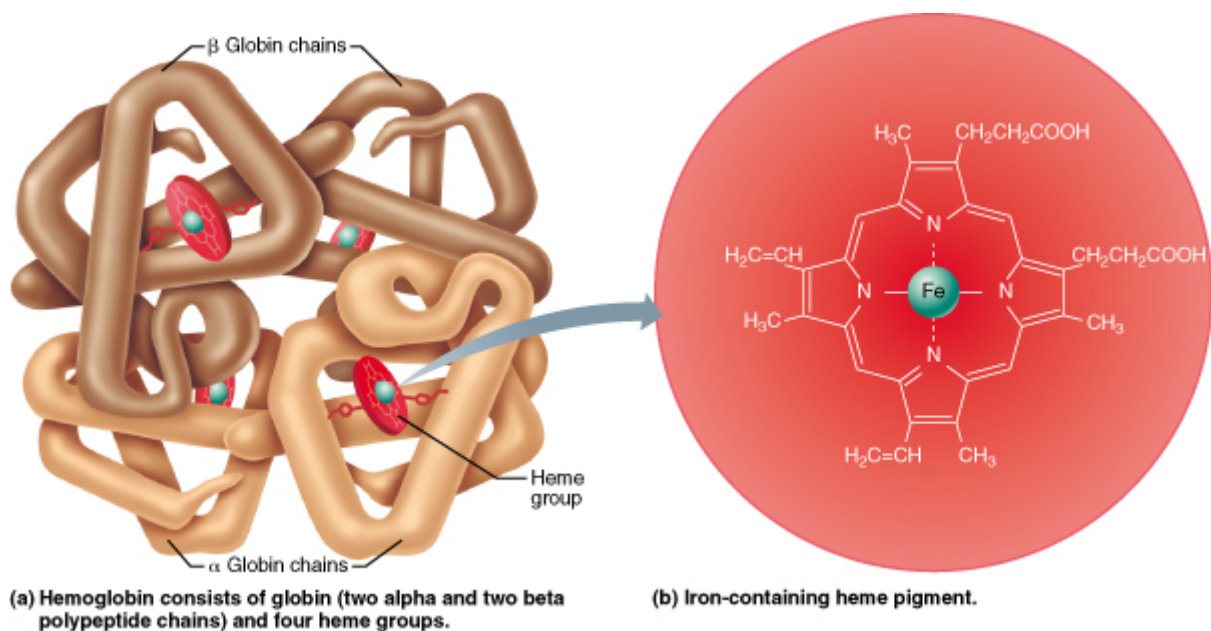


Figure 11 : Structure de l'hémoglobine (65)

II-2/ Transmission génétique: (66,67)

La drépanocytose est une affection génétique transmise selon le mode autosomique récessif. Deux gènes bêta héoglobiniques s'expriment à égalité, l'un de provenance paternelle, l'autre d'origine maternelle. Lorsqu'un seul chromosome est porteur du gène de l'HbS (transmis par la mère ou par le père), la maladie est dite hétérozygote(AS), le porteur est sain. Lorsque les deux chromosomes sont porteurs du gène (transmis par la mère et par le père), la maladie est dite homozygote(SS), le porteur est malade.

On distingue ainsi 2 génotypes majeurs :

- AS hétérozygote asymptomatique,
- SS homozygote drépanocytaire malade.

Il est donc possible de prévoir le risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents (Tableau 3) :

Tableau III : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents (67).

Père mère	AA	AS	SS
AA	AA=100%	AA=50% AS=50%	AS=50%
AS	AA=50% AS=50%	AA=25% SS=25% AS=50%	AS=50% SS=50%
SS	AS=50%	AS=50% SS=50%	SS=100%

III-Physiopathologie :

III-1/ Considérations générales : (68,69,70)

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

Par ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes cibles (Figure 12).

À cette conception classique, se sont ajoutés les rôles du monoxyde d'azote et du tonus vasculaire, les altérations érythrocytaires et l'augmentation de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium.

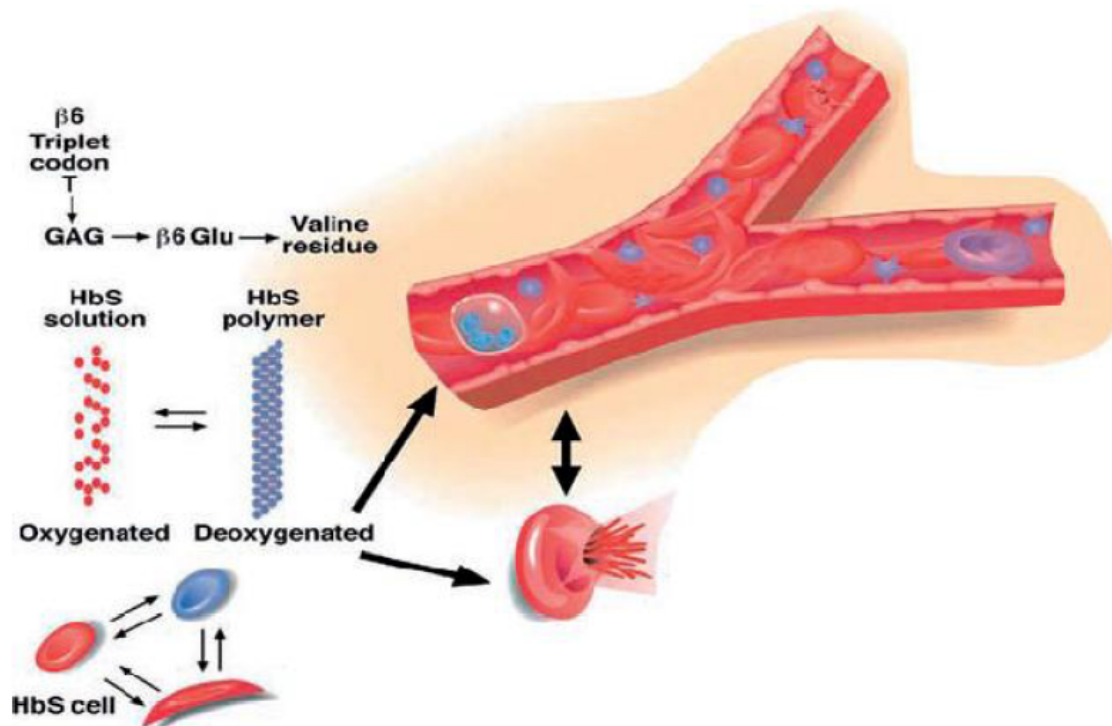


Figure 12 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire (68)

III-2/ Mécanisme de base: polymérisation de l'hémoglobine S et altérations érythrocytaires (69,71) :

Au cours de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, la molécule d'HbS subit un changement de conformation. Le remplacement de l'acide glutamique $\beta 6$ hydrophile par une valine hydrophobe fait que cette dernière établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne β d'une autre molécule de désoxy-HbS (Figure14) .

Un polymère se forme et s'allonge en fibres hélicoïdales qui se regroupent, se rigidifient et provoquent la falciformation, déformation cellulaire caractéristique des globules rouges classiquement en forme de faucille (Figure 15).Le processus prend un certain temps à s'amorcer, qui est inversement proportionnel à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine.

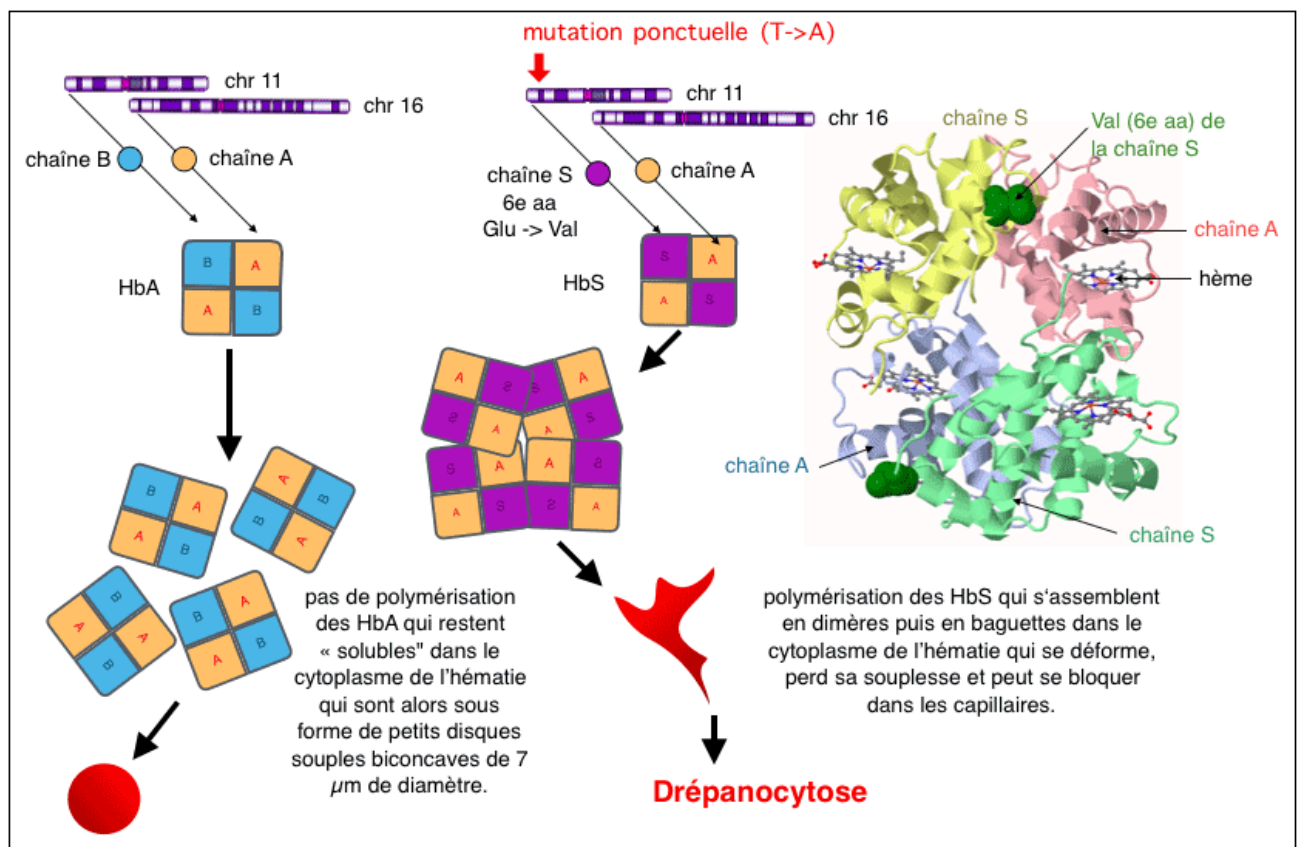


Figure13 : mécanisme de polymérisation de l'Hb et formation des drépanocytes (72)

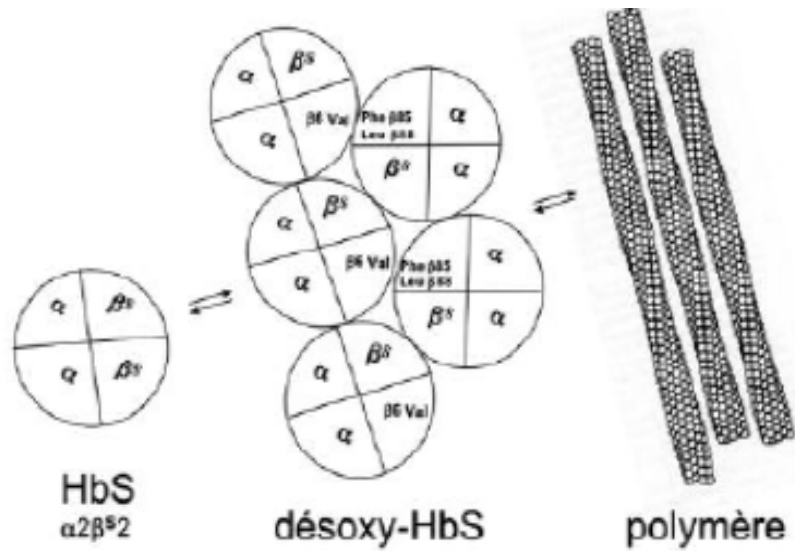


Figure 14 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose(69)

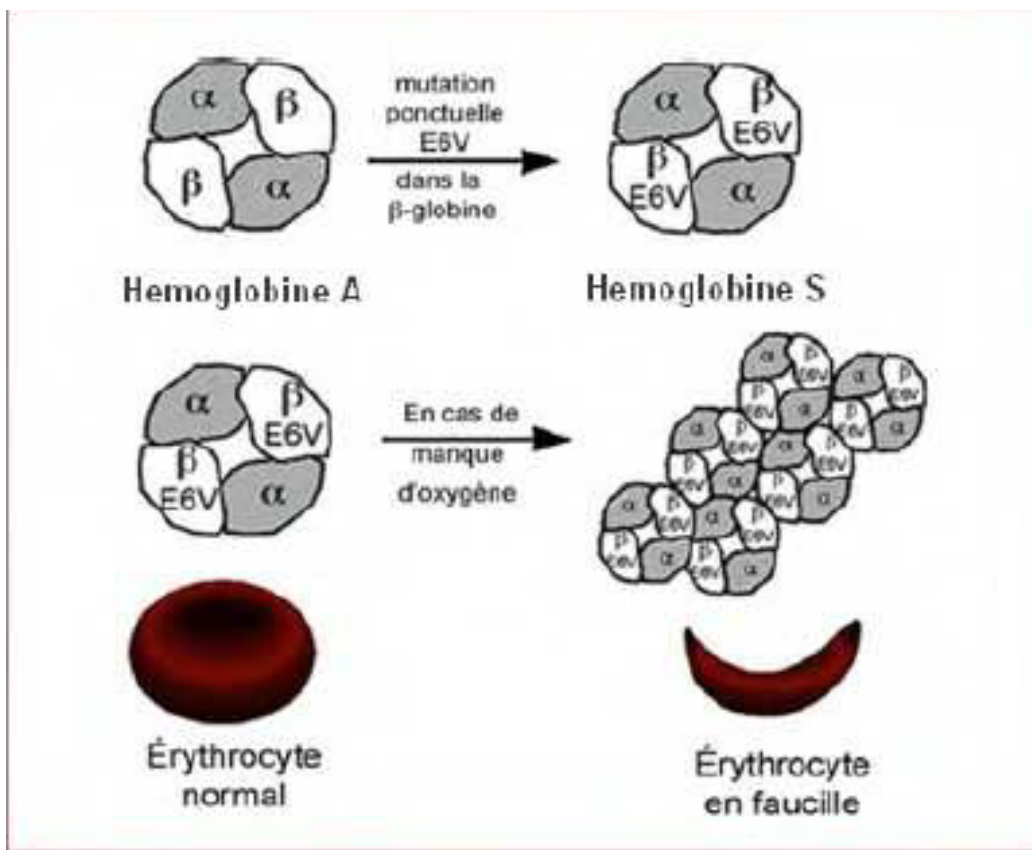


Figure 15 : Mécanisme de la falciformation des hématies (73)

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade

d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique : Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques, co-transport K-Cl et canal potassique dépendant du calcium (canal Gardos), entraîne notamment la perte de potassium et une déshydratation cellulaire qui, en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS. L'Hb se dénature et des hémichromes s'agglomèrent à la face interne de la membrane avec les protéines du cytosquelette, en particulier la protéine bande 3. Ce processus s'accompagne de la perte d'hème et de la libération de Fe^{3+} qui favorise l'existence d'un microenvironnement oxydant. L'asymétrie normale des phospholipides membranaires est perturbée avec exposition à la surface cellulaire de phosphatidylsérines anioniques. Des IgG anti-bande 3 s'accumulent en surface au niveau des agglomérats de protéine bande 3, exacerbant l'érythrophagocytose par les macrophages.

Enfin, toutes ces altérations membranaires s'accompagnent de la libération de microparticules. Ainsi, la rigidification et la fragilisation des globules rouges sont à la base de la vaso-occlusion d'une part et de l'anémie hémolytique d'autre part.

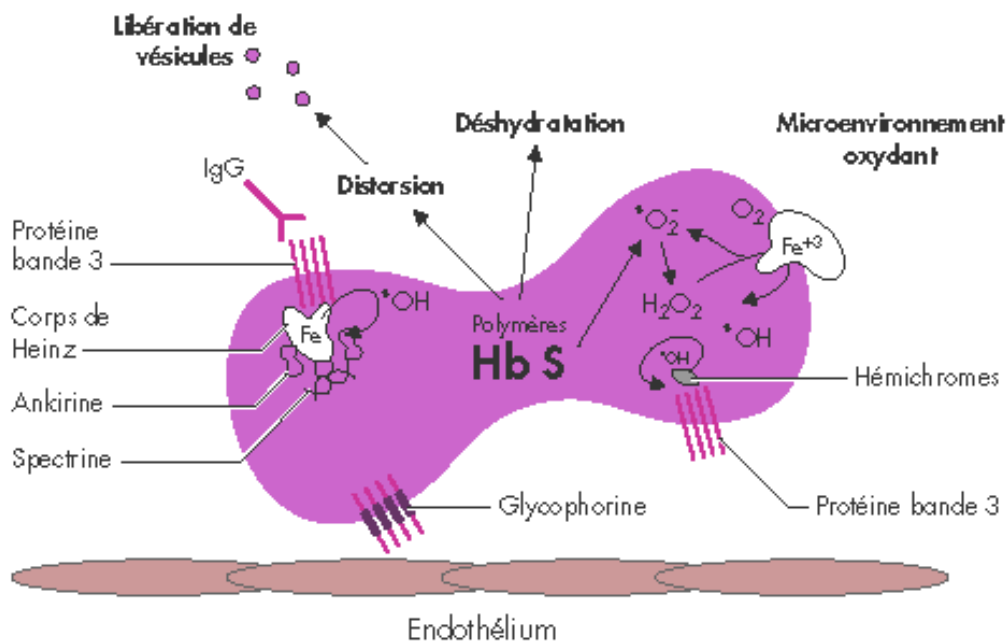


Figure 16 : Altérations membranaires du globule rouge drépanocytaire(74)

III-3/ Adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium (69,70,75) :

Dès les années 80, les équipes de RP. Hebbel et de N. Mohandas ont montré l'existence d'une adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium. De façon inattendue, plutôt que les globules rouges altérés décrits plus haut, les acteurs principaux sont une population de globules rouges jeunes, dit «réticulocytes de stress», qui, prématurément sortis de la moelle osseuse, expriment à leur surface des protéines d'adhérence dont le rôle normal est précisément de les maintenir dans la moelle.

La vaso-occlusion semble donc se faire en deux étapes : la première ferait intervenir l'adhérence de ces globules rouges jeunes à l'endothélium des veinules post-capillaires, ralentissant le flux circulatoire, initiant et propageant la falciformation des globules rouges matures et conduisant dans une deuxième étape à «l'entrappement» des drépanocytes irréversibles et à l'occlusion complète des micro-vaisseaux.

Les premiers partenaires moléculaires identifiés comme acteurs de ces interactions anormales sur les réticulocytes ont été l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium, et CD36 qui interagit avec une autre molécule CD36 exprimée sur l'endothélium par l'intermédiaire d'une molécule de thrombospondine (TSP) (Figure 17)

D'autres mécanismes d'interaction ont été identifiés entre la protéine BCAM/LU du globule rouge drépanocytaire et la lamiline sous-endothéliale et entre les multimères du facteur de Von Willebrand et les récepteurs sur le globule rouge et de l'endothélium (Figure 17).

Le groupe de RP. Hebbel a mis en évidence chez les drépanocytaires une activation des cellules endothéliales qui s'exagère au moment des crises vasoocclusives, avec libération de cellules endothéliales activées dans la circulation.

Ces cellules expriment en excès des molécules adhésives, VCAM-1, ICAM-1, sélectine...

L'hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire et les granulocytes, par leur volume et leurs propriétés adhésives, sont un facteur important de ralentissement de la circulation. Les processus adhésifs, les troubles rhéologiques complexes restent un phénomène majeur de la drépanocytose et de presque toutes ses complications aiguës.

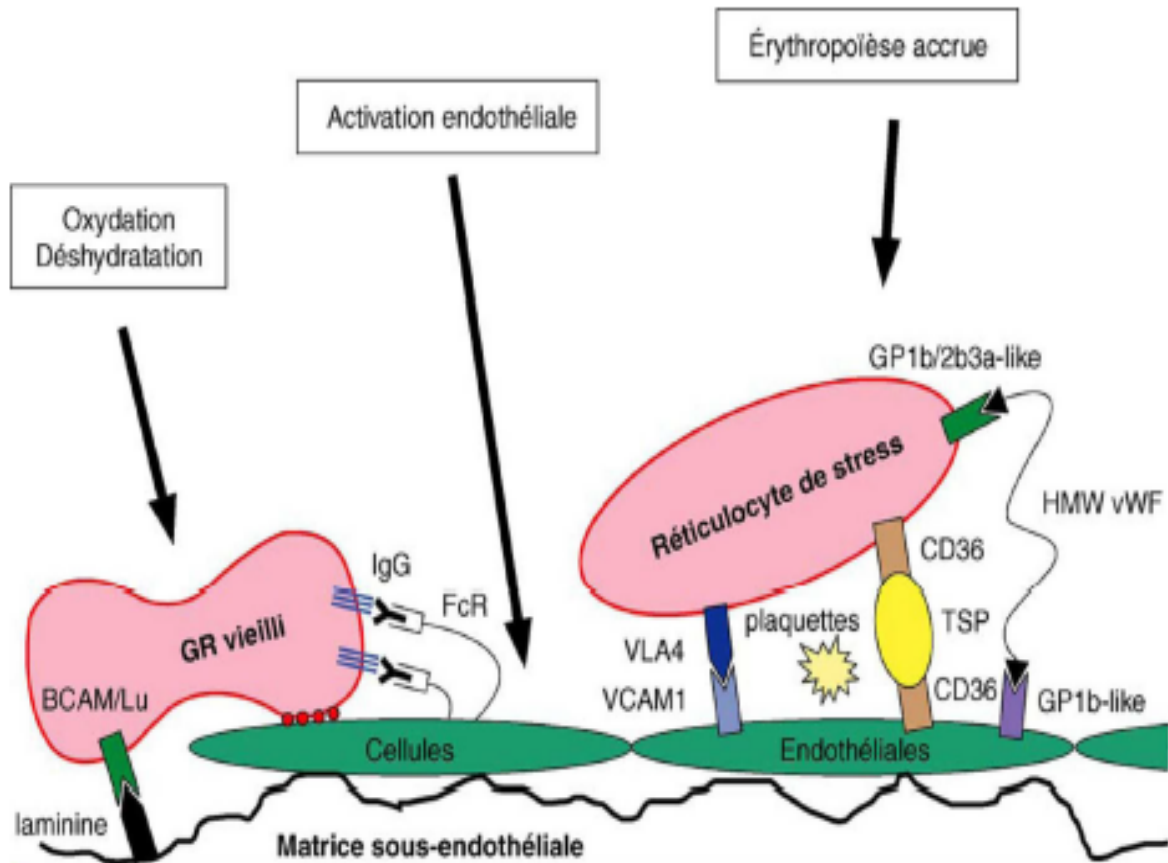


Figure 17 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose (76).

CHAPITRE 2 :
HÉMOGLOBINOSE C :

I-Définition [77, 78, 79]

Découverte en 1951 par Itano et Neel , l'hémoglobine C'est un variant de l'Hb, formé suite à une mutation ponctuelle au niveau du codon 6 (GAG AAG) dans le gène bêta globine. Cette mutation concerne le premier nucléotide de ce codon : il s'agit de la substitution de la guanine par l'adénine. Cela a pour conséquence le remplacement de l'acide glutamique (sixième acide aminé de la chaîne β) par une lysine : $\alpha_2\beta_2$ 6Glu → Lys, en même position que la mutation drépanocytaire (Hb S). La lysine est un monoacide diaminé. Sa présence dans la chaîne polypeptidique entraîne le remplacement de deux charges négatives par deux charges positives. Ainsi, l'hémoglobine C migre moins vite que l'Hb S.

On peut la trouver à l'état hétérozygote (génotype A/C ou trait C), à l'état homozygote (C/C) ou combinée à d'autres anomalies, formant ainsi des hétérozygotes composites : génotype C/thalassémique (+ ou 0), ou profil S/C, dont la clinique est classiquement moins sévère que celle de la drépanocytose

II-Pathogénie : [80]

L'hémoglobinose C est une maladie monogénétique transmise selon le mode autosomique récessif. C'est-à-dire que le gène en cause est porté par un autosome, chromosome non sexuel, et que la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont donc homozygotes pour le gène en cause. Il y a autant de filles que de garçons atteints et les personnes malades n'apparaissent pas à toutes les générations, car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains de génotype A/C.

Un couple à risque est formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes (A/C). Et, à chaque grossesse il y a :

- un risque de 25% d'avoir un enfant atteint (homozygote C/C).

- une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote A/C) qui peut avoir un enfant atteint si, et seulement si, son conjoint est lui-même porteur sain (avec un risque de 1/4).
- une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant sain (homozygote A/A) qui ne peut pas avoir d'enfant atteint.

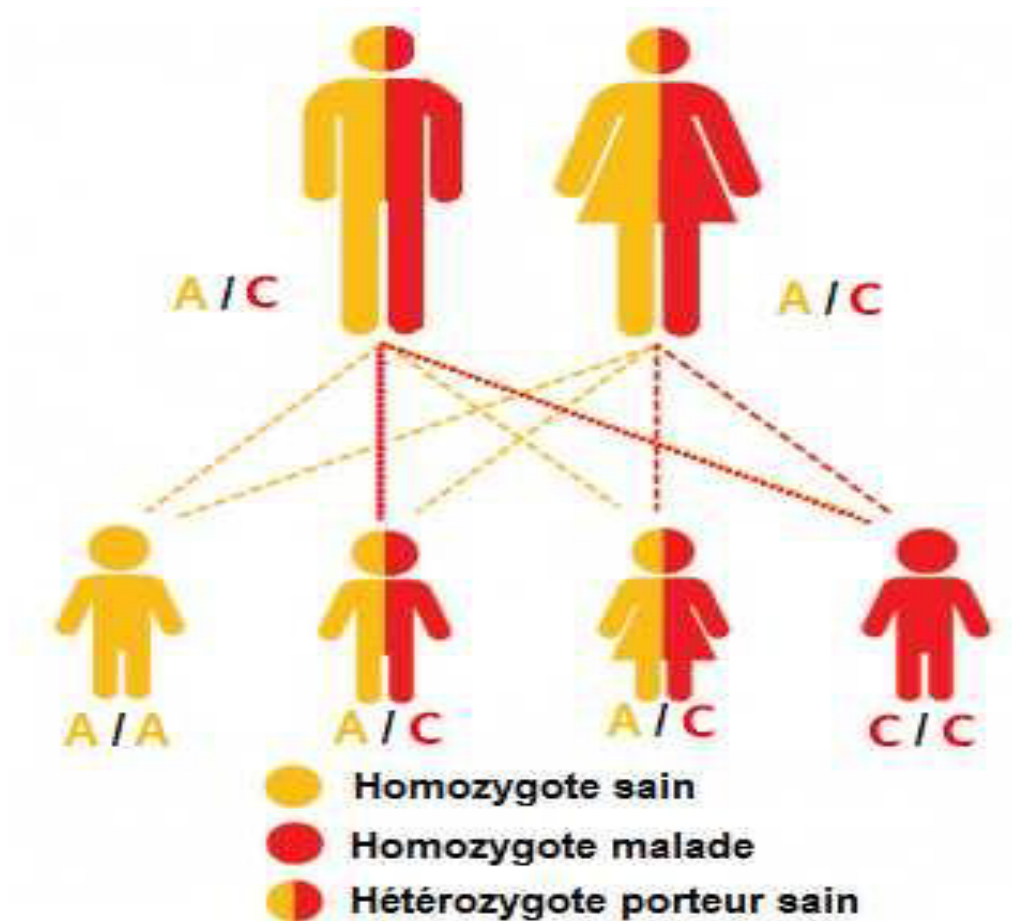


Figure 18 : Transmission autosomique récessive de l'Hb C(80)

L'hémoglobine C est déterminée par la présence d'au moins un seul allèle transportant la mutation β 6Glu \longrightarrow Lys . Lorsque qu'un seul allèle est présent, la maladie ne se manifeste pas. Le patient est cliniquement asymptomatique. Il faut l'association à un autre allèle portant la mutation ou une toute autre mutation pour que des signes cliniques soient décelés. La détection d'Hb C est donc souvent tardive.

III Physiopathologie de l'hémoglobine C [81,82] :

Les érythrocytes contenant de l'hémoglobine C sont partiellement déshydratés (avec perte d'eau et efflux de K⁺), de petite taille mais avec une charge en hémoglobine normale. Lorsque la concentration en hémoglobine augmente, il s'en suit une formation de cristaux intra-érythrocytaires rhomboédriques et une perturbation des échanges ioniques transmembranaires. Cette cristallisation survient quand la concentration de l'Hb dépasse 40g/100ml dans les GR et elle est obtenue sur les hémolysats laissés plusieurs jours à 4°C. La forte concentration hémoglobinique dans l'hémoglobine C rend compte de la sévérité de la forme hétérozygote composite S/C. L'Hb C ne forme cependant pas de tactoïdes en milieu désoxygéné et les GR ne falciforment pas.

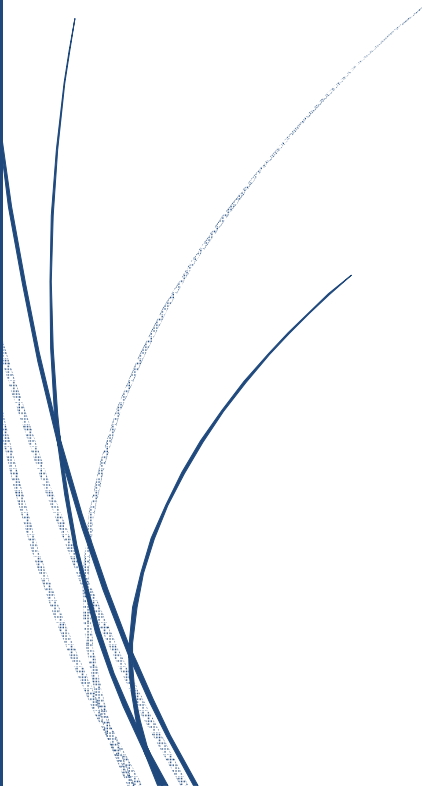
Les GR de patients homozygotes C/C présentent des propriétés physiques anormales qui suggèrent qu'ils sont plus rigides que les érythrocytes normaux. Ils traversent les filtres de membrane moins aisément que les GR normaux et, l'exagération des phénomènes de cristallisation intra-érythrocytaire aboutit à une hyperviscosité du GR. La résistance mécanique est ainsi diminuée tandis que la résistance osmotique reste bonne. Les différences entre les GR C/C et les GR normaux sont exagérées lorsque la CCMH est augmentée par leur suspension en solution saline hypertonique. L'augmentation de la rigidité des GR C/C par accélération de leur fragmentation, peut être responsable de la formation de microsphérocytes. Ces petites cellules denses sont exceptionnellement rigides et probablement encore plus susceptibles à la fragmentation et la séquestration.

En outre, les GR contenant l'hémoglobine C sont plus fragiles et semblent porter beaucoup plus d'IgG à leur surface favorisant ainsi leur élimination de la circulation sanguine par le système réticulophagocytaire de la rate. L'ensemble de ces phénomènes explique en grande partie la physiopathologie de la splénomégalie au cours de l'hémoglobinose C.

Par ailleurs, l'Hb C présente une tendance thrombotique plus qu'une tendance hémolytique. Cette tendance hémolytique existe cependant avec les conséquences cliniques et biologiques qui en découlent.



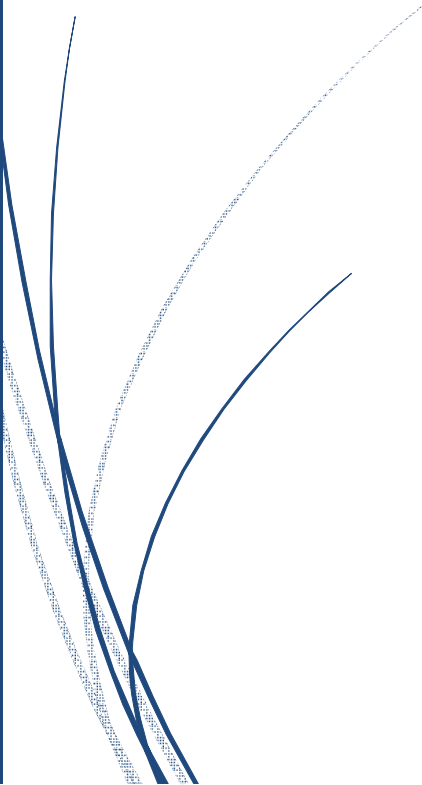
CONCLUSION



Pendant ces dernières années, les études sur la structure du squelette membranaire des érythrocytes ont connu un développement exponentiel. « Maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire » est la dénomination générique d'un groupe de maladies qui touchent la structure et la fonction des érythrocytes et qui sont toutes caractérisées par des altérations du squelette membranaire des hématies. Les recherches menées par les scientifiques ont permis une meilleure compréhension des mécanismes génétiques qui conduisent à ces modifications et, implicitement, de leurs manifestations cliniques.



RESUMES



Résumé

Titre : Pathologies membranaires érythrocytaires

Auteur : ABBEID Hasnae

Mots clés : érythrocytes , altérations , elliptocytose

Le squelette érythrocytaire est une assemblée de protéines tapissant la face interne de la membrane plasmique. Il confère aux hématies la souplesse et la résistance qui leur sont nécessaires.

« Pathologies membranaires érythrocytaires » est la dénomination générique d'un groupe de maladies qui touchent la structure et la fonction des érythrocytes et qui sont toutes caractérisées par des altérations du squelette membranaire des hématies

L'elliptocytose et la sphérocytose héréditaires constituent par excellence des maladies génétiques érythrocytaires. Elles résultent d'un extraordinaire éventail de mutations. 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.

Parmi les pathologies membranaires érythrocytaires on note aussi les hémoglobinopathies qui sont le plus souvent responsables d'anémies hémolytiques, dont la plus fréquente est la drépanocytose. L'anomalie hémoglobinique se caractérise par l'apparition d'une hémoglobine pathologique qui se distingue des hémoglobines normales par une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Les anomalies les plus fréquentes affectent les chaînes polypeptidiques β , plus rarement les chaînes α , exceptionnellement les chaînes γ ou δ .

Dans ce travail nous nous intéressons à l'organisation moléculaire de la membrane érythrocytaire et de ces anomalies, aux aspects physiopathologiques, tout en soulignant la place des altérations de la membrane du globule rouge au sein de ces maladies.

Abstract

Title : Red cell membrane diseases

Author : ABBEID Hasnae

Keywords : erythrocytes , alterations, elliptocytosis

Erythrocyte skeleton is a protein assembly lining the inner face of the plasma membrane. It gives red blood cells flexibility and strength they need.

"red cell membrane diseases" is the generic name diseases that affect the structure and function of erythrocytes and which are characterized by alterations in membrane skeleton erythrocytes

Elliptocytosis and hereditary spherocytosis are quintessential red cell genetic diseases. They result from a range of mutations. It's an alteration of the genes: ANK1, EPB3, ELP4.2, SPTA1ou SPTB, that encode the molecules of the erythrocyte skeleton and those from the junction to the membrane.

Among the erythrocyte membrane pathologies we also note the hemoglobinopathy which are most often responsible for haemolytic anemia's, the most common of which is sickle cell disease. The hemoglobin abnormatly characterized by the appearance of a pathological hemoglobin which differs from normal hemoglobin by a structural change affecting some polypeptide chains of hemoglobin. The most frequent abnormalities affecting β -polypeptide chains, more rarely the α -chains, exceptionally the γ or δ chains.

In this work we study the molecular organization of the erythrocyte membrane and these anomalies, the pathophysiological aspects, emphasizing instead alterations in red cell membrane in these diseases.

ملخص

العنوان : أمراض غشاء كريات الدم الحمراء

من طرف: أييد حسناء

الكلمات الأساسية: كريات الدم الحمراء، تعديلات، كثرة الكريات الحمراء الإهليلجية

هيكل كريات الدم الحمراء هو عبارة عن مجموعة من البروتينات تبطن السطح الداخلي لغشاء البلازما. والذي يعطي الخلايا الحمراء المرونة والمقاومة التي يحتاجونها .

أمراض غشاء كريات الدم الحمراء هو الاسم العام لمجموعة من الأمراض التي تؤثر على بنية ووظيفة كريات الدم الحمراء والتي تتميز جميعها بتغيرات في غشاء هذه الأخيرة.

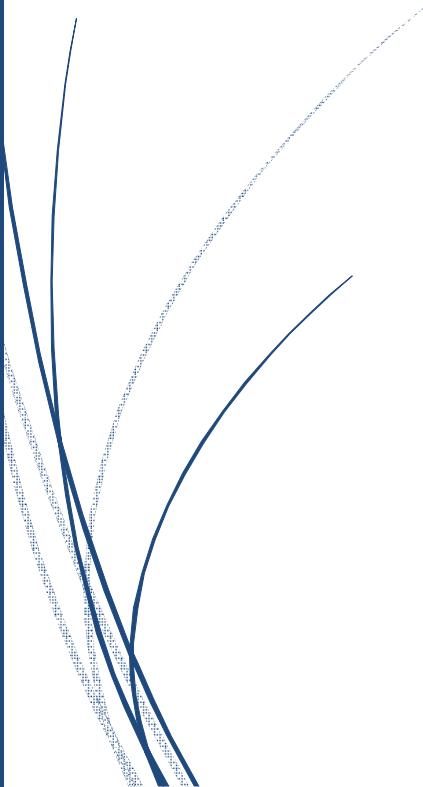
كثرة الكريات الحمراء الإهليلجية وكثرة الكريات الحمراء الكروية هي أمراض وراثية جينية تنتج عن مجموعة من الطفرات و تغير في الجينات :انك 1,رحلان هلامي عصبية 3 ,رحلان هلامي بروتين 4.2,سبكترين ا,سبكترين ب, التي تقوم بترميز جزيئات هيكل الخلية الحمراء وتلك التي توصلها بالغشاء .

من بين أمراض غشاء كرات الدم الحمراء نلاحظ أيضا اعتلال الهيموغلوبين التي تكون في معظم الأحيان مسؤولة عن فقر الدم الانحلالي ، وأكثرها شيوعًا هو مرض الخلايا المنجلية , يتميز الهيموغلوبين المرضي عن الهيموغلوبين الطبيعي بالتعديل البنيوي الذي يؤثر على سلاسل معينة من هيموغلوبين .خاصة التي تؤثر على سلاسل بيتا β . ونادرا ما تكون سلاسل α , بشكل استثنائي سلاسل γ او δ

في هذا العمل ، تطرقنا للتنظيم الجزيئي لغشاء كريات الدم الحمراء و اعتلالاته ، والجوانب الفيزيولوجية المرضية ، مع التأكيد على مكان تغيرات غشاء خلايا الدم الحمراء ضمن هذه الأمراض.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Alexandra Benachi, Dominique Luton, Laurent Mandelbrot and Olivier Picone, Pathologies maternelles et grossesse, Chapitre 11 – Pathologies hématologiques, 2014, Pages 293–339.
- [2] Kafando E ; Savadogo LGB ; Ayéroué J et coll. ; Les syndromes drépanocytaires majeurs, 68, 241-246. (2008).
- [3] Hajdu, S.I., The discovery of Blood. *Annals of clinical laboratory science*. 2003, 33, 2, 174-176.
- [4] Doubek, M., Discovry of blood cells in the 17 th century. *Vnitr Lek*. August 2001, 47, 7, 496-499.
- [5] Pivkin IV, Peng Z, Karniadakis GE, Buffet PA, Dao M, Suresh S. Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease. 2016 Jul
- [6] Delaunay, J., and Dhermy D., Le squelette érythrocytaire et les maladies génétiques de la forme du globule rouge. *Médecine/Sciences*. 1990, 6, 562-570
- [7] Aguilar-Martinez, P., Erythrocytes. Faculté de Médecine Montpellier, Nîmes. Janvier 2007.
- [8] Degenne, M., and Binet, C., Erythrocyte normal : morphologie, structure, composition chimique, métabolisme érythrocytaire. *Rev*. Novembre 2009.
- [9] Kessler, G. M., et al. The red cell membranes, part 1: the role of the red cell membrane. *Clinical Advances in hematology & Oncology*. Issue 8 August 2014, 12.
- [10] Perrotta, S., Gallagher, PG., and Mohandas, N., Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008, 372, 1411-1426.
- [11] An X., and Mohandas, N., Disorders of red cell membrane Blackwell. *British Journal of Hematology*. 2008, 141, 367–375.

- [12] Delaunay, J., The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007, 21, 1–20.
- [13] Boivin, P., Structures, métabolismes et physiologie des globules rouges humains. Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS. 1994.
- [14] Mohandas, N., and Gallagher, P.G., Red cell membrane: past, present, and future. *Blood.* 15 November 2008; 112, 10, 3939-3948.
- [15] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. *Molecular biology of the cell.* 4th edition Garland science. 2002.
- [16] Karp, G., *Biologie cellulaire et moléculaire.* 3e édition. 2010, 133-138.
- [17] Bader Meunier, B., et al. Maladie de la membrane du globule rouge. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie.* Juin 2001,4, 217-222.
- [18] Bichis, M., and Huber, A.R., Les maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire: du tableau clinique aux mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents. *Annales de Biologie Clinique.* 2000, 3, 58, 277-289.
- [19] Nicolas, G., et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liverhepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002, 99, 4596–4601.
- [20] Maciag, M., Płochocka, D., Anna Salach, A., et al. Novel beta-spectrin mutations in hereditary spherocytosis associated with decreased levels of mRNA Blackwell. *British Journal of Haematology.* 2009, 146, 326–332.
- [21] Rank, G., Sutton, R., Marshall, V., et al. Novel roles for erythroid Ankyrin-1 revealed through an ENU- induced null mouse mutant. *Blood.* 2009, 113, 14, 3352-3362.
- [22] Fattoum, A., L'actine cytosquelettique et ses protéines associées I. Analyse fondamentale. *Médecine/sciences.* 2001, 2, 1, 193-197.

- [23] Gascard, P., Choquet, S., Mohandas, N., Protéine 4.1 : la famille s'agrandit. *Hematologie*.1999. 6, 5, 439-446.
- [24] Diakowski, W., Grzybek, M., and Sikorski, A.F., Protein 4.1, a component of the erythrocyte membrane skeleton and its related homologue proteins forming the protein 4.1/FERM superfamily. *Folia Histochem Cytobiol*.2006, 44, 4, 231-248.
- [25] Rybicki, A., Schwartz, R., Hustedt, E., et al. Increased rotational mobility and extractability of band 3 from protein 4.2-deficient erythrocyte membranes: evidence of a role for protein 4.2 in strengthening the band 3-cytoskeleton linkage. *Blood*. 1996, 88, 2745 -2753.
- [26] Anong, W.A., Franco, T., Chu, H., et al. Adducin forms a bridge between the erythrocyte membrane and its cytoskeleton and regulates membrane cohesion. *Blood*.2009, 9, 114, 1904-1912.
- [27] Chen, H., Khan, A.A., Liu, F., et al. 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, 6, 282, 4124–4135
- [28] Tse W.T., and Lux S.E., Red blood cell membrane disorders. *British Journal of Haematology*. 1999, 104, 2-13.
- [29] Cynober, T., Mielot, F., Tchernia, G., et al. La sphérocytose héréditaire. *Revue Française des Laboratoires*. 2000, 324, 45-49.
- [30] Guitton, C., Garçon, L., Cynober, T., et al, hereditary spherocytosis: Guidelines for the diagnosis and management in children. Elsevier Masson SAS. Septembre 2008, 15, 9, 1464-1473.

- [31] Bolton-Maggs P.H.B., Langer J. C., Iolascon, A., et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *British Journal of Haematology*. 2001, 156, 37–49.
- [32] Gallagher, P.G., Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am*. 2014, 60, 6, 1349-1362.
- [33] Guizouarn, H., Martial, S., Borgese, F., Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge. *Médecine/sciences*. 2006, 10, 22, 824-825.
- [34] Orkin, S.H., Nathan, D.G., and Ginsburg, D., Hematology of infancy and childhood. Elsevier Health Sciences. 2009, 1, 729-730.
- [35] Inaba, M., Yawata, A., Koshino, I., et al. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *The Journal of Clinical Investigations*. 1996, 97, 1804-1817.
- [36] Patrick G. Gallagher .The Red Blood Cell Membrane and Its Disorders: Hereditary Spherocytosis, Elliptocytosis, and Related Diseases 8 ème edition, Chapter 45. 2013
- [37] D. Kutter. Hereditary spherocytosis is more frequent than expected: What to tell the patient? *Bull. Soc. Sci. Méd.* 2005; N°1; p 7.
- [38] J. Delaunay. Anémies hémolytiques d'origine membranaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 1999 ; 13-006-D-05, 7 p.
- [39] Pasternak, J.J., Génétique moléculaire humaine: une introduction aux mécanismes des maladies. Amazon France. 2003, 104-106.
- [40] Encyclopédie Orphanet Grand Public. La sphérocytose héréditaire. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/SpherocytoseHereditaire-FRfrPub3252v01.pdf | Septembre 2007.

- [41] Agre, P., Asimos, A., Castella, J.F., et al. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as the reflection of erythroid spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med.* 1986, 315,1579-1583.
- [42] Tse, W.T.,Gallagher ,P.G., Jenkins, P.B., et al.Aminoacid substitution in alphaspectrin commonly co-inherited with non dominant hereditary spherocytosis. *Am J Hematol.*1997, 54, 233-241.
- [43] Hassoun, H., and Palek, J., Hereditary spherocytosis: review of the clinical and molecular aspects of the deseas.*Blood Rev.* 1996,10,129-147.
- [44] Savvides, P., Shalev, O., Km, J., et al. Combined spectrin and ankyrin deficiency is common in autosomal dominant hereditary spherocytosis. *Blood.* 1992, 82, 2953-2959.
- [45] Miragliadel Giudiece E., Francese M., Nobili B., et al.Hight frequency of de novo mutations in ankyrin gene (ANKI) in children with hereditary spherocytosis.*J pediatr.* 1998, 132, 117-120.
- [46] Peker S, Akar N, Demiralp DO.. Proteomic identification of erythrocyte membrane protein deficiency in hereditary spherocytosis. 2012
- [47] L. Bruce. Mutations in band 3 and cation leaky red cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2006; 36:331–336.
- [48] Webb D. Disorders of the red cell membrane. *Curr Pediat* 2005;15:40-3.
- [49] Anthony J, Baines. Mechanisms of elliptocytosis: signi_cant spectrin substitutions. *Blood* 2008;111(12):5712-20.
- [50] Nathan DG, Orkin SH. In: *Hematology of infancy and childhood*, 5th edition. Philadelphia:WB Sauders Company;1998;601-14.

- [51] Gaetani M, Mootien S, Harper S, Gallagher PG, Speicher DW. Structural and functional effects of hereditary hemolytic anemia-associated point mutations in the alpha spectrin tetramer site. *Blood*;2008;111:5553-61.
- [52] Sebahoun G. Anémies hémolytiques congénitales par anomalies de la membrane érythrocytaire. *Hématologie clinique et biologique* (2e édition) 2005;59-62.
- [53] Aissam Elmaataoui et coll , Elliptocytose héréditaire : à propos d'une observation, 72 , *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* ,2008
- [54] Debray FG, Ilunga S, Brichard B, Chantrain C, Scheiff JM, Vermynen C. Une forme particulière d'anémie constitutionnelle chez un nourrisson de deux mois : l'elliptocytose. *Arch Pédiat* 2005;12:163-7.
- [55] Alloisio N, Morlé L, Maréchal J, RouxAF, DucluzeauMT, Guetarni D, et al. Sp alpha V/41: a common spectrin polymorphism at the alpha IV-alpha V domain junction. Relevance to the expression level of hereditary elliptocytosis due to alpha-spectrin variants located in trans. *J Clin Invest* 1991;87:2169-77.
- [56] Wilmotte R, Maréchal J, Morlé L, Baklouti F, Philippe N, Kastally R, et al. Low expression allele aLELY of red cell spectrin is associated with mutations in exon 40 (aV/41 polymorphism) and intron 45 and with partial skipping of exon 46. *J Clin Invest* 1993;91:2091-6.
- [57] Dhermy D, Galand C, Bournier O, King MJ, CynoberT, Roberts I, et al. Coinheritance of a- and b-spectrin gene mutations in a case of hereditary elliptocytosis. *Blood* 1998;92:4481-2.
- [58] Alanio-Bréchet C, Schischmanoff PO, Fénéant-ThibaultM,CynoberT, Delaunay J, Tchernia G, et al. Association between myeloid malignancies and acquired deficit in protein 4.1R: a retrospective analysis of six patients. *Am J Hematol* 2008;83:275-8.

- [59] Stuart MJ., Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet, 2004; 364:1343-60.
- [60] A.Masrar et coll. Altérations membranaires du globule rouge dans la drépanocytose ,Maroc Médical, tome 29 n°2, Juin 2007.
- [61] Benkirane Agoumi N., Sebbar A. Les hémoglobinopathies au Maroc. Arch de pédiatrie, Vol 10 ; Juillet 2003 : 654-5.
- [62] C ARNAL ; R GIROT La drépanocytose chez l'adulte. EMC, 13-006-D-16.
- [63] FRENETTES PS, ATWEH G F. Sickle cell disease : old discoveries, new concepts and future promise. J Clin Invest 2007, 117 : 850-8.
- [64] CHRISTIAN BERTHOU ,Anémie hémolytique: drépanocytose homozygote HbSS, 31 mars 2005. Adresse électronique : www.leucemie-espoir.org
- [65] Medkour T. Modélisation Mathématique et Stimulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire. Thèse de doctorat de l'université Paris XII, 2008
- [66] Encyclopédie Orphanet. La drépanocytose, Anémie falciforme www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf | Mars 2011.
- [67] Baledent F. Génétique et diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et Santé n°182, 2006
- [68] Schmuggea M., Speera O., Hulya Ozsahinb A., Martin G. La drépanocytose en Suisse: Physiopathologie, clinique 2008;8(33):582–6.
- [69] Elion J., Laurance S., Lapoumériou C. Physiopathologie de la drépanocytose. Med Trop 2010; 70 : 454-8
- [70] Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose .Transfusion clinique et biologique 2014,21(4),178-81

- [71] Steinberg MH. . Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends Pharmacol Sci 2006, 27(4): 204-10
- [72] l'hémoglobine De la structure à la fonction d'une protéine et du délicat usage des notions de génotype et de phénotype pour cette molécule , <http://pst.cher-alice.fr/protstfo.htm>
- [73] Bessieres B. Pathologie du placenta. Cas n° 8. Drépanocytose hétérozygote. Annales de pathologie 2010,304,310-2
- [74] Jacques Elion, Dominique Labie Bases physiopathologiques moléculaires et cellulaires du traitement de la drépanocyte, Volume2, Numéro 6, Novembre-Décembre 1996
- [75] Cartron JP., Elion J. Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. Transfusion clinique et biologique 2008;15:39-50.
- [76] Labie D., Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2005, vol 2, 220–39
- [77] Marie Schmidt épouse Hauteceur. Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2011-2012.
- [78] Dora Bachir, Frédéric Galacteros. Hemoglobin C disease. Orphanet Encyclopedia 2004.
- [79] Pr Zandecki M. Les syndromes thalassémiques. Hématologie biologique 2006 ; 1-12.
- [80] M. Nagaraa, C. Alba-Sauviat, D. Simeona, et al. L'hémoglobinoase C homozygote : à propos d'un cas de découverte fortuite. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 210-216.

- [81] A. Galois, C. Mayeur Rouse, S. Ame, et al. Hémoglobinose C A propos d'un cas. Groupe Francophone d'Hématologie 2011
- [82] Samuel Charache, C. Lockard Conley, David F. Waugh, et al. Pathogenesis of Hemolytic Anemia in Homozygous Hemoglobin C Disease. The Journal of Clinical Investigation 1967 ; 46 (11) : 1795-1811

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 publique, 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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوزع 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 ويأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 77

سنة : 2018

أمراض غشاء كريات الدم الحمراء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

السيدة: حسناء أبيد

المودادة في: 04 مارس 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كريات الدم الحمراء - تعديلات - كثرة الكريات الحمراء الإهليجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: منى نزيه

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أعضاء

{

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية