

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 184

**SYNDROME DREPANOCYTAIRE S/O ARAB  
A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr. Youssef LAMZAF**  
*Né le 29 Octobre 1991 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES**: *Enfant – Hémoglobinopathie – Syndrome drépanocytaire – O Arab.*

**JURY**

**Mr. M. KHATTAB**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. T. BENOACHANE**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. A. MASSRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mme. S. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**PRESIDENT &  
RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ  
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة غافر

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 CH  
KILI  
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. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

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

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

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA 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

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

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
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. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
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

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **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\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
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. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
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\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

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

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 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  
 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. EL MANSARI Omar\*  
 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. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

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. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
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  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

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. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtiham  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
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  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
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. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

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. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 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

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Parasitologie  
 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

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*

Médecine interne  
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 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 Lamy  
 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 \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 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  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**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\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
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\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
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  
Pr. ELFATEMI Nizare

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

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

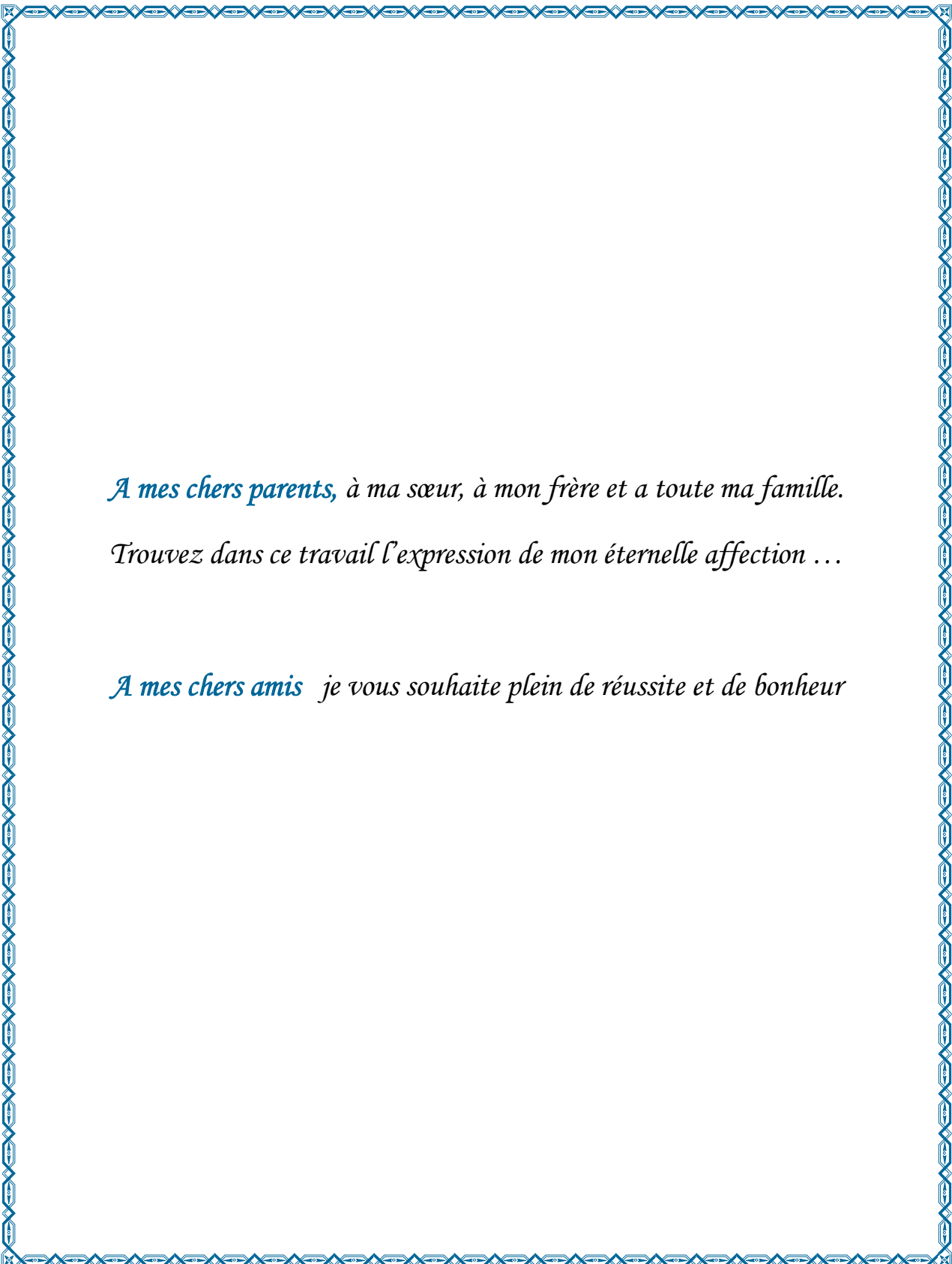
*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*DEDICACES*



*A mes chers parents, à ma sœur, à mon frère et à toute ma famille.*

*Trouvez dans ce travail l'expression de mon éternelle affection ...*

*A mes chers amis je vous souhaite plein de réussite et de bonheur*



*REMERCIEMENTS*

*A NOTRE MAITRE PRESIDENT ET RAPPORTEUR DE THESE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR M. KHATTAB*

*PROFESSEUR DE PEDIATRIE*

*Nous restons infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et en acceptant de présider notre jury de thèse*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre reconnaissance et notre profond respect*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AZLARAB*  
*PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

*vous nous faites le grand honneur de juger ce travail.*

*Veillez accepter l'expression de notre profond respect et de notre haute  
considération.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR T. BENOÛACHANE*  
*PROFESSEUR DE PÉDIATRIE*

*En acceptant de juger ce travail vous nous faites un grand honneur*  
*Veillez trouver ici, l'expression de nos remerciements les plus sincères*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MADAME LE PROFESSEUR S. BENKIRANE*  
*PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

*Nous vous présentons nos sincères remerciements pour l'intérêt que vous  
avez bien voulu porter à ce travail en acceptant d'être membre de notre jury*



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

A	:Adénine
ADN	:Acide Désoxy ribonucléique
AINS	:Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARNm	:Acide Ribonucléique Messager
ATP	:Adénosine triphosphates
AVC	:Accident vasculaire cérébral
C	:Cytosine
CLHP	:Chromatographie Liquide Haute Performance
CVO	:Crises vasoocclusives
2,3-DPG	:2,3-Diphosphoglycérate
EC	:Electrophorèse Capillaire
EDTA	:Acide éthylène diamine tétraacétique
ET	:Endothéline
G	:Guanine
GB	:Globule blanc
GR	:Globule rouge
Gln	:Glutamine

Glu	:Acide glutamique
Gly	:Glycine
GR	:Globule Rouge
Hb	:Hémoglobine
Hb A	:Hémoglobine Adulte
Hb F	:Hémoglobine Foetale
HbP	:Hémoglobinopathie
THAP	:Hypertension artérielle pulmonaire
HU	:Hydroxyurée
IRM	:Imagerie par résonance magnétique
Lys	:Lysine
NADP	:Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	:Numération Formule Sanguine
NO	:Monoxyde d'Azote
OMS	:Organisation mondiale de la santé
PCR	:Polymerase Chain Reaction
PNN	:Polynucléaires neutrophiles
PO2	:Pression partielle en Oxygène
STA	:Syndrome thoracique aigu

Structure R	:Structure Relâchée
T	:Thymine
TCMH	:Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
tR	:temps de rétention
VGM	:Volume globulaire moyen
VWF	:Facteur de Von Willebrand

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 :** Structure tétramérique de l'hémoglobine

**Figure 2:** Structure tertiaire de l'une des quatre chaînes polypeptidiques formant l'hémoglobine

**Figure 3 :** Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

**Figure 4 :** Structure et organisation des deux familles de gènes-globine

**Figure 5 :** Les gènes du locus  $\alpha$

**Figure 6 :** Les gènes du locus  $\beta$

**Figure 7 :** Synthèse des chaînes de globine chez le fœtus et le nourrisson

**Figure 8 :** Répartition géographique des principales hémoglobinopathies

**Figure 9 :** physiopathologie de la drépanocytose

**Figure 10 :** physiopathologie de l'anémie drépanocytaire

**Figure 11 :** mécanismes de la falciformation des hématies

**Figure 12 :** le syndrome mains-pieds

**Figure 13:** frottis sanguin chez un patient S/O Arab

**Figure 14 :** modèle de l'électrophorèse de l'hémoglobine Hb O Arab

**Figure 15 :** Le diagnostic de la drépanocytose après amplification d'un fragment définit d'ADN

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I :** Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie

**Tableau II :** Critères d'hospitalisation d'urgence

**Tableau III:** Récapitulatif des Electrophorèses de l'Hémoglobine de l'enfant Rayane

**Tableau IV :** Electrophorèses de l'Hémoglobine des parents et de la sœur

**Tableau V :** étude comparative des syndromes drépanocytaires majeurs



*SOMMAIRE*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>HISTORIQUE</b> .....	4
<b>BIOLOGIE</b> .....	7
<b>A. HEMOGLOBINE NORMALE</b> .....	8
1. Définition.....	8
2. Structure.....	8
2.1 Structure primaire .....	9
2.2 Structure secondaire .....	9
2.3 Structure tertiaire.....	10
2.4 Structure quaternaire .....	10
2.5 Structure supra quaternaire.....	10
3. Fonction.....	13
3.1. Transport de l'O <sub>2</sub> .....	13
3.2. Transport du CO <sub>2</sub> .....	15
3.3. Effet Bohr .....	17
4. les gènes de la globine.....	18
1- Les gènes du locus $\alpha$ .....	18
2- Les gènes du locus $\beta$ .....	20
3- Activation ontogénique des gènes de globine.....	20
4-Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie .....	23

1) Chez l'embryon .....	23
2) Chez le fœtus .....	23
3) Chez l'adulte.....	23
<b>B. HEMOGLOBINOPATHIES .....</b>	<b>26</b>
1. Les hémoglobinopathies qualitatives ou structurales .....	28
2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies .....	28
3. Bases moléculaires des maladies dues à une hémoglobine anormale .....	29
<b>PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>31</b>
<b>A. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE .....</b>	<b>36</b>
a) Polymérisation des molécules d'hémoglobine .....	36
b) Déformation du globule rouge .....	37
<b>B. PHYSIOPATHOLOGIE CELLULAIRE .....</b>	<b>38</b>
a) Déshydratation des globules rouges .....	38
b) Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire.....	39
c) Modifications de l'hémostase .....	39
d) Caractéristiques rhéologiques des globules rouges drépanocytaires .....	40
e) Globules blancs et rhéologie .....	40
<b>C. PHYSIOPATHOLOGIE VASCULAIRE .....</b>	<b>41</b>
a) Phénomènes d'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire .....	41
b) Anomalie du tonus vasculaire .....	42

<b>CLINIQUE</b> .....	43
A. TABLEAU CLINIQUE DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE .....	46
B. LES COMPLICATIONS VASO-OCCLUSIVES AIGUS .....	46
1. PRÉSENTATIONS CLINIQUES CHEZ LE JEUNE ENFANT .....	49
2. PRÉSENTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT DE PLUS DE 5 ANS .....	50
<b>DIAGNOSTIC</b> .....	56
A. CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC : .....	57
B. HEMOGRAMME .....	57
1. En dehors des Crises .....	57
2. Pendant la Crise .....	58
C. BIOCHIMIE .....	59
D. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....	60
D.1. Techniques de détection de l'Hémoglobine .....	60
D.2. Méthodes électrophorétiques .....	61
a. Electrophorèse à pH alcalin .....	61
b. Electrophorèse à pH acide .....	62
c. Isoélectrofocalisation .....	64
E. LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE CLHP .....	65
F. EXPLORATION GENOTYPIQUE DES LESIONS MOLECULAIRES ..	65

G. DIAGNOSTICS NEONATAL ET PRENATAL .....	67
F.L'HEMOGLOBINE O ARAB .....	68
<b>TRAITEMENT</b> .....	<b>69</b>
A.PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE .....	70
B. MOYENS THERAPEUTIQUES .....	73
I. Traitements Symptomatiques.....	73
I.1 Antalgiques.....	73
I.2 Hyperhydratation Parentérale.....	74
I.3 Transfusion.....	74
II. Traitement de Fond.....	77
II.1 Hydroxyurée.....	77
II.2 Transplantation Médullaire .....	78
II.3 La thérapie génique .....	79
<b>EVOLUTION A LONG TERME</b> .....	<b>80</b>
<b>OBSERVATION</b> .....	<b>90</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>97</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>105</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>111</b>



*INTRODUCTION*

Les hémoglobinopathies, ou maladies de l'hémoglobine, sont parmi les anomalies génétiques les plus répandues dans le monde [1].

Actuellement, on estime que 5% de la population mondiale est concernée par les hémoglobinopathies dont les plus courantes sont la thalassémie et la drépanocytose. Plus de 350.000 enfants atteints par ces maladies sont nés chaque année. Un pourcentage important d'entre eux meurt dans les pays concernés à faible et moyen revenu [2]. Les taux de prévalence sont en croissance continue à cause de la migration, l'analphabétisme et la consanguinité [3].

Elles sont provoquées par les changements (ou mutations) des séquences codantes, non codantes ou régulatrices des gènes de globine responsables d'anomalies qualitatives générant des hémoglobines anormales ou variants d'Hb et/ou quantitatives touchant les chaînes de globine  $\alpha$  ou  $\beta$  à l'origine d'alpha ou bêta-Thalassémie [1].

Des dizaines de mutations ponctuelles et délétionnelles ont été répertoriées. Selon leur localisation, leur taille et leur présence à l'état homozygote ou hétérozygote, ces défauts moléculaires causent différentes hémoglobinopathies dont l'expression phénotypique varie des formes les plus bénignes aux plus sévères [1].

Depuis la mise en évidence en 1949 du premier variant d'Hb : HbS, responsable de la drépanocytose [1], Plus de 1000 variants sont aujourd'hui répertoriés dans la banque de données HbVar [4]. Seuls un tiers d'entre eux ont des répercussions cliniques [5].

Parmi ces mutations, l'Hb O Arab est un variant rare voire exceptionnel.

L'objectif de notre travail, est de mettre le point, à travers l'étude d'un cas atteint d'une double hétérozygotie Hb S/Hb O arab, sur les caractéristiques cliniques et biologiques de ce mutant rarement rapporté dans la littérature, la démarche diagnostique requise pour son exploration ainsi que l'intérêt du conseil génétique comme moyen de prévention.



Le terme « hémoglobine » a été créé en 1862 par le physiologiste allemand Hoppe-Seyler pour désigner le pigment respiratoire contenu dans les globules rouges [2]

Une date fondatrice dans l'étude des hémoglobinopathies est la mise en évidence en 1949 par Linus Pauling et al. d'une migration électrophorétique anormale de l'HbS comme la base moléculaire de la drépanocytose. En 1956 Vernon Ingram a ensuite établi la différence de structure primaire, substitution d'un acide glutamique par une valine, montrée ultérieurement comme due à une mutation GAG => GTG au niveau du 6e codon du gène beta-globine. Les années suivantes ont vu décrire successivement les différentes étapes du processus physiopathologique : polymérisation de l'HbS en forme désoxygénée, rigidification et falciformation du globule rouge (GR), obstruction de la microcirculation. On a aussi montré l'origine multicentrique probable de la mutation, sélectionnée partout par le paludisme. L'hypothèse d'une sélection, suivie d'une amplification régionale, basée depuis 1954 sur des arguments épidémiologiques, a été renforcée par des arguments cellulaires et moléculaires. La répartition géographique observée coïncide avec celle du *Plasmodium falciparum* en Afrique subsaharienne, dans le Bassin méditerranéen, au Moyen-Orient, et dans certaines parties de l'Inde.

Menée à la même époque, un autre domaine de recherches a eu également un rôle pionnier. Max Perutz observait en 1950 la solubilité diminuée de l'HbS désoxygénée. En 1960 il obtenait par diffraction de rayons X, et publiait la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine, et ultérieurement les modifications stéréochimiques induites par la fixation et la libération de l'oxygène. L'ensemble de ces données a permis l'élaboration d'un schéma physiopathologique [6]. Ce

dernier, malheureusement, s'il est satisfaisant pour l'esprit, ne rend sûrement pas compte de l'extrême variabilité observée dans l'expression phénotypique de la maladie.

Pour expliquer ce paradoxe, différentes approches complémentaires ont été tentées. On a d'abord, et pendant plusieurs années, insisté sur la coexistence, dans le GR, d'autres hémoglobines, au premier rang desquelles l'HbF. Deux arguments cliniques justifiaient cette approche. On sait que la maladie se développe pendant la première année de la vie, en même temps que décroît le taux d'HbF. On sait aussi que statistiquement la maladie est moins grave chez le sujet chez qui ce taux est élevé. L'observation en est particulièrement nette quand on compare entre eux des groupes ethniques différents [7]. L'explication en est le fait que l'HbF, ne s'incorporant pas dans le polymère, en interrompt la croissance. Le mode de contrôle génétique de la production d'HbF, au niveau cellulaire comme moléculaire, a été de ce fait très étudié. On peut invoquer à l'appui de cette orientation le fait que l'hydroxyurée (HU), employée pour le traitement de formes graves de drépanocytose dans le but d'augmenter le taux d'HbF intraérythrocytaire, est à ce jour le seul traitement logique et efficace [8].

La dénomination Hb O a été introduite pour la première fois en Indonésie en 1958 pour désigner une Hb anormale migrant comme Hb E et Hb C à pH alcalin mais s'en différenciant à pH acide [9]. En 1960, Ramont et al. rapportent une double hétérozygotie S/O Arab dans une famille palestinienne [10]. Depuis, quelques cas de patients avec une hémoglobinopathie S/O arab ont été rapportés dans la littérature [11-15]



## **A. HEMOGLOBINE NORMALE [ 16 ]**

### **1. Définition**

Constituant essentiel de l'hématie, l'Hb représente 33 pour cent du poids d'un globule rouge. Sa concentration moyenne est de 14 à 16 g/dl et son poids moléculaire est de 64500 daltons. Il s'agit d'une hétéroprotéine ferroporphyrinique, constituée d'une partie protéique incolore, la globine et une partie non protéique colorée, l'hème.

Pour comprendre les maladies de l'Hb, ou hémoglobinopathies, quatre notions de base restent majeures :

- La structure tétramérique de la molécule d'Hb ( $\alpha_2\beta_2$ )
- Sa relation avec la fonction oxyphorique et le caractère coopératif de celle-ci
- L'expression des différentes hémoglobines au cours du développement ontogénique
- La structure et l'organisation des gènes de l'Hb

### **2. Structure**

Les différentes hémoglobines humaines sont constituées de quatre sous-unités polypeptidiques ou globines identiques deux à deux : deux polypeptides ou globines alpha et deux globines non-alpha. Ainsi, seront distinguées à l'état physiologique:

L'Hb A, composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta ( $\alpha_2\beta_2$ ) (figure 1) elle représente la totalité de l'hémoglobine adulte (95,5% -97%)

L'Hb A<sub>2</sub>, formée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta ( $\alpha_2\delta_2$ ), son taux avoisine 2 - 3,5% de l'hémoglobine adulte

L'Hb F, comportant 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma ( $\alpha_2\gamma_2$ ), elle représente 1% de l'hémoglobine adulte

Chaque globine possède un groupe prosthétique, l'hème, constitué de la protoporphyrine et d'un atome de fer divalent qui fixe l'oxygène.

### **2.1 Structure primaire**

La structure primaire de l'Hb correspond à l'agencement des différents acides aminés qui entrent dans la constitution de la chaîne polypeptidique. Chaque chaîne a une séquence différente d'acides aminés, mais sa structure dans l'espace est très similaire, analogue à celle de la myoglobine.

La chaîne alpha est formée de 141 résidus d'acides aminés, tandis que les chaînes bêta, delta, et gamma sont formées de 146 aminoacides.

La numérotation des acides aminés est faite à partir de l'extrémité N terminale. L'autre extrémité est appelée C- terminale, elle porte la fonction acide du dernier aminoacide de la chaîne.

### **2.2 Structure secondaire**

Il s'agit de la configuration externe de la chaîne. Cette structure est en hélice discontinue à huit segments, avec des liaisons électrostatiques faibles entre acides aminés de deux spires voisines.

### **2.3 Structure tertiaire**

Elle est globulaire, ménageant au centre une poche où s'insère l'hème (figure 2). Le fer divalent est lié au sommet des noyaux pyrroliques et à deux histidines de la poche.

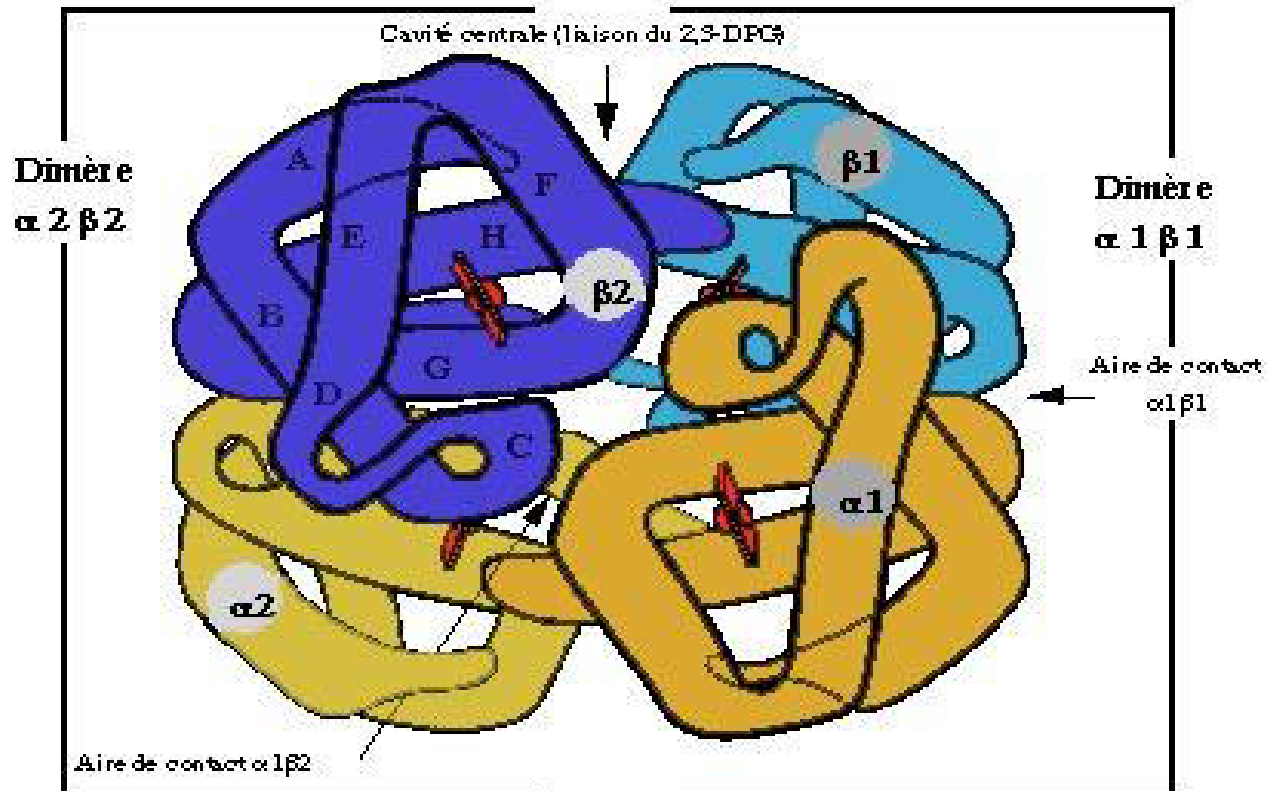
### **2.4 Structure quaternaire**

La structure quaternaire est la configuration de la molécule de l'Hb. Elle est tétramérique, avec des contacts réduits (2 ou 3 ponts salins) entre les deux chaînes homologues  $\alpha$  ou  $\beta$ , étroits entre les chaînes hétérologues. Ces contacts, très rigides par liaison électrostatique entre  $\alpha 1-\beta 1$  et  $\alpha 2-\beta 2$ , sont moins nombreux et plus lâches entre  $\alpha 1-\beta 2$  et  $\alpha 2-\beta 1$ .

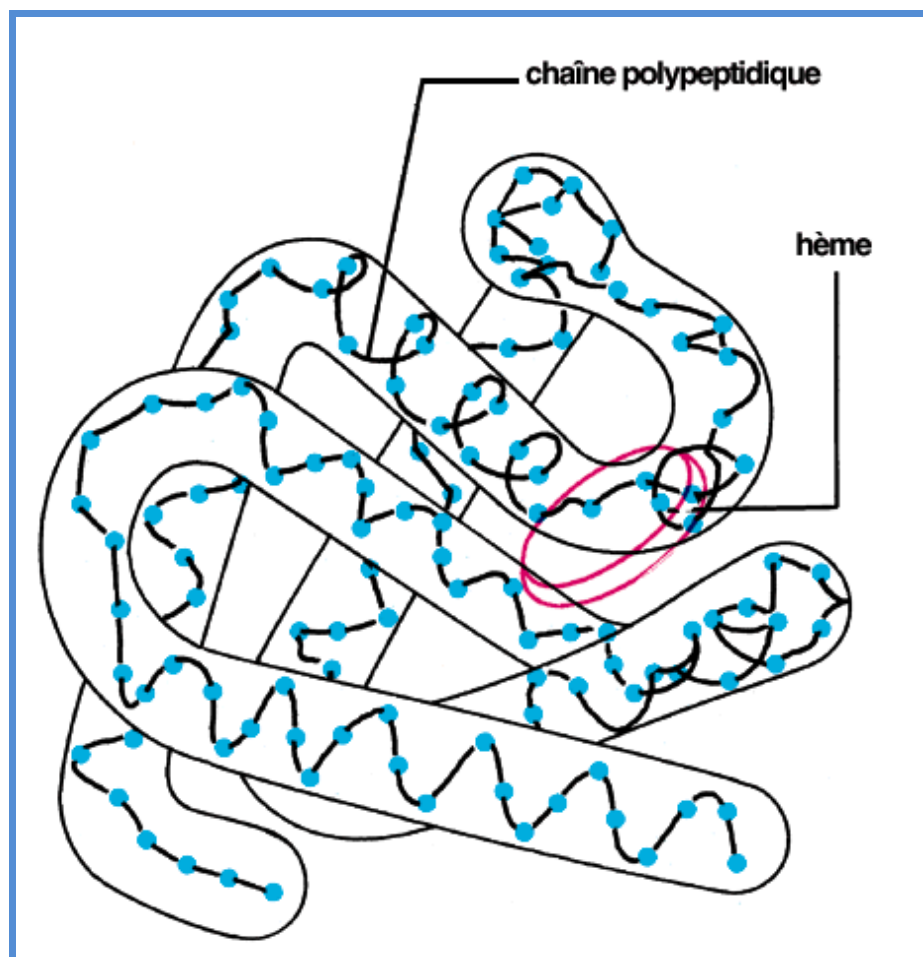
L'Hb peut être considérée comme une micelle, les groupements hydrophiles étant situés à l'extérieur alors que les groupements hydrophobes sont localisés à l'intérieur de la molécule. En particulier, la poche de l'hème est tapissée de résidus hydrophobes.

### **2.5 Structure supra quaternaire**

C'est le mode de répartition de l'Hb à l'intérieur du G.R. Les molécules d'Hb sont distantes de 8Å, cette répartition semble surtout maximale à la périphérie, d'où l'explication de la forme spéciale des G.R.



**Figure 1 :** Structure tétramérique de l'hémoglobine



**Figure 2** : Structure tertiaire de l'une des quatre chaînes polypeptidiques formant l'hémoglobine

Ainsi, la mutation d'un seul aminoacide peut suffire, selon sa position à modifier la charge électrique et la structure secondaire ou quaternaire de toute la molécule.

### **3. Fonction**

En 1862, le physiologiste allemand Hoppe-Seyler a créé le terme «hémoglobine » pour désigner le pigment respiratoire des globules rouges. Outre son rôle dans le transport de l'oxygène des poumons aux tissus, l'Hb est impliquée également dans l'élimination du gaz carbonique et le maintien du pH intra-érythrocytaire.

#### **3.1. Transport de l'O<sub>2</sub>**

C'est la fonction principale de l'Hb. Chaque molécule d'Hb fixe quatre molécules d'O<sub>2</sub> sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine (oxyHb).

La saturation en O<sub>2</sub> en fonction de sa pression partielle (pO<sub>2</sub>) se fait selon une courbe sigmoïde très particulière qui assure un maximum d'efficacité tant pour la fixation dans les poumons que pour la libération dans les tissus.

L'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub> est médiocre aux faibles pO<sub>2</sub>, considérablement élevée aux fortes pO<sub>2</sub> (figure 3)

La propriété de fixation et de libération de l'O<sub>2</sub> selon ce type de courbe est liée à l'existence de deux types de chaînes (alpha et bêta) dans la même molécule. Elle n'existe ni pour la myoglobine (qui ne possède qu'un seul type de chaîne), ni pour des Hb pathogènes comme l'Hb H (=tétramère  $\beta$ ).

La rotation des chaînes  $\beta$  autour des chaînes  $\alpha$  avec glissement des unes sur les autres est indispensable pour assurer cette efficacité de fixation et libération de l'O<sub>2</sub>.

Au cours de ce processus, les sous unités se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de l'ensemble (à l'état désoxygéné) et contraction (à l'état oxygéné), ce qui a fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire. Les principaux mouvements se font au niveau des liaisons faibles  $\alpha_1\text{-}\beta_2$  et  $\alpha_2\text{-}\beta_1$ . Une anomalie à ce niveau fait que les mouvements seront gênés et l'affinité pour l'O<sub>2</sub> augmente (avec mauvaise libération vers les tissus) ou plus rarement diminue (avec meilleure libération vers les tissus).

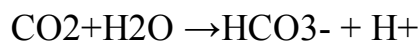
La poche centrale située entre les quatre sous unités joue également un rôle important, car c'est à ce niveau que vient se fixer à l'état désoxygéné le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG). L'affinité pour l'O<sub>2</sub> est ainsi réglée, avec libération du 2,3-DPG et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'O<sub>2</sub> sur les quatre molécules de l'hème. Tout se passe comme s'il existait une compétition au niveau de l'Hb entre l'O<sub>2</sub> et le 2,3-DPG. L'Hb doit donc être considérée comme une enzyme allostérique dont les deux substrats sont l'O<sub>2</sub> et le 2,3-DPG. Un déficit en DPG ou une mutation (entraînant une anomalie de l'Hb au niveau du site de fixation du DPG dans la poche centrale) conduit aussi à une affinité anormale de l'Hb pour l'O<sub>2</sub> qui est mal libéré dans les tissus.

Le pH est aussi un facteur influant sur l'affinité de l'O<sub>2</sub> car, sa baisse modifie les liaisons ioniques à l'intérieur de la molécule d'Hb et diminue l'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub>. Théoriquement ceci conduit à une meilleure oxygénation tissulaire et l'inverse est vrai de l'élévation du pH .

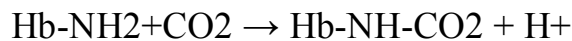
### **3.2. Transport du CO<sub>2</sub>**

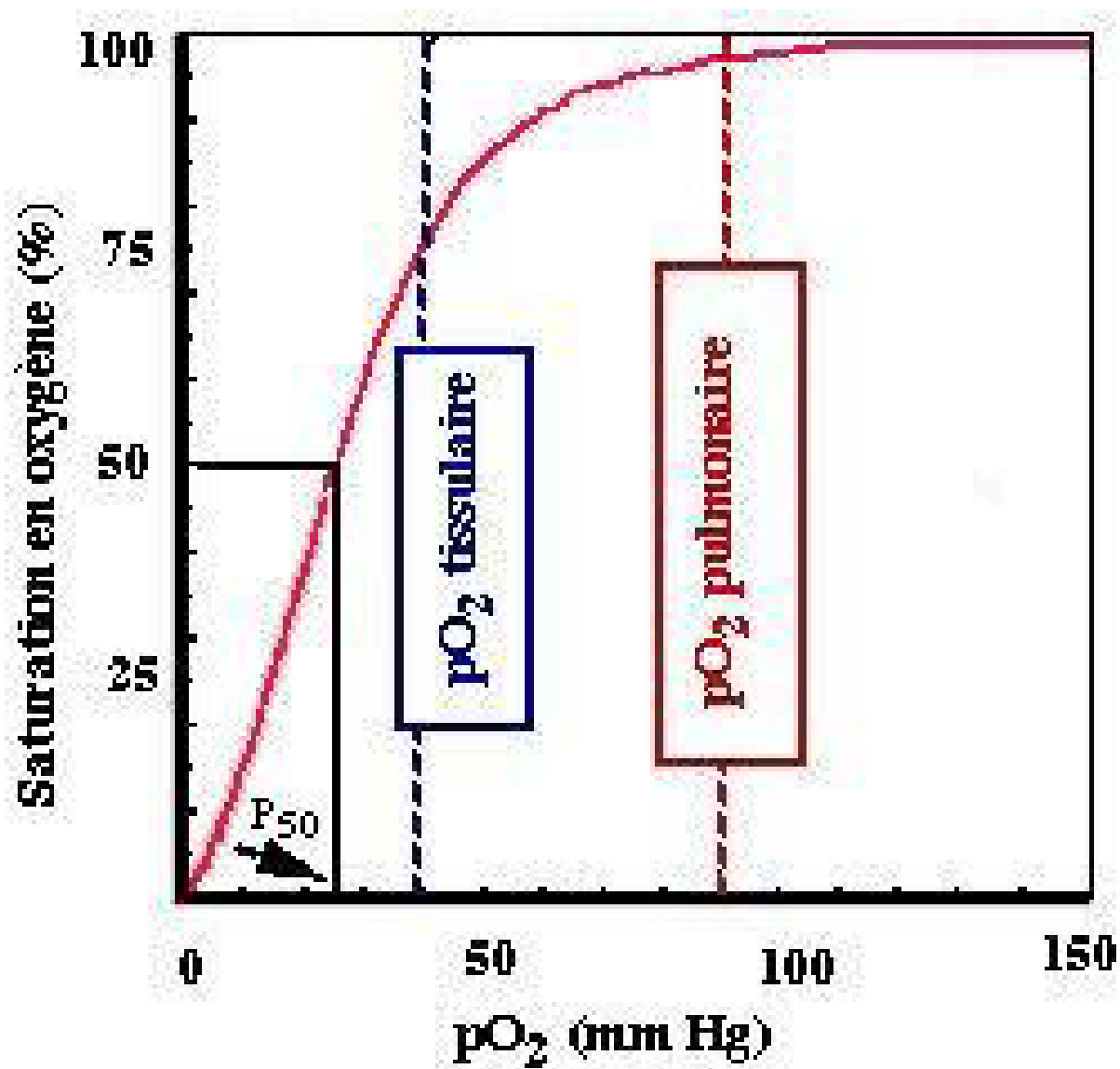
L'Hb fixe le CO<sub>2</sub>, non sur le fer comme l'O<sub>2</sub>, mais plutôt sur des groupes aminés latéraux de la globine pour constituer la carbaminohémoglobine (carbHb). Une partie du CO<sub>2</sub> (environ 40%) est transportée sous cette forme.

Le CO<sub>2</sub> libéré par les tissus est peu soluble. Cette solubilité augmente lorsqu'il se combine à l'eau pour former l'ion bicarbonate en libérant un proton.



En outre, l'Hb désoxygénée fixe environ 10% du CO<sub>2</sub> grâce à la carbamation de l'extrémité N des chaînes de l'Hb.





**Figure 3** : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

### **3.3. Effet Bohr**

En 1904, Bohr, Hasselbalch et Krogh ont montré que le CO<sub>2</sub> diminue l'affinité pour l'oxygène, action essentiellement due à l'abaissement du pH. Dans les tissus, le CO<sub>2</sub> libéré diffuse dans le plasma puis dans les globules rouges. Sous l'action de l'anhydrase carbonique, l'acide carbonique se forme et entraîne une baisse du pH intra-érythrocytaire. L'énorme quantité de bicarbonates formée retourne au plasma sous l'action d'une protéine de la membrane érythrocytaire, l'échangeur d'anion érythrocytaire. Dans les poumons, c'est la réaction inverse qui s'effectue. L'effet Bohr se résume donc à un effet régulateur de la fonction oxyphorique par le pH.

En 1964, Wyman a montré que la libération de deux protons par tétramère et la baisse de l'affinité en fonction du pH sont deux phénomènes liés.

Dans l'hématie, l'hémoglobine fonctionne comme un tampon et fixe les protons H<sup>+</sup>, en particulier au niveau des ponts salins stabilisant la structure désoxygénée. L'élévation de la pCO<sub>2</sub> dans les tissus a ainsi pour effet d'augmenter la p50 de l'érythrocyte et de faciliter la libération d'oxygène. Dans les poumons, où le CO<sub>2</sub> est libéré, la réaction inverse se produit. La structure R, à forte affinité pour l'oxygène, est favorisée, ce qui diminue la p50 et facilite la capture d'oxygène.

Une nouvelle fonction a été récemment mise en évidence : il s'agit du transport du monoxyde d'azote (NO).

## **4. les gènes de la globine**

### **1- Les gènes du locus $\alpha$ (Figure 5)**

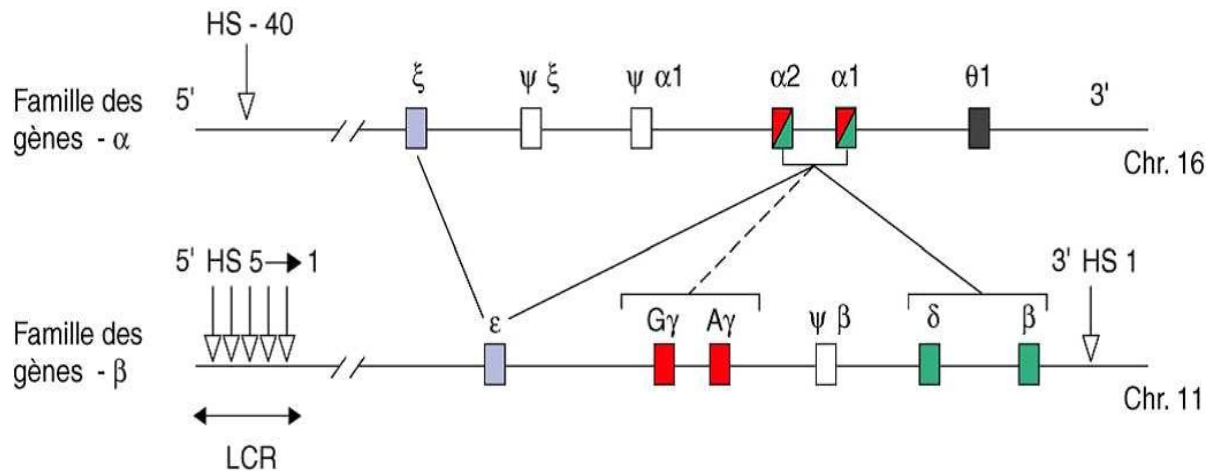
Les gènes de type  $\alpha$  sont regroupés sur le chromosome 16, sur la partie terminale du bras court.

La famille  $\alpha$  comporte 3 gènes fonctionnels : le gène  $\zeta$  code pour la chaîne embryonnaire  $\zeta$ , et précède les deux gènes des chaînes  $\alpha$  :  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ .

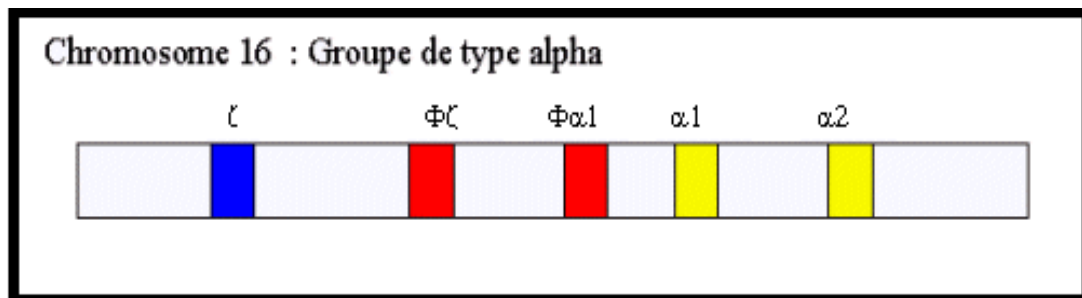
Les gènes  $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha 1$  et  $\psi\alpha 2$  sont, quant à eux, des pseudogènes non fonctionnels.

Ce domaine génomique est caractérisé par la répétition de longues séquences homologues, localisées aussi bien dans les gènes eux-mêmes ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ) que dans les séquences inter- géniques. Ceci évoque une duplication ancestrale de ces séquences géniques et inter géniques, mais aussi leur évolution concertée.

Les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  codent tous deux pour la même chaîne de globine  $\alpha$ , et ce de manière équivalente : en effet, l'ARNm du gène  $\alpha 2$ , transcrit en plus grande quantité du fait de la meilleure efficacité de son promoteur, contre balance la traduction plus active de l'ARNm du gène  $\alpha 1$ .



**Figure 4 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine**



**Figure 5 : Les gènes du locus  $\alpha$  : Les gènes embryonnaires sont représentés en bleu, les gènes adultes en jaune et les pseudogènes en rouge : on trouve de gauche à droite les gènes  $\zeta$  (en bleu),  $\psi\zeta$  et  $\psi\alpha1$  en rouge et  $\alpha2$  puis  $\alpha1$  en jaune.**

## 2- Les gènes du locus $\beta$ (figure 6)

Les gènes de type  $\beta$  se trouvent à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11

La famille  $\beta$  compte 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire  $\epsilon$ , qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales  $\gamma$  ( $G\gamma$  et  $A\gamma$ ), puis par les deux gènes des chaînes adultes  $\delta$  et  $\beta$ .



**Figure 6** : Les gènes du locus  $\beta$  : Les gènes embryonnaires sont représentés en bleu, les gènes fœtaux en vert, les gènes adultes en jaune et les pseudogènes en rouge : on trouve de gauche à droite les gènes  $\epsilon$  en bleu,  $G\gamma$  et  $A\gamma$  en vert,  $\psi\beta$  en rouge,  $\delta$  et  $\beta$  en jaune.

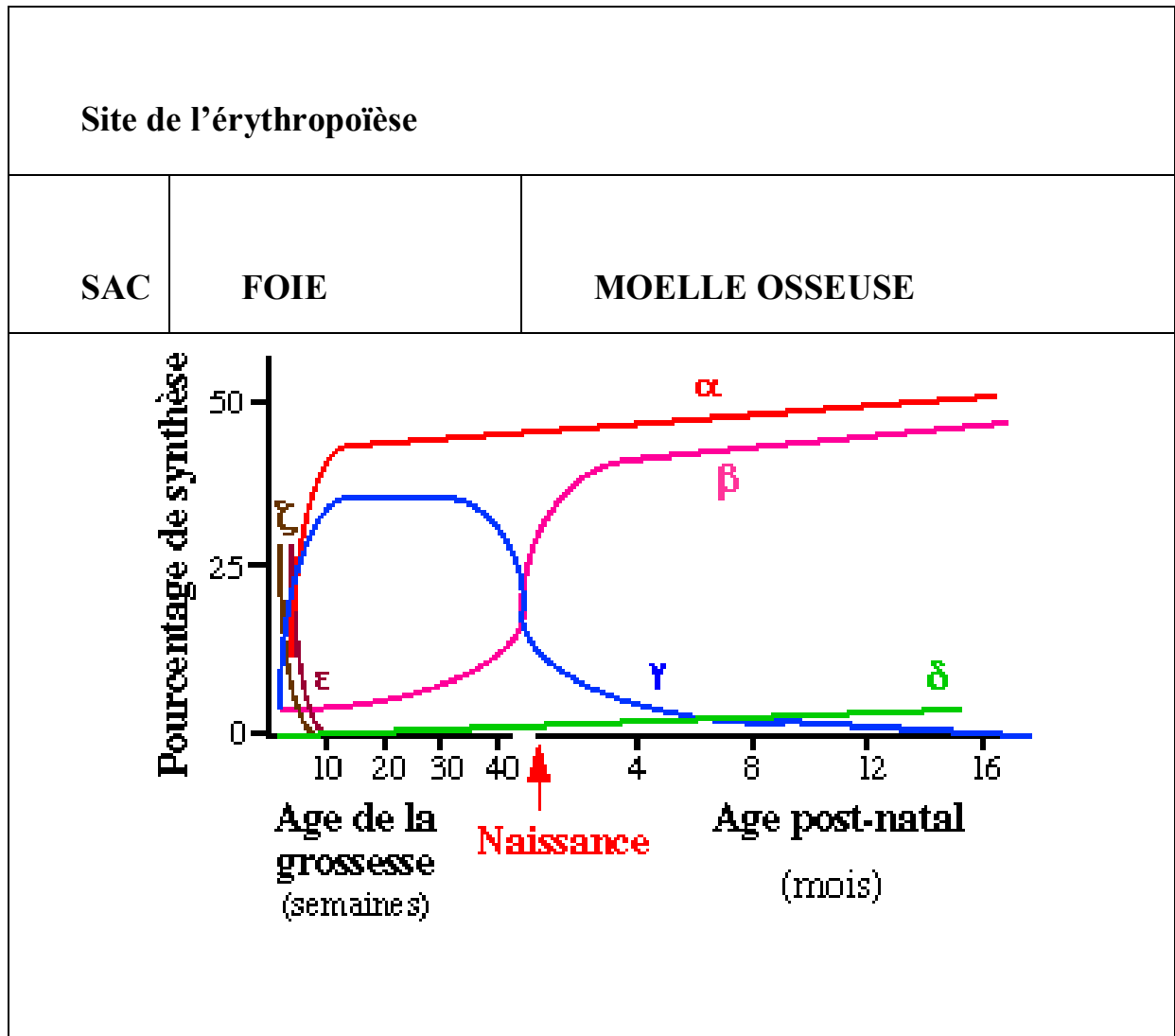
## 3- Activation ontogénique des gènes de globine [1, 16]

La position des gènes de la globine humaine le long des chromosomes correspond à l'ordre dans lequel ils sont exprimés au cours du développement.

Au niveau du locus  $\alpha$ , le gène  $\zeta$  est exprimé uniquement pendant la période embryonnaire, puis le relais est pris par les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  exprimés dès le stade fœtal puis tout au long de la vie.

Pour ce qui est du locus  $\beta$ , l'expression du gène  $\epsilon$  se restreint à la vie embryonnaire. Les gènes  $\gamma$  sont très actifs pendant la période foetale avec un rapport  $\gamma$  G/  $A\gamma$  de 3/1, puis leur expression s'affaiblit à partir de la naissance avec une modification du rapport  $\gamma$  G / $A\gamma$ , qui devient de 2/3. Le gène  $\beta$ , à la base de l'hémoglobine majeure de l'adulte (hémoglobine A), commence à s'exprimer vers la fin du 1er trimestre de grossesse pour atteindre un taux d'expression maximal dans l'année qui suit la naissance. Enfin, le gène  $\delta$  ne s'active qu'après la naissance et demeurera d'expression faible tout au long de la vie.

On observe donc une commutation (ou « Switch ») embryon foetus pour la famille alpha et une double commutation embryon foetus puis foetus adulte pour les gènes de la famille bêta.



**Figure 7 : Synthèse des chaînes de globine chez le fœtus et le nourrisson**

#### **4-Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie (Tableau I)**

La proportion des différentes hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie :

##### ***1) Chez l'embryon***

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin. Il y a coexistence de 2 chaînes de type  $\alpha$  : dans l'ordre d'apparition la chaîne  $\zeta$  puis la chaîne  $\alpha$  retrouvée à l'âge adulte, et de 2 chaînes de type  $\beta$  les chaînes  $\varepsilon$  et  $\gamma$ .

De ce fait, il existe 3 types d'hémoglobines embryonnaires :

- L'Hb Gower 1 :  $\zeta_2 \varepsilon_2$
- L'Hb Gower 2 :  $\alpha_2 \varepsilon_2$
- L'Hb Portland :  $\zeta_2 \gamma_2$

##### ***2) Chez le fœtus***

Chez le fœtus, c'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse. A partir du 37ème jour apparaît l'Hb F ou foetale :  $\alpha_2 \gamma_2$ , dont les proportions vont atteindre 90% entre la 8ème et la 10ème semaine de grossesse puis rester constantes jusqu'à la naissance. La synthèse de l'hémoglobine adulte Hb A ( $\alpha_2 \beta_2$ ) débute mais à taux faible.

##### ***3) Chez l'adulte***

Chez l'adulte, la synthèse des hémoglobines se déroule dans la moelle osseuse. L'enfant atteint son profil hémoglobinique adulte vers l'âge de 6 mois, et on retrouve :

- L'Hb A, qui représente plus de 97 % de l'Hb. L'Hb A est en réalité constituée de l'Hb A0 (constituant majeur) et de l'Hb A1, forme obtenue par glycation.
- L'Hb A2 :  $\alpha 2 \delta 2$ , qui représente 2,2 à 3,2 % de l'Hb, sa synthèse débute dans la période néonatale.
- L'Hb F qui demeure à l'état de traces (<1%)

**Tableau I : Hémoglobines normales exprimées au cours de la vie**

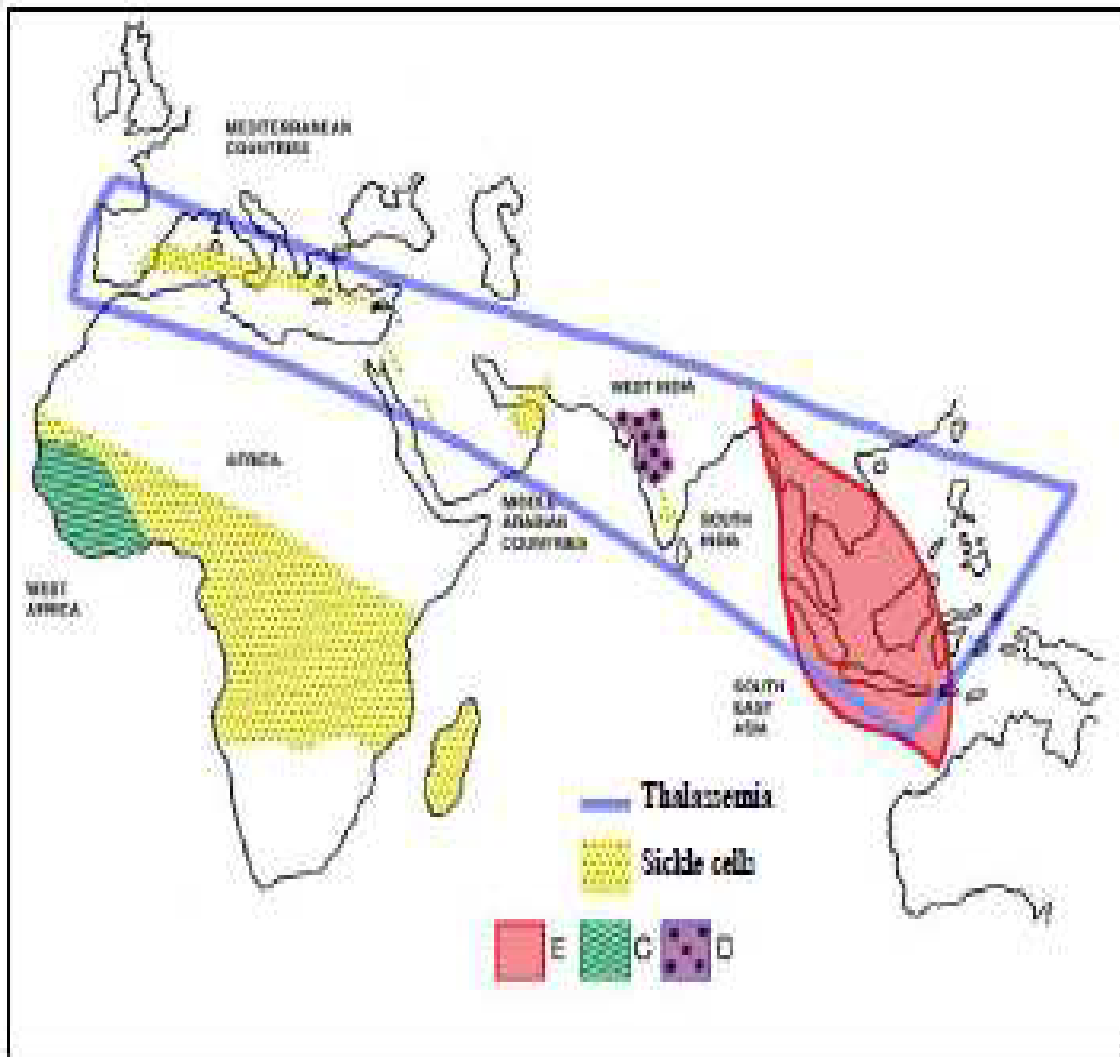
<b>Age</b>	<b>Types d'hémoglobines rencontrées</b>	<b>Proportion des différentes hémoglobines</b>	<b>Chaînes de globine</b>
Adulte	Hb A Hb A2 Hb F	97 % 2,2 – 3,2 % < 1 %	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$ $\alpha_2\gamma_2$
Fœtus	Hb F Hb A	80 – 95 % 5 – 20 %	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$
Embryon	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\zeta_2\varepsilon_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$ $\zeta_2\gamma_2$

## **B. HEMOGLOBINOPATHIES [1, 17-21]**

Les hémoglobinopathies sont des pathologies dues à des anomalies de structure, de fonction ou de production de l'hémoglobine. Il s'agit en généralement de pathologies héréditaires dues à des mutations dans les groupements des gènes de globine. Cependant, des hémoglobinopathies acquises peuvent être consécutives à des expositions toxiques (par exemple la méthémoglobinémie) ou à des hémopathies malignes.

Elles sont responsables d'anémies hémolytiques constitutionnelles, et présentent une répartition géographique assez caractéristique (figure 8). On constate en effet que l'incidence des formes graves d'hémoglobinopathies est beaucoup plus significative au niveau des zones où le paludisme est endémique. Ceci est expliqué par le fait que les hémoglobinopathies à l'état hétérozygote protègent contre les formes graves de paludisme, entraînant ainsi une pression de sélection qui confère à ces patients un avantage de survie.

Les hémoglobinopathies sont classiquement scindées en deux catégories ; un défaut qualitatif avec production en quantité normale d'une Hb « anormale » (HbP qualitatives), ou un défaut quantitatif de production de l'Hb normale (HbP quantitatives) [1].



**Figure 8 :** Répartition géographique des principales hémoglobinopathies

## **1. Les hémoglobinopathies qualitatives ou structurales [19 ,20]**

Il s'agit d'une modification structurale affectant certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine, par des mutations ponctuelles conduisant à des substitutions d'acides aminés des chaînes alpha ou beta, rarement gamma ou delta. Selon la position et la nature de l'acide aminé en cause, la substitution, le plus souvent d'un acide aminé unique, entraîne des anomalies de solubilité (Hb S), de fonction (Hb M, hémoglobines d'affinité anormale pour l'oxygène) ou de stabilité de l'hémoglobine (hémoglobines instables).

Beaucoup de variants sont phénotypiquement «silencieux» et détectables seulement en raison d'une différence de leur migration électrophorétique. Il peut s'agir de variants rares, voire exceptionnels qui ne se retrouvent que dans certaines populations et constituent donc des marqueurs génétiques. Certains au contraire s'accompagnent de troubles cliniques variés ; les plus répandus sont les suivants : Hb S, Hb C et Hb E.

## **2. Les hémoglobinopathies quantitatives ou thalassémies [21]**

L'anomalie hémoglobinique est caractérisée par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine  $\alpha$  ou  $\beta$  normales. La modification du ratio  $\alpha / \beta$  est responsable de la physiopathologie.

Cette insuffisance de synthèse d'une chaîne avec excès de l'autre type est responsable d'une anémie hémolytique, corpusculaire, microcytaire, dont la sévérité dépend du nombre résiduel de chaînes de globine  $\alpha$  ou  $\beta$  fonctionnelles.

La gravité dépend du type de chaîne déficiente ou du caractère homozygote ou hétérozygote du déficit.

L'anomalie quantitative de la synthèse des chaînes polypeptidiques entraîne une altération de l'hématie par précipitation intra-globulaire des chaînes  $\alpha$  libres dans la  $\beta$ -thalassémie, des fractions  $\beta_4$  et  $\gamma_4$  qui sont des fractions instables dans l' $\alpha$ -thalassémie.

### **3. Bases moléculaires des maladies dues à une hémoglobine anormale [1]**

Les mécanismes génétiques des hémoglobinopathies sont multiples. La simple mutation d'une base de l'ADN codant pour la chaîne de la globine par une autre est le phénomène le plus fréquent. Dans la plupart des cas, cette mutation aboutit à la substitution d'un acide aminé par un autre dans la chaîne protéique synthétisée (cas de l'Hb S, Hb C, Hb E, Hb D...).

Certaines Hb anormales sont la conséquence de deux mutations affectant le même gène (cas de l'Hb C Harlem, pour laquelle les deux substitutions concernent les acides aminés en position 6 et 73).

Dans de rares cas, l'hémoglobinopathie est secondaire à une fusion de gènes par crossing-over (cas de l'Hb Lepore), par insertion ou délétion d'un ou plusieurs nucléotides.

Les différentes localisations possibles d'une mutation se manifestent par des signes hématologiques spécifiques, comme nous allons l'expliquer ci-dessous.

#### ❖ Mutations de la poche de l'hème

L'importance de la poche de l'hème fait que toute mutation de cette zone a une traduction pathologique. Dans les hémoglobines M, le fer de l'hème est

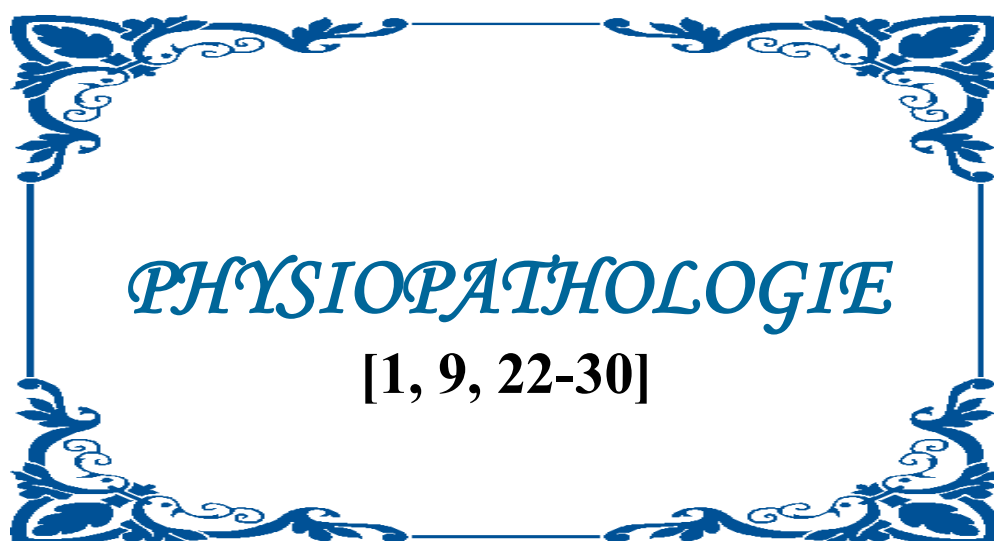
oxydé en Fe<sup>3+</sup> ; on observe cliniquement une cyanose due à une modification des propriétés spectrales de l'Hb. Les hémoglobines perdant leur hème sont instables, il en résulte une anémie hémolytique. Enfin, l'affinité pour l'oxygène peut être modifiée, ce que traduit une polyglobulie (affinité augmentée) ou une cyanose (affinité diminuée).

❖ Mutations des zones de contact

Des mutations peuvent toucher les zones de contact entre sous-unités. Les résidus du contact  $\alpha 1\beta 1$  étant responsables de la stabilité de la molécule, leur mutation se traduira par une Hb instable et une anémie hémolytique. Ceux du contact  $\alpha 1\beta 2$  étant le siège de la transition allostérique, une anomalie dans leur région produit une Hb à affinité modifiée pour l'oxygène.

❖ Mutations de la cavité centrale

Quelques mutations ont été décrites, touchant les résidus de la cavité centrale, extrémité des chaînes polypeptidiques impliquées dans les ponts salins qui stabilisent la forme désoxygénée de la molécule, sites de fixation du 2,3-DPG. Chez ces variants, l'affinité pour l'oxygène est le plus souvent augmentée.



### **Considérations générales :**

La drépanocytose est une maladie génétique caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale (S), la polymérisation de l'HbS dans un milieu désoxygéné entraîne une déformation des globules rouges et une diminution de leur plasticité favorisant une hémolyse et donc une anémie. Par ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso-occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes en cause. (Figure 9). D'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie : augmentation de l'adhérence des globules rouges vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, vasoconstriction liée à la consommation du monoxyde d'azote induite par l'hyperhémolyse.

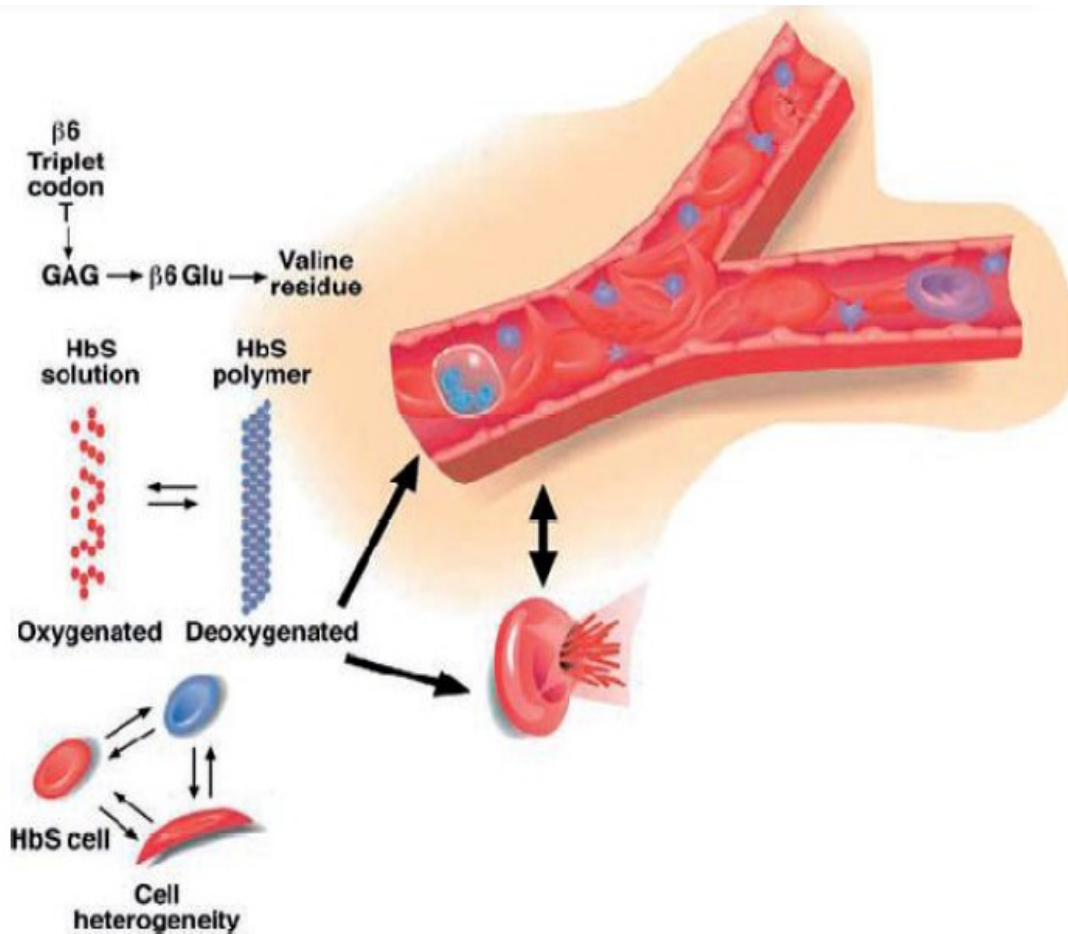
L'hémoglobine drépanocytaire HbS présente une mutation ponctuelle dans le sixième codon du gène de la globine  $\beta$  sur le chromosome 11, substituant la valine hydrophobe à la glutamine qui est un acide aminé hydrophile. A l'état désoxygéné les molécules d'HbS se polymérisent et mènent à la formation d'érythrocytes falciforme dont la moindre résistance mécanique favorise la vaso-occlusion et l'hémolyse.

L'Hb O-arabe résulte de la substitution de la lysine par l'acide glutamique en position 121 de la chaîne  $\beta$ .

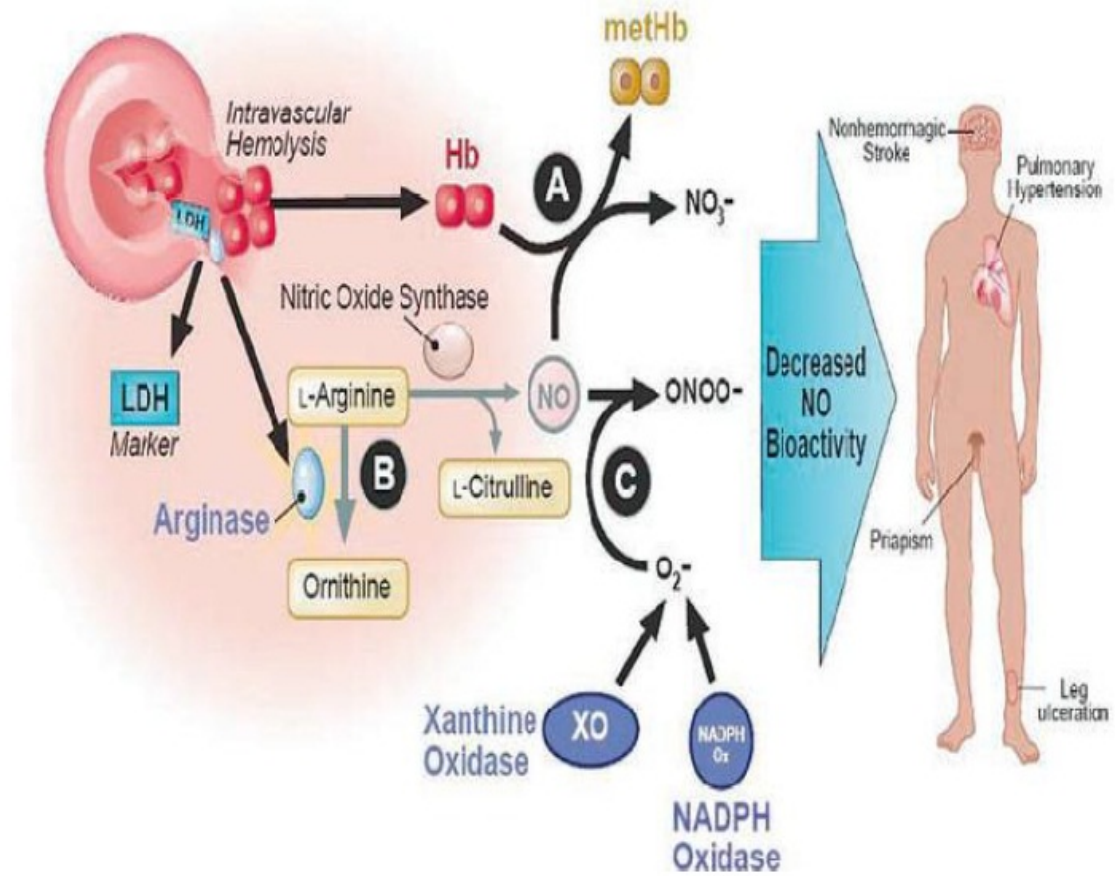
L'association Hb S/O arab s'exprime par un syndrome drépanocytaire majeur similaire à celui de la drépanocytose SS. En effet, en milieu désoxygéné l'hémoglobine O arab stabilise la polymérisation intracellulaire de l'Hb S provoquant ainsi une falciformation irréversible des globules rouges, prolongeant ainsi l'hémolyse et les phénomènes vaso-occlusifs et aggravant le tableau clinique.

La liaison de l'hémoglobine libre au NO est environ 1000 fois plus forte que celle de l'hémoglobine intracellulaire. L'arginase dégrade l'arginine nécessaire à la synthèse du NO. De plus le taux accru de xanthine- oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosés) dans le plasma y entraine des concentrations élevées de radicaux d'oxygène, dont la réaction avec le NO produit du nitrite et de nitrate.

La combinaison de ces processus provoque une forte chute de la concentration du NO entraînant une vasoconstriction (figure 10).



**Figure 9 : physiopathologie de la drépanocytose**



**Figure 10 : physiopathologie de l'anémie drépanocytaire**

## **A. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE :**

### **a) Polymérisation des molécules d'hémoglobine :**

#### **○ Mécanismes de la polymérisation :**

Les 270 millions de molécules d'Hb contenues dans chaque GR sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de se polymériser.

Cette solubilité est modifiée par un ensemble d'interactions hydrophobes lors de la substitution Glu par Val en position 6 de la chaîne  $\beta$ . Le remplacement de l'acide glutamique neutre par un acide aminé apolaire hydrophobe la valine, modifie le rapport aussi bien entre les sous-unités de l'Hb qu'entre deux molécules d'Hb voisines.

Cette substitution suffit donc pour rompre l'équilibre et amorcer une cristallisation en milieu désoxygéné. On observe alors une gélification du contenu cellulaire : des cristaux allongés en forme d'aiguille longue de 1 à 15 microns se forment, ce sont des tactoïdes.

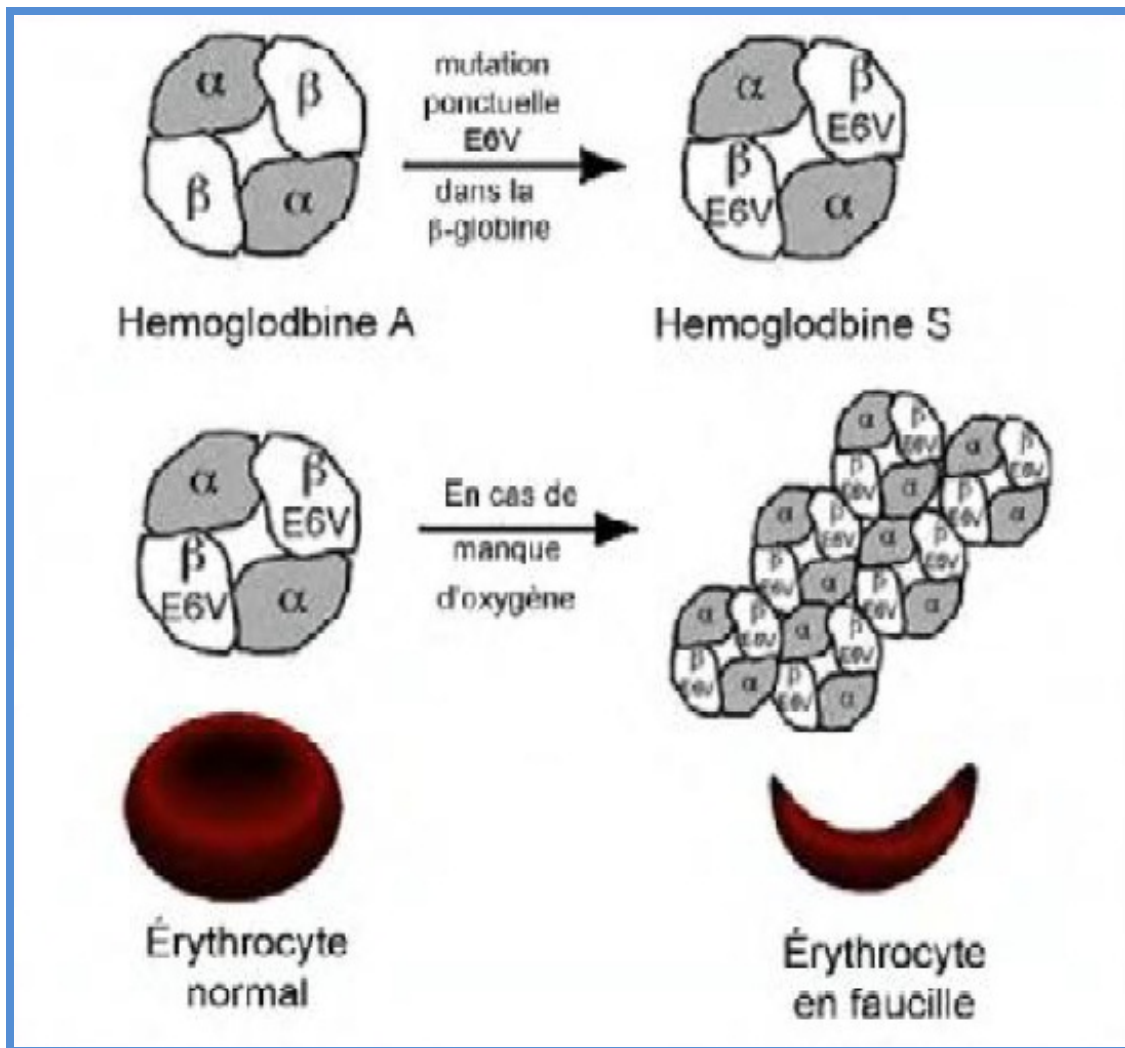
#### **○ Facteurs modulateurs de la polymérisation :**

Certains facteurs physico-chimiques favorisent la polymérisation :

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

**b) Déformation du globule rouge : (figure 11)**

La polymérisation des molécules d'hémoglobine dans leur configuration désoxygénée provoque la formation intracellulaire de longues fibres allongées. La formation de ces fibres entraîne une modification de forme du globule rouge qui acquiert un aspect en « faucille »



**Figure 11** : mécanismes de la falciformation des hématies

## **B. PHYSIOPATHOLOGIE CELLULAIRE :**

### **a) Déshydratation des globules rouges :**

La déshydratation qui survient tant au stade de réticulocyte qu'au stade plus mature est un phénomène important dans la constitution de l'anémie et de la diminution de la durée de vie érythrocytaire.

Elle s'effectue dans la circulation où la plupart des réticulocytes arrivent cependant avec un volume élevé et une faible densité.

L'hydratation des GR dépend de trois systèmes de transports ioniques transmembranaires :

- Canaux Gardos : canaux  $K^+$  dépendants du  $Ca^{2+}$
- Co-transport  $K^+ / Cl^-$  via la concentration en  $Mg^{2+}$
- Pompes  $Na^+ / K^+$

Lors des phases de désoxygénation, l'augmentation de la perméabilité membranaire induite par la polymérisation favorise l'entrée de  $Ca^{2+}$  extracellulaire qui active les canaux  $K^+$  (canaux Gardos); rejetant ce dernier hors de la cellule. L'équilibre osmotique et hydrique conduit à une perte d'eau et de  $Cl^-$  dans le milieu extracellulaire.

L'excès de  $Ca^{2+}$  s'accumule dans les vésicules endocytiques qui empêchent sa détection par les pompes acide adénosines triphosphate (ATP), chargées d'évacuer le  $Ca^{2+}$  de la cellule. A chaque épisode de la falciformation la concentration intra-érythrocytaire de  $Ca^{2+}$  augmente.

L'utilisation d'un inhibiteur des canaux  $K^+$ , le clotrimazole a permis dans des essais cliniques de diminuer la déshydratation des globules rouges

soulignant le rôle de ces canaux. La concentration intra érythrocytaire de  $Mg^{2+}$  est un des régulateurs du transport  $K^+/Cl^-$  : l'augmentation de la concentration globulaire de  $Mg^{2+}$  induit une baisse de l'activité de transports KCL et de la perte d'eau, favorise ainsi l'hydratation du GR.

### **b) Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire :**

Si l'HbS polymérise en situation d'hypoxie elle est instable en présence d'O<sub>2</sub> et forme des corps de Heinz qui augmentent sa fragilité mécanique notamment dans le flux circulatoire. Cette instabilité de l'Hb et sa tendance à polymériser induisent des altérations structurales de la membrane du GR au sein de la bicouche phospholipidique des protéines transmembranaires et des protéines du cytosquelette de la face interne ou externe de la membrane.

Les dérivés de l'Hb instable génèrent des radicaux libres qui oxydent la membrane. La surface des GR est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline G (IgG) proportionnelle de la densité globulaire. Cela favoriserait leur séquestration et leur destruction par les macrophages du système réticuloendothélial.

Enfin les GR adhèrent anormalement aux cellules endothéliales, facilitant l'occlusion vasculaire et l'hémolyse intra vasculaire.

### **c) Modifications de l'hémostase :**

De nombreuses anomalies de l'hémostase induisent un état d'hypercoagulabilité biologique :

- Thrombocytose liée à l'asplénie fonctionnelle /autosplénie

- Coagulopathie avec génération de la thrombine formation de fibrine et activation plaquettaire
- Diminution des protéines inhibitrices (PC ; PS) de la coagulation
- Augmentation du facteur de Von Willebrand (VWF)
- Activation de la prothrombine (in vitro) par les GR SS denses falciformés en raison de l'exposition de phospholipides membranaires procoagulants (phosphatidylsérine) à la surface des drépanocytes.

**d) Caractéristiques rhéologiques des globules rouges drépanocytaires :**

La rhéologie des GR SS / SO dépend de multiples paramètres : viscosité sanguine, hémocrite ; CCMH ; propriétés mécaniques et rapport surface/volume des GR. Ces paramètres sont liés, la modification de l'un influençant l'autre.

**e) Globules blancs et rhéologie :**

Des facteurs liés aux leucocytes encore mal connus interviennent certainement :

- Il existe fréquemment une hyperleucocytose au cours des crises douloureuses
- Les patients ayant les leucocytoses les plus élevés ont une mortalité plus élevée
- La leucopénie induite par l'hydroxyurée participe peut être à la diminution de la morbi-mortalité de la drépanocytose avec ce traitement

- L'asplénie fonctionnelle favorise une augmentation modérée de la leucocytose à la phase d'état

## **C. PHYSIOPATHOLOGIE VASCULAIRE :**

### **a)Phénomènes d'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire :**

L'hypothèse actuelle est celle d'un mécanisme en deux étapes. La première ferait intervenir des globules rouges jeunes, les réticulocytes prématurément sortis de la moelle qu'on a pu assimiler à « des réticulocytes de stress ».

Les réticulocytes expriment des protéines utilisés normalement pour leur fixation intra médullaire : une intégrine, VLA-4 ou (α4β1) 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.

Ces partenaires protéiques, les premiers identifiés sont vraisemblablement les plus importants ; mais ne sont de loin pas les seuls.

D'autres mécanismes d'interaction ont été identifiés entre la protéine B Cam/LU du globule rouge drépanocytaire et la lamiline sous endothéliale et entre les multimères du facteur de Von Willebrand et les récepteurs sur le GR et de l'endothélium.

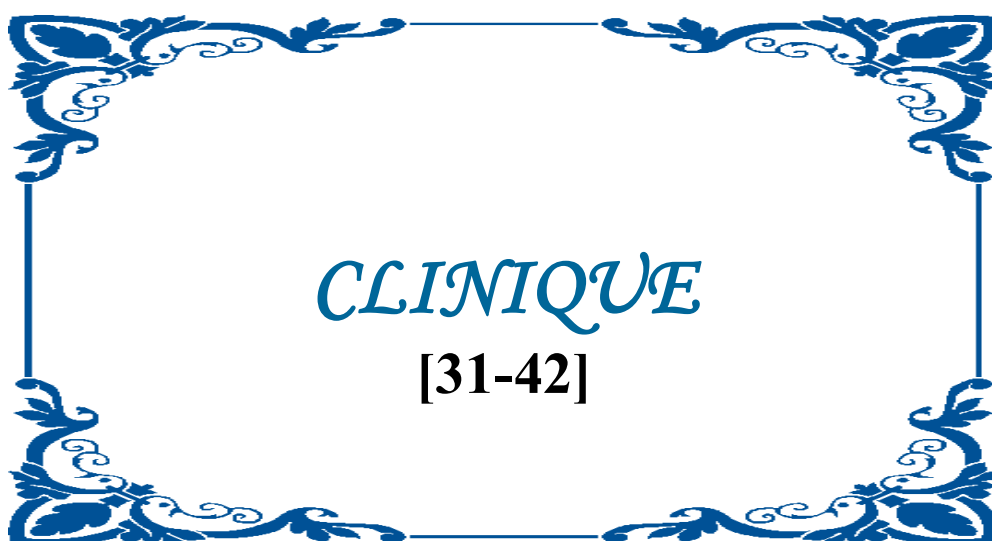
Le groupe de RP. Hebbel a mis en évidence chez les drépanocytaires une activation des cellules endothéliales qui s'exagère au moment des crises vasoocclusives avec libération des cellules endothéliales activées dans la circulation.

Ces cellules expriment en excès des molécules adhésives, VCAM-1, ICAM-1 sélectine. L'hyperleucocytose est presque constante. 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.

### **b) Anomalie du tonus vasculaire :**

Un développement plus récent est la mise en évidence du rôle du monoxyde d'azote (NO) « puissant vasodilatateur » et de l'endothéline-1 (ET-1) « puissant vasoconstricteur » dans la pathologie vasculaire.

Il est intéressant de noter le taux d'ET-1 circulante est abaissé chez les drépanocytaires traités par l'HU. L'action moléculaire de l'HU est rattachée au NO qui induit la production d'HbF par l'activation de la guanylatecyclase soluble (sGC) qui est elle-même dépendante de NO. Un gradient artério-veineux de NO est observé après infusion de nitrites, même à des concentrations physiologiques. De même, la desoxyhémoglobine a une activité réductrice des nitrites. Par conséquent, il y a une association entre l'hypoxie tissulaire, l'allostérie de l'Hb et la bioactivation des nitrites. L'hémoglobine a ainsi, outre son rôle de transporteur d'oxygène, un rôle physiologique contribuant à la vasodilatation.



La manifestation clinique de la drépanocytose (ou phénotype) est l'expression clinique et biologique de génotypes différents dont le plus fréquent est l'homozygotie S/S représentant la forme la plus sévère. L'hétérozygotie A/S n'a généralement pas de symptomatologie clinique, mais l'association de l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale peut provoquer une falciformation avec une maladie plus ou moins proche de la drépanocytose S/S ; on compte actuellement plusieurs hémoglobines anormales Hb C, l'Hb O arab, Hb E, Hb D,...

L'hémoglobine O arab à l'état hétérozygote A/O est asymptomatique, les homozygotes O/O peuvent présenter une légère anémie hémolytique généralement compensée et bien tolérée

L'association Hb S/O arab s'exprime par un syndrome drépanocytaire majeur similaire à celui de la drépanocytose SS.

L'expression clinique débute après l'âge de trois mois car la présence d'hémoglobine foétale à des taux élevés chez le nouveau-né empêche la polymérisation.

L'expression clinique d'un enfant drépanocytaire est rythmée par trois types de situations à savoir :

1. les phases stationnaires
2. les complications aiguës faites de crises douloureuses, d'infections et d'aggravation multifactorielle et dont la fréquence diminue avec l'âge sans pour autant disparaître à l'âge adulte,

3. l'installation progressive des complications chroniques dues aux accidents vaso-occlusifs répétés.

L'histoire naturelle peut être divisée en quatre périodes :

➤ La période néonatale (0 a 3 mois) est asymptomatique mais importante pour organiser une prévention efficace

➤ La petite enfance (3 mois à 5 ans) : il s'agit d'une période où le risque de mortalité et de morbidité est important. Le pronostic vital dépend de la prévention et du traitement adapté des épisodes d'anémie aigue (essentiellement séquestration splénique aigue qui constitue l'anémie la plus fréquente et la plus grave à cet âge). L'augmentation de volume de la rate d'au moins 2 cm par rapport à sa taille habituelle s'accompagne d'une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 2 points par rapport au taux de base, avec risque de collapsus mortel en quelques heures pouvant être évité par la transfusion d'urgence. L'infection est la deuxième cause de mortalité précoce, particulièrement les septicémies à pneumocoque. Les crises vaso-occlusives (CVO) intéressant préférentiellement les doigts des mains et des pieds (dactylites ou syndromes pieds mains), se traduisant par une tuméfaction douloureuse et inflammatoire des doigts et des orteils avec œdème du dos des mains et des pieds.

➤ La seconde enfance : les CVO douloureuses dominent la symptomatologie. Les accidents vasculaires cérébraux sont la complication la plus redoutable dans cette tranche d'âge. Le risque infectieux est moindre mais il y a une incidence non négligeable d'ostéomyélites.

➤ L'adulte drépanocytaire: les crises anémiques et les complications infectieuses sont plus rares. La CVO reste la première cause d'hospitalisation en urgence. Les syndromes pulmonaires aigus sont fréquents et sont la première cause de mortalité chez l'adulte jeune. La part la plus importante des soins concerne les dépistages et les traitements des complications dégénératives chroniques, engageant le pronostic vital ou fonctionnel.

## **A. TABLEAU CLINIQUE DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE:**

L'enfant en phase stationnaire (en l'absence de complication) présente une anémie hémolytique constante qui est souvent bien supportée, sans besoin transfusionnel. Un subictère lié à l'hémolyse est possible. Une splénomégalie peut-être retrouvée chez l'enfant; chez l'adulte, pas de splénomégalie à la suite des infarctus spléniques répétés, mais plutôt une asplénie.

## **B. LES COMPLICATIONS VASO-OCCLUSIVES AIGUS :**

La crise vaso-occlusive correspond à un tableau clinique douloureux et résulte d'une ischémie tissulaire due à l'obstruction du flux sanguin par les globules rouges falciformes. Les situations favorisant la falciformation des globules rouges sont multiples : acidose, déshydratation (fièvre, vomissements, prise d'alcool, ...), effort physique, variations thermiques (exposition au froid), hypoxémie (altitude, ...). Cette crise varie en durée et en intensité et se résout le plus souvent en 4 à 6 jours. La fréquence annuelle de ces manifestations aiguës

est un reflet de la sévérité de la maladie et est corrélé avec un risque accru de mortalité précoce chez les patients adultes. La crise douloureuse vaso-occlusive en elle-même et ses complications sont à l'origine de nombreux décès. En principe, les patients ou leurs parents ont appris à gérer les accès douloureux simples, à domicile. Les crises les plus sévères ne cèdent pas aux antalgiques classiques et aboutiront au service des urgences.

Le tableau II reprend les situations pour lesquelles il a été recommandé aux patients de se présenter dans un service d'urgences et pour lesquelles l'urgentiste qui accueille le patient doit proposer une hospitalisation.

**Tableau II – Critères d'hospitalisation d'urgence**

- Crise douloureuse fébrile
- Fièvre de plus de 38,5°C (de plus de 38°C pour les enfants de < 2 ans)
- Vomissements
- Gonflement articulaire aigu
- Syndrome douloureux franc de plus de 24 heures
- Syndrome douloureux inhabituel par l'intensité
- Troubles neurologiques et ophtalmiques aigus
- Troubles respiratoires francs
- Priapisme aigu
- Hématurie
- Infection urinaire
- Boiterie persistante
- Impossibilité d'assurer une hydratation suffisante
- Impossibilité d'une surveillance à domicile
- Crise vaso-occlusive au cours d'une grossesse

La crise douloureuse vasoocclusive a des expressions différentes selon l'âge :

## **1. PRÉSENTATIONS CLINIQUES CHEZ LE JEUNE ENFANT**

### **➤ LE SYNDROME MAINS-PIEDS (Figure 12)**

Assez caractéristique de la crise vaso-occlusive de l'enfant de 6 mois à 1 an, le syndrome mains-pieds consiste en une tuméfaction douloureuse du dos de la main ou du pied, qui peut s'étendre aux régions avoisinantes. Il peut ne concerner qu'une seule main ou un seul pied.



**Figure 12 : le syndrome mains-pieds**

### **➤ LA CRISE ABDOMINALE**

Elle se manifeste par des douleurs abdominales diffuses, une abolition du péristaltisme, une distension abdominale. La symptomatologie peut souvent être confondue avec un abdomen chirurgical. Une douleur dans l'hypochondre gauche doit évoquer une crise de séquestration splénique, une douleur dans la fosse iliaque droite une appendicite, et une douleur dans l'hypochondre droit une

cholécystite qui, associée à une douleur dans le flanc droit, évoque une séquestration hépatique. Cette dernière peut parfois entraîner une faillite hépatique.

## **2. PRÉSENTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT DE PLUS DE 5 ANS**

### **➤ LA CRISE OSTÉO-ARTICULAIRE**

Il s'agit de la complication vaso-occlusive la plus fréquente. Elle correspond à l'obstruction par les globules rouges falciformisés des vasa-vasoria osseux. Les localisations préférentielles sont les os riches en tissu hématopoïétique, comme les vertèbres, le sternum, les côtes, le bassin et les grosses articulations.

Elle est caractérisée par une douleur, une impotence fonctionnelle, et parfois un gonflement localisé. Plusieurs os sont généralement atteints de façon simultanée. En cas d'atteinte isolée, une ostéomyélite ou une nécrose aseptique (classiquement au niveau des hanches et des épaules) doivent être exclues.

Au niveau des côtes et du sternum, la douleur peut induire une hypoventilation antalgique, favorisant l'hypoxie, aggravant la crise et pouvant précipiter un syndrome thoracique aigu.

### **➤ LA CRISE DOULOUREUSE ABDOMINALE ISOLÉE**

Chez l'enfant, elle est identique à celle observée avant 5 ans. Elle n'existe pas chez l'adulte. Toute douleur abdominale chez l'adulte doit être considérée, en premier lieu, comme chirurgicale jusqu'à preuve du contraire, et doit faire rechercher une lithiase biliaire (fréquente chez ces patients en raison d'une

hémolyse chronique), un infarctus splénique, un ulcère duodéal, une pyélonéphrite, une nécrose papillaire, ou une complication gynécologique.

#### ➤ **LE SYNDROME THORACIQUE AIGU**

C'est une cause fréquente d'admission et la cause principale de mortalité chez les jeunes adultes. Il est défini par l'apparition d'un infiltrat récent sur la radiologie de thorax, de fièvre (80 %), et d'une combinaison de symptômes respiratoires : toux, tachypnée (74 %), douleurs thoraciques (57 %), ou dyspnée (28 %). Le syndrome thoracique aigu est souvent précédé de fièvre et de toux chez l'enfant alors qu'une crise vaso-occlusive associée est fréquente chez l'adulte. A l'auscultation, il existe parfois des râles et un frottement pleural. La présentation clinique initiale peut être relativement fruste : seule la tachypnée peut être présente au départ, et l'infiltrat radiologique peut même être absent.

Une thrombose in situ par les globules rouges déformés dans la circulation pulmonaire peut être un des mécanismes responsable du syndrome thoracique aigu. D'autres mécanismes ont été évoqués : l'infection, particulièrement à Mycoplasma et à Chlamydia, ou l'embolie graisseuse. Par ailleurs, une crise vaso-occlusive sévère ou des douleurs post-opératoires peuvent entraîner une hypoventilation antalgique et des atélectasies, cause potentielle de syndrome thoracique aigu. A l'inverse, des doses importantes d'antalgiques peuvent également entraîner une hypoventilation classique

#### ➤ **LES COMPLICATIONS CÉRÉBRO-VASCULAIRES**

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la principale cause d'atteinte neurologique de la drépanocytose chez l'enfant et l'adulte, et requièrent une prise en charge spécifique. Ils sont associés à une mortalité

d'environ 10 % et peuvent entraîner d'importants déficits moteurs et neurocognitifs. Par ailleurs, ils ont tendance à récidiver.

A l'âge de 20 ans, 11 % des patients drépanocytaires auront présenté un AVC, principalement de type ischémique. Les adultes présentent plus souvent un AVC de type hémorragique.

L'hémorragie intraventriculaire a un pronostic particulièrement sombre. L'AVC doit être recherché devant un tableau déficitaire, transitoire ou non, en cas de somnolence, de confusion, en présence de convulsions.

Le diagnostic de convulsions fébriles simples chez le jeune enfant drépanocytaire doit toujours être mis en doute. La présence de céphalées intenses est suggestive d'un accident hémorragique. Ces symptômes justifient la réalisation d'une exploration radiologique en urgence (selon les possibilités : angio-IRM en urgence plutôt que tomodensitométrie).

Tout accident neurologique aigu justifie, en plus des mesures habituelles, un échange transfusionnel en urgence afin de réduire le taux d'hémoglobine S sans augmenter la viscosité sanguine. Dans un second temps, la mise en route d'un traitement visant à limiter le risque de récurrence (prévention secondaire) sera discuté (transfusion chronique, hydroxyurée...). Les accidents neuro-sensoriels, représentés essentiellement par une surdité brusque, s'observent chez les patients dont le taux d'hémoglobine est élevé (Hb SC, Hb > 10 g/dL). La saignée en urgence sera la plus utile.

### ➤ **LE PRIAPISME**

Le priapisme est une complication fréquente, en particulier chez l'adolescent et l'adulte jeune (42 %), pouvant avoir, sans traitement adéquat, des

répercussions fonctionnelles (impuissance par fibrose de la verge) et psychologiques sévères.

Le priapisme aigu peut durer entre 3 heures et 3 jours. Il est souvent précédé d'un priapisme intermittent. Le priapisme aigu est une urgence nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente.

#### ➤ **LA SÉQUESTRATION SPLÉNIQUE AIGUË**

De sévérité variable, il s'agit d'une brusque augmentation du volume de la rate avec, pour conséquence, une anémie sévère, une splénomégalie et, dans les cas les plus graves, un choc hypovolémique. Elle est souvent associée à une infection virale ou bactérienne. Chez les patients HbSS, cette crise s'observe parfois avant l'âge de 3 ans. Les infarctus spléniques étant moins fréquents chez les patients HbSC et HbS-β<sup>+</sup>-thalassémiques, la séquestration splénique se voit à un âge plus avancé.

Cet événement majeur doit être rapidement diagnostiqué, afin d'éviter une issue fatale. Les parents et l'entourage des patients sont entraînés à reconnaître les signes d'une telle crise (pâleur intense, douleur abdominale) et à palper la rate des petits patients pour en vérifier l'augmentation ou non.

#### ➤ **LA CRISE APLASTIQUE**

Dans les anémies hémolytiques chroniques, un arrêt temporaire de l'érythropoïèse entraîne une anémie sévère, connue sous le nom d'« anémie aplastique ». L'agent causal est en général une infection par Parvovirus B-19. Une carence en acide folique peut aussi précipiter ce genre de complications. La plupart des patients guérissent spontanément, en quelques

jours. En cas de crise très sévère et de diagnostic tardif, une décompensation cardiaque peut survenir.

#### ➤ **L'HÉMOLYSE AIGUË**

Les patients drépanocytaires présentent une hémolyse chronique, et leur taux d'hémoglobine reste relativement stable dans le temps, même au cours des crises vaso-occlusives non compliquées. Une aggravation de l'hémolyse doit faire suspecter la survenue d'une complication spécifique de la drépanocytose, mais elle peut être aussi liée à un déficit en G6PD, à une hémolyse auto-immune, ou à une crise de malaria.

#### ➤ **LA NÉCROSE MÉDULLAIRE**

Les signes classiques sont l'association de pétéchies, de détérioration respiratoire rapide et de confusion dans un contexte de thrombopénie. Le diagnostic est suggéré par la présence de macrophages chargés en lipides lors de l'analyse du lavage broncho-alvéolaire.

#### ➤ **LA NÉCROSE PAPILLAIRE**

C'est une complication qui passe le plus souvent inaperçue. L'hématurie macroscopique douloureuse est la forme de présentation la plus fréquente. Elle peut néanmoins provoquer un tableau de colique néphrétique et/ou une insuffisance rénale aiguë. Il faut rechercher une infection sous-jacente.

#### ➤ **L'OSTÉOMYÉLITE**

Complication infectieuse classique, mais rare chez l'adulte, l'ostéomyélite est le plus fréquemment liée à une infection à Salmonella, à Staphylococcus

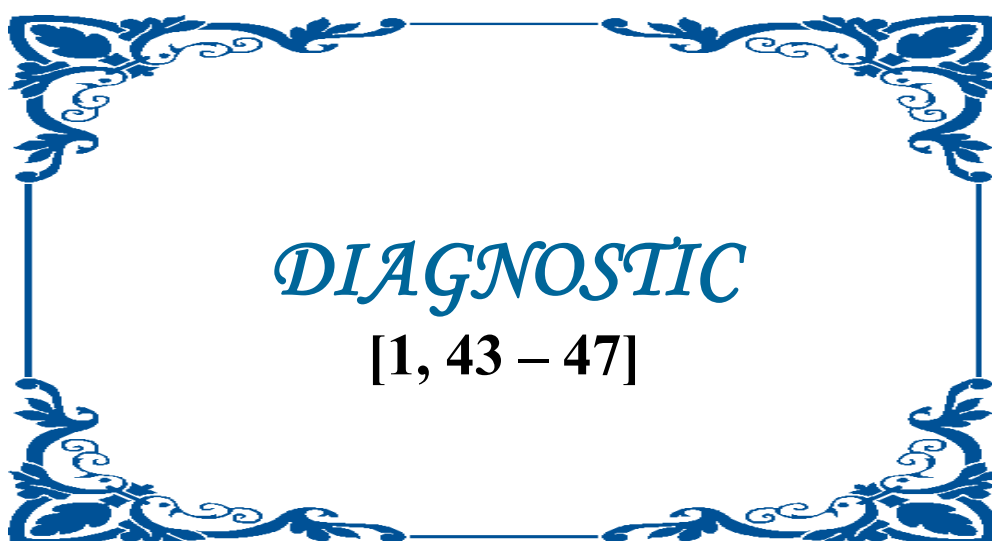
aureus ou à bacilles gram-négatif. Elle se traduit généralement par de la fièvre, des douleurs, et un gonflement.

Les os les plus fréquemment atteints sont le fémur, le tibia et l'humérus. La distinction avec une crise vaso-occlusive à localisation osseuse est parfois impossible.

Ni l'imagerie, ni la biologie n'apportent d'arguments spécifiques. Après documentation bactériologique (hémocultures, aspiration ou biopsie osseuse), une antibiothérapie de longue durée en cas d'infection prouvée (au moins 6 semaines) et parfois un drainage chirurgical constituent le traitement de choix.

#### ➤ **L'ARTHRITE ASEPTIQUE**

Il s'agit d'une mono-arthrite réactionnelle au voisinage d'un infarctus osseux, pouvant s'accompagner de fièvre. L'élément-clé du diagnostic est la ponction articulaire qui ramène un liquide articulaire pauci-cellulaire.



## **A. CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC :**

Les situations amenant à étudier une hémoglobinopathie sont multiples et comprennent :

- ❖ Le diagnostic étiologique d'anomalies cliniques :
  - anémie hémolytique
  - polyglobulie
  - cyanose
- ❖ Le diagnostic étiologique d'anomalies biologiques :
  - anomalies hématologiques au niveau d'un frottis sanguin,
  - signes d'hémolyse,
  - fraction hémoglobinique anormale sur le tracé chromatographique pour dosage de l'hémoglobine glyquée
- ❖ L'enquête familiale, suite à la découverte d'une hémoglobinopathie
- ❖ Le dépistage néonatal.

## **B. HEMOGRAMME :**

### **1. En dehors des Crises**

L'anémie est constante, d'intensité variable entre 6 et 10 g/dl. Elle est normocytaire et très régénérative.

L'aspect du frottis montre de multiples anomalies morphologiques érythrocytaires telles l'anisocytose avec des cellules hypochromes et des cellules cibles, une poikilocytose, un nombre variable d'érythroblastes et un petit

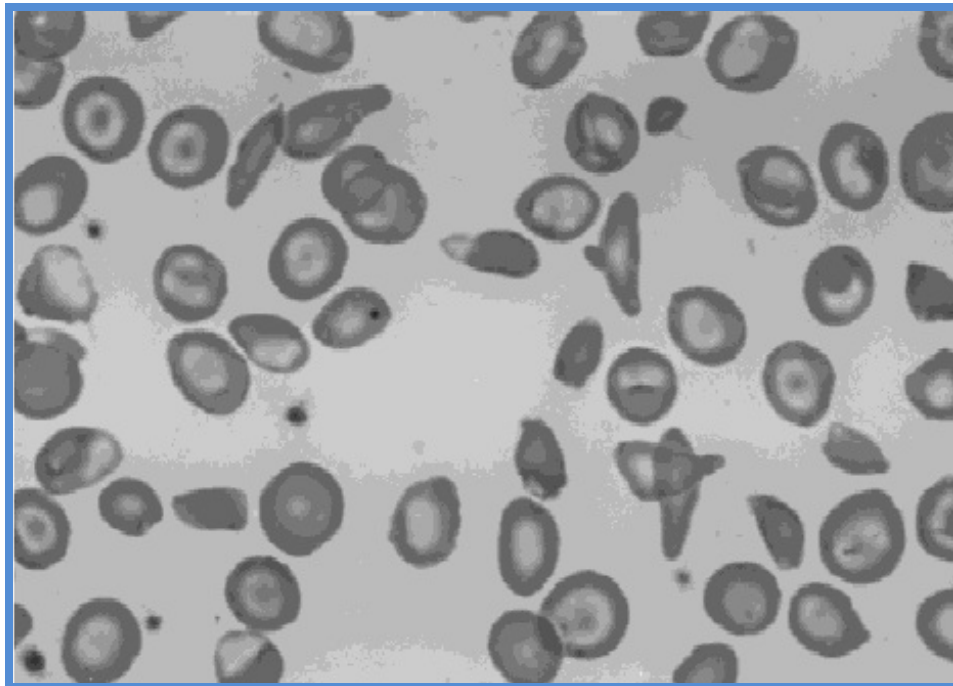
nombre de corps de Howell-jolly témoins de l'hyposplénisme. Le nombre de drépanocytes circulants est variable d'un patient à l'autre ; en moyenne 5 à 10% des hématies du frottis.

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est habituelle en dehors des infections.

Le nombre des plaquettes est normal jusqu'à ce que le phénomène d'autosplénectomie fonctionnelle ou organique se soit manifesté. Dans ce cas, les plaquettes peuvent être augmentées de façon sensible

## **2. Pendant la Crise**

Il se produit une chute du taux d'hémoglobine pouvant atteindre 4 ou 5 g /dl contemporaine d'une réticulocytose basse précédant une phase d'hyper réticulose qui persiste jusqu'à ce que le taux habituel de l'hémoglobine soit atteint.



**Figure 13:** frottis sanguin chez un patient S/O Arab

### **C. BIOCHIMIE**

- La bilirubine totale est généralement élevée. Elle est le reflet biologique de l'ictère conjonctival. Son taux est variable d'un patient à un autre ; des taux extrêmes de 500 mg/l peuvent être observés lorsque le patient développe une lithiase du cholédoque. Elle est à prédominance bilirubine libre. Une hyperbilirubinémie conjuguée traduit une atteinte hépatique ou biliaire.

- La ferritine sérique est à un taux généralement normal. Son élévation traduit une surcharge martiale qui peut être post-transfusionnelle ou être l'expression d'une cytolyse hépatique aiguë ou d'une hémolyse tissulaire.

- On peut observer une hyposidérémie lorsqu'une cause de déficit en fer existe. Elle s'accompagne alors d'une accentuation de l'anémie avec microcytose.

- Carence en folates. Celle-ci se traduit biologiquement par une forte baisse du taux d'Hb et une macrocytose sur le frottis sanguin.

- La présence dans les urines de l'urobiline

- Elévation du stercobilinogène fécal

- Hémoglobinémie ; Hémoglobinurie

- Diminution de l'haptoglobine et de l'hémopexine

- Hyperurémie modérée

## **D. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

### **D.1. Techniques de détection de l'Hémoglobine**

#### **a. Le test de falciformation ou test d'Emmel**

Il a été mis au point en 1917 par Emmel qui a constaté la déformation en faucille des hématies des sujets atteints de drépanocytose lorsque celles-ci sont placées dans un milieu pauvre en oxygène. Ce test biologique consiste à mettre les hématies à étudier dans une atmosphère désoxygénée qui provoque la polymérisation suivie de la gélification de l'HbS intraérythrocytaire entraînant la falciformation des hématies. La désoxygénation du milieu dans lequel sont placées les hématies est accélérée par un réducteur puissant, le métabisulfite de sodium. Ce test rapide et simple permet de reconnaître en quelques instants au

laboratoire la présence de l'HbS dans les hématies sans toutefois distinguer la forme homozygote de la forme hétérozygote.

### **b. Le test de solubilité réduite ou test d'Itano**

Mis au point par Itano, il consiste à mélanger un hémolysat de globules rouges avec un tampon phosphate concentré en présence d'un réducteur, l'hydrosulfite de sodium. L'apparition d'un trouble dans le milieu indique l'existence d'une Hb anormale HbS ou HbC que l'on peut par la suite différencier par centrifugation

## **D.2. Méthodes électrophorétiques**

Le principe de l'électrophorèse est basé sur la migration des différents types d'Hb dans un champ électrique sur un support approprié, en fonction de leur charge électrique et de leur solubilité. Le sang est prélevé sur anticoagulant et débarrassé du plasma et des leucocytes. Les globules rouges sont ensuite lysés pour obtenir une solution d'Hb libre.

### **a. Electrophorèse à pH alcalin**

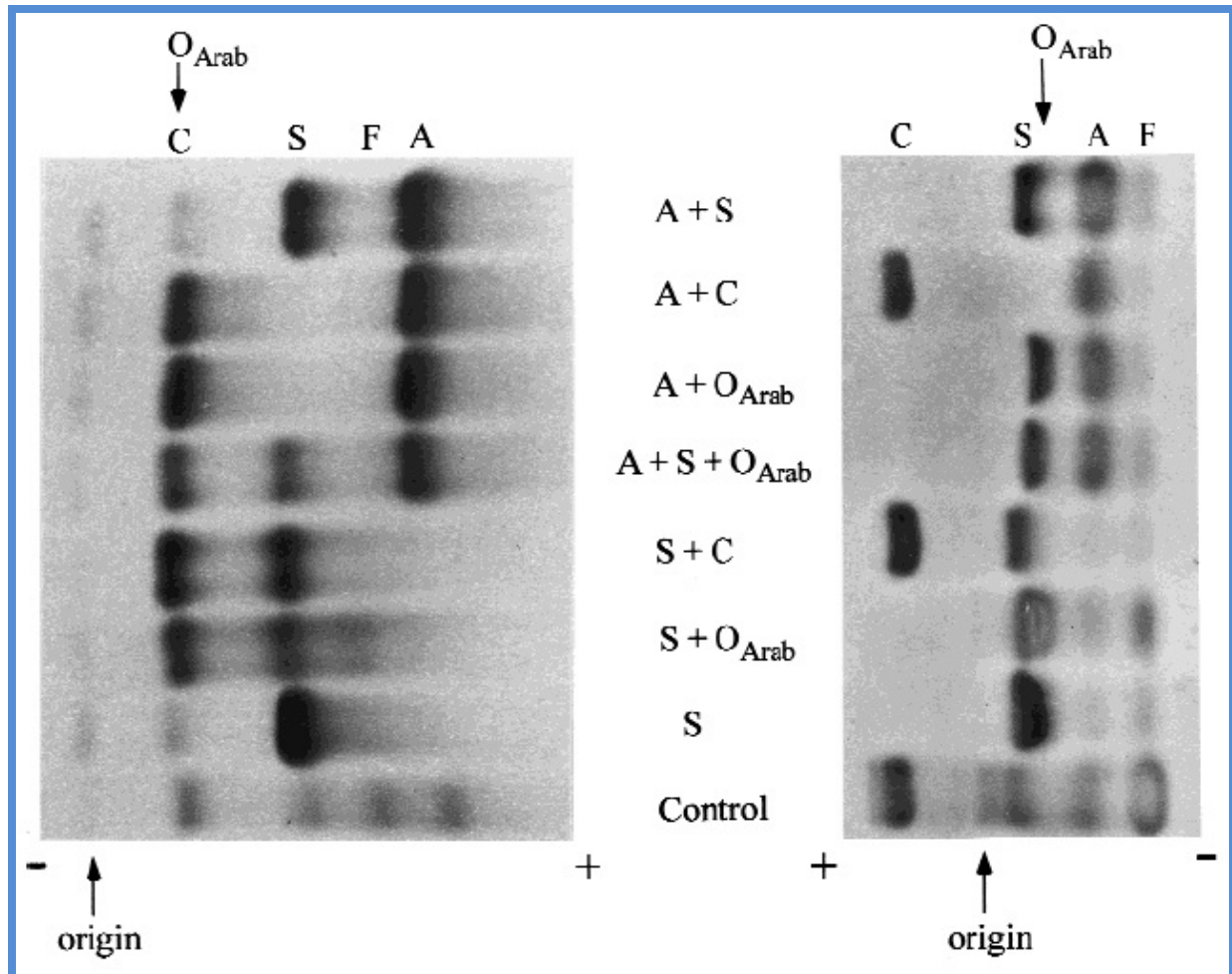
On peut réaliser une électrophorèse sur papier en cuve verticale à pH 8,9. Elle permet la séparation des principales Hb anormales. Le pouvoir de résolution dépend en grande partie du tampon utilisé : en tampon Tris- EDTA par exemple, HbA2 est bien individualisée alors que l'HbC et l'HbS sont confondues. On peut réaliser l'électrophorèse en cuve horizontale avec comme support l'acétate de cellulose qui est un excellent support à pouvoir de résolution élevé dans un pH alcalin. Les différentes Hb sont séparées et après la migration, la coloration du support se fait par le noir amide, le rouge ponceau S ou la benzidine

Avec ces méthodes, la migration des différentes Hb s'effectue de la cathode à l'anode. Le dosage des différentes fractions est réalisé par la densitométrie ou par colorimétrie après élution dans de l'acide acétique à 80%.

### **b. Electrophorèse à pH acide**

L'électrophorèse sur citrate d'agar à pH 6,2 permet l'identification des HbS, D Punjab, C, E et O Arab. Son inconvénient est qu'il est difficile de doser les fractions anormales. L'électrophorèse sur gel d'amidon à pH 6,5 est utilisée pour la détection de l'HbH (tétramère  $\beta_4$ ) ou de l'Hb Barts (tétramère  $\gamma_4$ )

Un diagnostic précis de l'Hb S / O Arab nécessite électrophorèse à la fois à pH alcalin et pH acide en effet l'Hb O Arab comigre avec Hb C et Hb E sur l'acétate de cellulose à un pH alcalin d'où l'intérêt de pratiquer une électrophorèse en pH acide au cours de laquelle l'Hb O Arab se détache en fine bande entre l'Hb A et l'Hb S, alors que l'Hb C a une migration plus cathodique que l'Hb S et l'Hb E comigre avec l'Hb A (figure 14).



**Figure 14** : modèle de l'électrophorèse de l'hémoglobine Hb O Arab. Sur l'acétate de cellulose (pH 8,6), comme indiqué à gauche, Hb O Arab migre dans le même position que Hb C, Hb E et Hb A2. Sur la gélose de citrate (pH 6,2) indique à droite, l'hémoglobine O Arab migre très proche de Hb S réalisant une bande en forme de croissant caractéristique de Hb O Arab

### **c. Isoélectrofocalisation**

Cette méthode d'électrophorèse mise au point par KOEPKE en 1975 permet la séparation des différentes fractions d'Hb en fonction de leur point isoélectrique dans un gradient de pH. Dans ce système de gradient, la protéine arrête de migrer quand elle arrive à son point isoélectrique (pHi) où sa charge nette est nulle. L'isoélectrofocalisation sur gel d'agarose contenant des ampholytes (pH 6 à 9) permet une bonne séparation des fractions avec une différence de pHi de l'ordre de 0,1: séparation entre l'HbA et l'HbF et entre l'HbF et l'HbS. Après la focalisation, le dosage des fractions s'effectue par densitométrie sans coloration. Cette méthode a le meilleur pouvoir de résolution et offre une meilleure séparation des différentes Hb (normales ou pathologiques). Cependant cette technique de pointe n'est pas souvent disponible dans les pays en développement.

### **d. Electrophorèse capillaire**

Il s'agit d'un système automatisé qui permet la séparation des hémoglobines normales (A, F et A2) et la détection des principales hémoglobines anormales (notamment S, C, E et D) et la quantification des fractions d'hémoglobines.

## **E. LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE CLHP**

La chromatographie est une technique de séparation analytique au cours de laquelle un échantillon est entraîné par un liquide, constituant la phase mobile, à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. La différence de solubilité des hémoglobines entre ces deux phases va permettre leur séparation, chacune étant plus ou moins retenue par la phase stationnaire et ayant donc un temps de rétention (tR) caractéristique qui lui est propre.

Cette technique permet la séparation d'un très grand nombre d'hémoglobines, par échange sur des résines cationiques. De plus, les différentes fractions HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF et HbS, présentes même à de faibles taux, peuvent être quantifiées.

Actuellement, les techniques capillaires et CLHP sont les seuls permettant le diagnostic avec précision.

## **F. EXPLORATION GENOTYPIQUE DES LESIONS MOLECULAIRES**

Les techniques de biologie moléculaire sont les seules techniques à pouvoir déterminer avec exactitude les anomalies au niveau des gènes responsables des hémoglobinopathies.

### **➤ Préparation d'ADN**

L'ADN subit une étape d'extraction-purification. La quantité de l'ADN est contrôlée par une migration électrophorétique en gel d'agarose ; Il est observé sous lumière UV après coloration au bromure d'éthidium.

➤ **Cartographie génétique et hybridation moléculaire**

Les sondes marquées peuvent s'hybrider à un fragment d'ADN ou d'ARN à étudier.

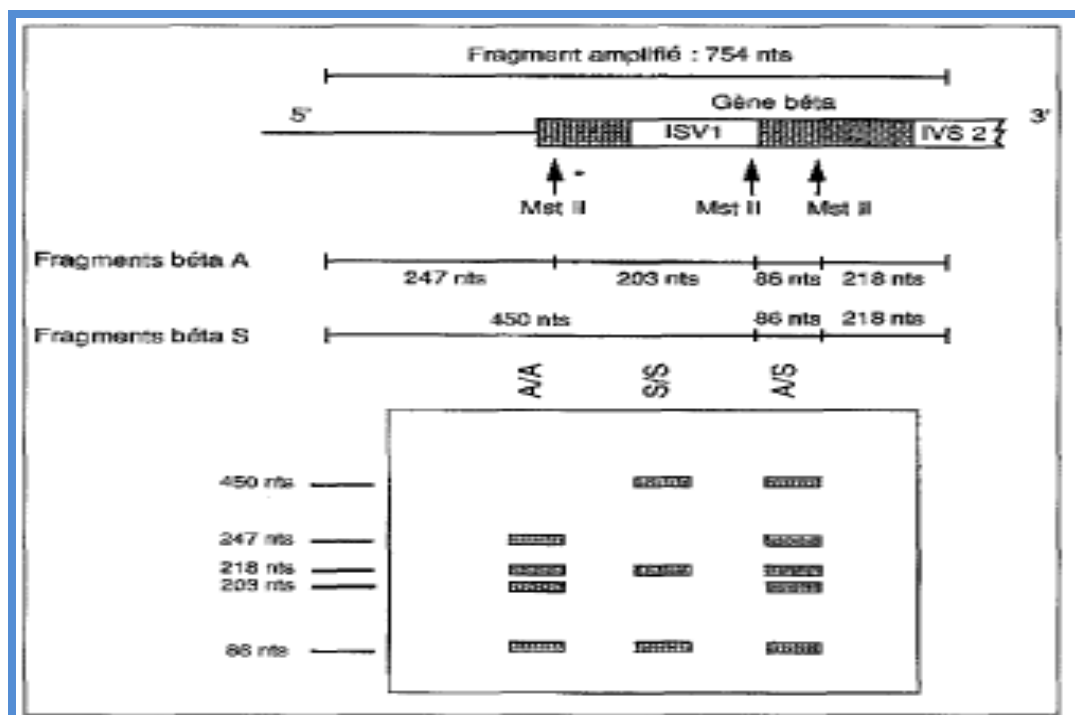
La cartographie est réalisée grâce aux enzymes de restriction qui reconnaissent et coupent l'ADN au niveau de séquences spécifiques.

➤ **La P C R : une révolution méthodologique**

Toutes les méthodes précédentes ont, en effet, été distancées par la technique d'amplification ciblée de séquences d'ADN : PCR "polymerase chain reaction",

Elle est réalisée grâce à l'action répétitive d'une polymérase qui amplifie de façon exponentielle une séquence déterminée d'ADN située entre deux amorces oligonucléotidiques.

La technique d'amplification ciblée par PCR permet une analyse fine (recherche de la présence ou l'absence d'un site de restriction modifié par la mutation, l'emploi d'oligosondes spécifique, ect..) et la mise en évidence d'altérations minimales ou ponctuelles d'où son indication comme outil de diagnostic des  $\beta$ -thalassémies et hémoglobinoses telle la drépanocytose. (Figure 47)



**Figure 15** : Le diagnostic de la drépanocytose après amplification d'un fragment défini d'ADN [47]

## **G. DIAGNOSTICS NEONATAL ET PRENATAL**

La technique utilisée est l'isoélectrofocalisation en première intention ; la confirmation se fera par l'électrophorèse à pH acide soit par la chromatographie liquide haute pression selon les laboratoires. Ce diagnostic se fait dans les familles à risque et permet un suivi précoce réduisant ainsi les complications chez le jeune enfant. Il est nécessaire d'évaluer les connaissances et de restaurer l'image de la maladie auprès de la famille.

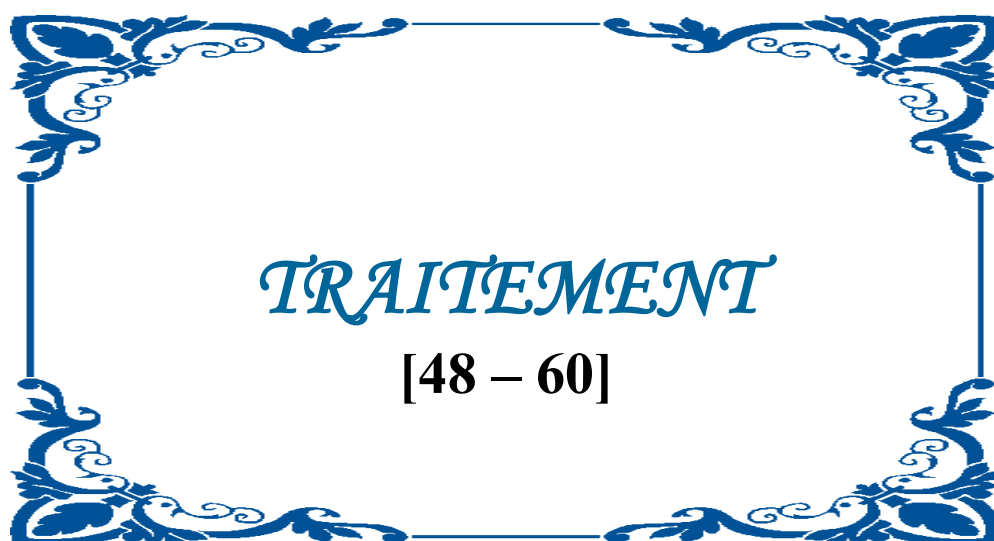
Le diagnostic prénatal repose sur l'analyse de (ADN) l'acide désoxyribonucléase fœtale obtenue à partir de trophoblastes prélevés entre huit et douze semaines d'aménorrhée ou de cellules amniotiques prélevées entre la quinzième et la vingtième semaine d'aménorrhée.

## **F. L'HEMOGLOBINE O ARAB**

L'Hb O arab à l'état hétérozygote est asymptomatique . Les formes homozygotes présentent une anémie tolérée. Les hétérozygotes composites sont plus sévères.

A l'électrophorèse à pH alcalin sur gel d'agarose ou acétate de cellulose , l'Hb O comigre avec l'Hb E et surtout l'Hb C d'où la nécessité de réaliser une électrophorèse à pH acide, où l'Hb O Arab se détache en fine bande entre l'Hb A et l'Hb S, alors que l'Hb C a une migration plus cathodique que l'Hb S et l'Hb E comigre avec l'Hb A.

La confirmation du diagnostic repose sur la biologie moléculaire qui met en évidence la mutation [Beta121(GH4) Glu>Lys] au niveau du gène codant pour l'acide aminé 121 de la chaîne bêta où un glutamate est remplacé par une lysine.



Les différents outils thérapeutiques dont nous disposons à ce jour ont une approche palliative dans la grande majorité des cas.

Des progrès se font toujours dans la recherche pour obtenir une curabilité de la pathologie utilisable pour tous les patients. Les indications thérapeutiques dépendent de la sévérité des crises.

## **A. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE**

Il est recommandé qu'un réseau de soins soit organisé autour de l'enfant. Tous les intervenants dans ce réseau doivent assurer la continuité de la prise en charge et faire circuler l'information entre eux, grâce au carnet de santé, avec l'accord des parents et dans le respect du secret médical.

➤ **Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté qui a pour but :**

- Expliquer aux parents que leur enfant a été dépisté comme porteur d'une hémoglobinopathie, mais que cela demande à être confirmé
- Expliquer la physiopathologie de la maladie
- Réaliser une étude de l'hémoglobine : chez l'enfant et chez les parents.
- Réaliser une enquête familiale avec dépistage de la fratrie est recommandée du fait du caractère encore récent de la systématisation du dépistage néonatal

➤ **Rythme de surveillance**

**\*Rythme de surveillance clinique**

Les visites de surveillance, les vaccinations, la surveillance de la croissance, les conseils en matière de médecine préventive doivent être identiques à ceux de la population pédiatrique générale avec association d'une prophylaxie anti-pneumococcique.

**\* Rythme de surveillance paraclinique**

Un bilan annuel est recommandé. Il varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique. Il peut comprendre :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine foetale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée), sérologie parvovirus B 19, dosage des anticorps anti-HbS (VHB) pour vérifier l'efficacité de la vaccination, microalbuminurie ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants ayant un antécédent transfusionnel (le bilan annuel permet une ré-évaluation du dossier transfusionnel) ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-Doppler transcrânienne
- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax

- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin, une échographie cardiaque, un bilan ophtalmologique.

➤ **Éducation thérapeutique et information de l'entourage**

➤ **Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation**

- L'allaitement maternel est recommandé comme dans la population générale.
- une supplémentation quotidienne en acide folique (5 mg/j) est recommandée
- une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de la surcharge en fer liée aux transfusions potentielles de l'enfant drépanocytaire.
- Une hydratation abondante est nécessaire. Elle doit être sans restriction et encouragée continuellement. Il est recommandé que les parents, puis l'enfant, soient informés que celui-ci doit boire jusqu'à « garder les urines aussi claires que possible ».

➤ **Conseil génétique**

La possibilité d'un diagnostic prénatal lors des futures grossesses est à évoquer avec les parents. Le diagnostic prénatal fait l'objet d'une consultation de génétique spécifique.

## **B. MOYENS THERAPEUTIQUES :**

### **I. Traitements Symptomatiques**

#### **I.1 Antalgiques**

Le traitement antalgique ne peut se concevoir sans une évaluation correcte de la douleur.

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la douleur comme l'échelle visuelle analogique, l'échelle numérique ou encore l'échelle verbale simple.

La distinction entre douleur chronique et douleur aigue est importante.

La crise vaso-occlusive est une douleur par excès de nociception dont la prise en charge fait appel aux agents antalgiques classés dans l'échelle de l'OMS organisation mondiale de la santé répartie en trois paliers.

- Palier I : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol

Le palier I est approprié en cas de douleur légère à modérées de la drépanocytose. Ces molécules peuvent être associées à des opioïdes en cas de douleur sévère. Les AINS présentent un grand nombre d'effets secondaires et d'interférences médicamenteuses. Leur maniement est moins simple de ce fait. Par ailleurs, ils peuvent interférer avec l'évolution d'une infection sous-jacente en masquant les signes.

- Palier II : Les antalgiques morphiniques faibles

Une grande place est donnée aux agents associant paracétamol à des morphiniques. L'indication est faite dans les douleurs modérées et dans celles qui résistent au palier I.

○ Palier III : La morphine

C'est le médicament de référence dans les douleurs sévères. Compte tenu des effets indésirables de la morphine tels que l'hypotension, les bronchospasmes, les œdèmes laryngés et la détresse respiratoire, il est nécessaire que les services hospitaliers disposent de moyens de réanimation conséquents à proximité.

### **I.2 Hyperhydratation Parentérale**

C'est un geste essentiel. La réhydratation orale toute seule est insuffisante même soigneusement surveillée. C'est bien à la réhydratation veineuse qu'il faut avoir recours systématiquement. Elle joue un important rôle dans le contrôle de la crise vaso-occlusive.

Elle se fait par le sérum glucosé isotonique à raison de 2.5 l / m<sup>2</sup>/24h en faisant attention aux éventuels déséquilibres électrolytiques.

### **I.3 Transfusion**

Elle constitue l'élément majeur du traitement du patient drépanocytaire. Il existe trois modalités : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel et la transfusion sanguine au long cours.

❖ La transfusion simple : L'objectif est de ramener un taux d'Hb abaissé à sa valeur habituelle. 3ml /kg de culot globulaire ou 6ml/kg de sang total permettent d'obtenir un gain de 1g/dl d'hémoglobine.

❖ L'échange transfusionnel : L'objectif de l'échange transfusionnel est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'HbA. Il associe une saignée et une transfusion. Cet échange doit se faire en règle

générale à hématoците constant. Les techniques manuelles supposent deux voies d'abord veineuse, l'une pour la soustraction (saignée) l'autre pour les apports (transfusion). On procède en trois temps :

- Une saignée de 10 à 15 ml/kg associée à une perfusion concomitante du même volume de soluté isotonique par la seconde voie d'abord
- Une transfusion réglée au même débit que la saignée jusqu'à obtention du volume à déplier
- La poursuite de la transfusion jusqu'à obtention du volume que l'on veut apporter.

Les échanges transfusionnels au long cours sont proposés chez certains drépanocytaires après un AVC, lors d'une détérioration viscérale sévère rénale, respiratoire ou cardiaque.

En pratique, les transfusions sont indiquées dans les situations où il y a :

- Une anémie profonde cliniquement mal tolérée (le chiffre de l'hémoglobine doit toujours être interprété en fonction du chiffre observé à l'état basal)
- Une crise vaso-occlusive qui se prolonge (> 8 jours) malgré un traitement symptomatique bien conduit ou la présence d'effets secondaires limitants de la morphine lors d'une crise hyperalgique

- Un syndrome thoracique grave (hypoxémie profonde, images thoraciques bilatérales et extensives) ou ne répondant pas au traitement symptomatique après 48 à 72 heures d'évolution (extension des images radiographiques, persistance de la fièvre et des douleurs thoraciques, majoration de la dyspnée et de l'hypoxie)
- Un priapisme aigu avec plus de 3 heures d'évolution et absence d'efficacité des injections intracaverneuses d'étiléfrine
- Un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique aigu (l'intérêt de la poursuite des transfusions au long cours au cours des accidents hémorragiques est en revanche discuté).
- Une infection sévère intercurrente
- Toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel
- Une intervention chirurgicale majeure

Il est important de rappeler que la thérapeutique transfusionnelle expose aux risques d'alloimmunisation, de transmission virale et de surcharge en fer qui s'ajoutent chez le drépanocytaire au risque d'hyperviscosité, d'où l'intérêt d'en mesurer soigneusement l'indication et de veiller sur les modalités transfusionnelles .

#### **I.4 Prévention et Traitement des Infections**

Les patients drépanocytaires, sujets à l'asplénie fonctionnelle, sont exposés à des risques infectieux. La prophylaxie devient alors une nécessité.

➤ **L'Antibioprophylaxie**

L'antibioprophylaxie anti-pneumococcique par la pénicilline orale est prescrite chez l'enfant de moins de cinq ans à raison de 50000 UI/kg/j en deux ou trois prises.

➤ **Prophylaxie Anti-Palustre**

En milieu tropical, d'autres mesures anti-infectieuses doivent être prises, notamment contre le paludisme. La survenue d'un accès palustre chez le drépanocytaire constitue un facteur déclenchant des crises vaso-occlusives et risque d'aggraver l'hyperhémolyse.

➤ **Prévention des Parasitoses Intestinales**

La prophylaxie des parasitoses intestinales se justifie par l'extrême fréquence de ces pathologies chez les enfants en milieu tropical. Ce contexte épidémiologique amène à préconiser une cure d'antihelminthique tous les trois mois chez les enfants de moins de cinq ans et tous les six mois pour les autres.

➤ **Vaccination anti-pneumococcique et anti-hémophilus**

➤ **Antibiothérapie en cas d'infections**

## **II. Traitement de Fond**

### **II.1 Hydroxyurée**

D'un point de vue physiopathologique, l'hydroxyurée est le premier traitement ayant potentiellement un impact sur le cours évolutif de la drépanocytose en diminuant la fréquence des crises douloureuses chez la plupart des patients et en allongeant leur espérance de vie.

L'hydroxyurée bloque préférentiellement le développement des cellules érythroïdes mures. Il en résulte un recrutement des précurseurs érythrocytaires jeunes avec une production supérieure d'HbF. Une plus grande concentration d'Hb F réduit la polymérisation et le nombre d'hématies falciformes. Elle agit aussi en améliorant la déformabilité érythrocytaire et en diminuant l'adhésion des hématies à l'endothélium vasculaire. Par ailleurs, elle augmente la production objective de monoxyde d'azote.

L'hydroxyurée à la dose initiale de 10 à 15 mg/kg/j n'est indiquée que dans les formes graves chez l'enfant de plus de 2 ans ; à savoir :

- Plus de 3 crises vasoocclusives / an ayant nécessité une hospitalisation ou hyperalgiques
- Plus de 2 syndromes thoraciques aigus

## **II.2 Transplantation Médullaire**

La transplantation médullaire a un intérêt curatif dans la drépanocytose. Elle constitue le seul traitement potentiellement curateur de la drépanocytose mais a été jusqu'à présent limitée aux patients ayant un donneur HLA –identique familial et ses risques et résultats au long cours doivent être comparés de façon prospective à ceux obtenus par les autres thérapeutiques . Il s'agit de remplacer les cellules hématopoïétiques du malade de façon définitive par celles du donneur de phénotype AA.

L'expérience est encore récente et le recul peu important mais, à 6 ans, la survie globale est de 94% et la survie sans événements de 84 %. Près de 10 % des drépanocytaires greffés ont un rejet de la greffe ou une récurrence de la drépanocytose. Les traitements utilisés pour la préparation, les

immunosuppresseurs et les antimétabolites, posent le problème de l'infertilité et de l'oncogénicité qu'ils induisent. Ces risques incitent à la prudence concernant les indications de la greffe

### **II.3 La thérapie génique**

Aujourd'hui, le transfert de gène dans les cellules souches hématopoïétiques autologues est une approche très prometteuse et qui a déjà démontré son efficacité dans des modèles animaux, en intégrant (avec des vecteurs rétroviraux) dans les érythroblastes un gène codant pour une  $\beta$ -globine humaine modifiée « antidrépanocytaire » et inhibant suffisamment la polymérisation de l'HbS.

Les hémoglobinopathies ont été considérées comme les premières maladies visées par la thérapie génique depuis le transfert d'un seul gène pouvant théoriquement avoir un effet thérapeutique.



*EVOLUTION A  
LONG TERME*

[61 – 77]

L'évolution à long terme est très variable d'un individu à l'autre. Elle est conditionnée surtout par l'installation des complications chroniques succédant aux accidents vaso-occlusifs répétés, celles-ci peuvent survenir à tout âge mais touchent surtout l'adulte. Un dépistage et une prévention permettent de diminuer leur risque d'apparition et leur aggravation.

On traitera ci-dessous les différentes complications pouvant compromettre le pronostic à long terme

**a) Surcharge en fer**

C'est une complication consécutive aux transfusions sanguines.

Cette complication est rencontrée essentiellement chez les patients des pays en voie de développement du fait de l'absence d'accès aux chélateurs du fer. Elle s'accompagne d'une augmentation importante de la ferritinémie. Il en résulte des atteintes multi viscérales, notamment des atteintes cardiaques. L'impact sur la mortalité est encore mal précisé.

**b) Retard de croissance :**

Résultant de l'anémie chronique et nettement amélioré par une bonne prise en charge.

**c) complications ostéo articulaires**

▪ **L'Infarctus Osseux**

L'infarctus osseux est toujours associé à des infarctus médullaires. La symptomatologie initiale est celle d'une crise vaso-occlusive. Les infarctus du squelette axial (bassin, rachis, côtes) sont possibles, plus fréquemment rencontrés chez l'adulte. Le Sternum, le bassin et mandibules sont plus

rarement touchés. La durée de la crise peut aller de dix minutes à plusieurs semaines mais la persistance des crises au-delà de deux semaines est rare lors des crises non compliquées.

Une majoration importante de l'anémie doit faire suspecter la survenue d'une complication hémorragique ou d'une complication plus spécifique telle qu'une nécrose ostéomédullaire. Les radiographies sont initialement normales, ne montrant qu'un épaissement des parties molles ou des signes en rapport avec l'hyperplasie médullaire. Puis, apparaissent des zones d'ostéosclérose en plage associées à des débris calcifiés.

- **L'ostéonécrose**

C'est la complication chronique la plus fréquente chez l'adulte drépanocytaire, elle survient surtout entre 30 et 60 ans.

L'ostéonécrose consiste en une dégénérescence puis une disparition des cellules corticales et médullaires aboutissant à une trame osseuse déshabillée (le cartilage se décolle). La tête fémorale est la principale localisation. Plusieurs autres localisations sont décrites dans la littérature et notamment la tête humérale.

L'ostéonécrose de la tête fémorale se manifeste par des douleurs inguinales, ou fessières survenant à la marche. Cette douleur est d'intensité progressive devenant constante et invalidante. Le diagnostic se fait classiquement par les radiographies, la scintigraphie et surtout l'IRM qui est à l'heure actuelle le moyen le plus performant pour assurer le diagnostic et évaluer la taille de la nécrose épiphysaire. La radiographie montre une densification de la tête fémorale comme signe le plus précoce, et recherche une dissection sous

chondrale ainsi que la classique coquille d'oeuf ou perte de la sphéricité de la tête fémorale.

L'ostéonécrose de la tête humérale est Souvent moins bruyante, elle doit être systématiquement recherchée. Elle est bilatérale dans plus de 80 % des cas et pratiquement toujours associée à une nécrose de hanche. Les séquelles radiologiques, présentes chez plus de la moitié des drépanocytaires, sont à type de caput magna ou caput plana, avec parfois hypoplasie totale ou partielle de la glène. Habituellement bien tolérée, elle peut devenir gênante en cas d'arthrose secondaire, ce qui est rencontré dans environ 10 % des cas. Elle peut également être responsable de dysmorphie de l'épaule, exposant au risque de conflit antérieur à l'origine d'épanchements articulaires.

- **L'Hyperplasie Médullaire**

Elle est liée à la régénération secondaire à l'hémolyse chronique. En zone tropicale, sont observées déformations du faciès et du crâne (faciès mongoloïde, acrocéphalie) et retards staturaux importants. Les anomalies radiologiques du squelette associent hypertransparence des os des membres et trabéculatation accentuée, amincissement des corticales diaphysaires et élargissement des métaphyses des métatarsiens et métacarpiens. L'épaississement des os de la voûte du crâne est moins marqué. L'ostéoporose est parfois importante sur les os du rachis, avec aspect de « vertèbre en H » quand il s'y associe une dépression centrale. Des modifications de la statique vertébrale peuvent se voir au cours de la croissance à type d'accentuation de la cyphose dorsale ou d'hyperlordose lombaire

\* D'autres complications peuvent avoir lieu notamment l'osteomyélite chronique consécutive à une osteomyélite aigüe survenue au cours de l'évolution non ou mal traitée , l'arthrite goutteuse qui est liée à une hyperproduction d'acide urique et à une diminution de son excrétion en rapport avec l'atteinte rénale et dont Le diagnostic est évoqué devant des crises articulaires aigües qui ne s'accompagnent pas de signes de déglobulisation et confirmé par la mise en évidence de cristaux d'urate dans le liquide articulaire

**d) Atteinte oculaire :**

La rétinopathie drépanocytaire débute à la périphérie de la rétine, tout d'abord par une simple tortuosité des veines évoluant vers une occlusion vasculaire périphérique (capillaires et artérioles pré capillaires). Cette occlusion est responsable d'une ischémie rétinienne visible au fond d'œil sous forme de pâleur rétinienne en plage isolée à l'ora serrata. Puis, se mettent en place des anastomoses atérioveineuses en bordure du territoire ischémique. Il s'en suit une néo vascularisation. L'hémorragie intravitréenne survient lors de la rupture des néovaisseaux. Le décollement rétinien est le dernier stade par traction vitrénne La conjonctive peut être siège de dilatations vasculaires sans connexion avec le réseau vasculaire au biomicroscope. Cette atteinte doit être recherchée au niveau de la conjonctive inférieure. D'autres atteintes notamment palpébrales et iriennes sont possibles.

**e) Atteinte bilio-digestive :**

\*La Lithiase biliaire : c'est la principale complication abdominale de la drépanocytose. Elle est secondaire à l'hémolyse chronique et atteint préférentiellement les drépanocytaires homozygotes.

\* L'atteinte hépatique : l'hépatomégalie sans anomalies biologiques associées est constatée chez la moitié des patients drépanocytaires. Les CVO hépatiques sont parfois difficiles à distinguer d'une cholécystite aiguë. La guérison est obtenue en règle en une à trois semaines, bien qu'il y ait d'authentiques évolutions vers l'insuffisance. Il faut rappeler que les complications hépatiques peuvent aussi être celles de la transfusion sanguine : hépatites B, C et surcharge en fer.

\*L'atteinte du tube digestif : la survenue d'un iléus paralytique lors d'une CVO de l'intestin grêle est la conséquence d'une ischémie et/ou de lésions de reperfusion. Les infarctus sont rares en raison de la richesse de la vascularisation du grêle. La douleur est parfois épigastrique, éventuellement en rapport avec un ulcère gastrique ou duodénal.

\* Le pancréas : Les pancréatites aiguës sont rares.

#### **f) Atteinte rénale :**

##### **▪ L'Hématurie**

L'hématurie asymptomatique est un des symptômes les plus fréquents de la maladie, que le patient soit homozygote ou non, et ce à n'importe quel âge. L'hématurie microscopique peut être chronique, ponctuée par des épisodes d'hématurie macroscopique. Elle résulte d'infarctus microthrombotiques, favorisant la falciformation dans les vasa recta adjacents. L'importance de l'hématurie peut, dans certains cas, nécessiter une transfusion, voire entraîner un caillotage avec obstruction de l'arbre urinaire et tableau de colique néphrétique. Ailleurs, une pyurie accompagne l'hématurie, devant faire discuter le diagnostic de pyélonéphrite aiguë

- **La Nécrose Papillaire**

Le plus souvent, elle est diagnostiquée rétrospectivement, lors d'un examen d'imagerie, par urographie intraveineuse, échographie, scanner ou imagerie par résonance magnétique. Au plan clinique, l'hématurie macroscopique douloureuse est la présentation la plus commune.

Parfois, elle peut occasionner une infection, voire une septicémie, un tableau de colique néphrétique lorsque la nécrose papillaire crée un obstacle urétéral, ou/et une insuffisance rénale aiguë. Ailleurs, l'association pyurie, hématurie, lombalgies fait évoquer un épisode de pyélonéphrite aiguë ; l'analyse du sédiment urinaire et l'examen bactériologique des urines redressent le diagnostic.

- **L'Insuffisance Rénale Sans Syndrome Néphrotique**

La rhabdomyolyse non traumatique liée aux crises vaso-occlusives sévères en est l'un des principaux mécanismes. Cette complication est plus fréquente lors des atteintes systémiques, en particulier thoraciques, hépatiques. L'insuffisance rénale contribue à la mortalité chez les patients drépanocytaires âgés. Une hypertension artérielle inhabituelle est classique chez ces patients

- **L'Insuffisance Rénale avec Syndrome Néphrotique**

Les lésions initiales commencent par une hypertrophie glomérulaire avec développement progressif d'une glomérulosclérose focale prédominant au pôle vasculaire. Une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire sont souvent associées à l'existence de la glomérulosclérose. D'autres types de glomérulonéphrites sont possibles à type de glomérulonéphrites

poststreptococciques, des glomérulonéphrites extramembraneuses, des glomérulonéphrites membranoprolifératives.

#### ▪ **Le Carcinome Médullaire Rénal**

Le carcinome médullaire rénal fait partie des complications évolutives possibles. Son incidence dans la population drépanocytaire est de 1,74 cas /1 000 patients par an. Le taux de mortalité est de 1,04 cas par année/patients

L'hématurie macroscopique et les douleurs lombaires sont les symptômes les plus fréquents, à l'inverse de l'amaigrissement et de la présence d'une masse tumorale palpable. L'association d'une drépanocytose du sujet jeune et d'un carcinome rénal a fait suggérer le rôle d'un facteur génétique. Il faut le rechercher chez les patients drépanocytaires au stade le plus précoce. Une échographie rénale devrait ainsi, faire partie du bilan systématique annuel de surveillance

#### **g) Atteinte cardiaque**

C'est une complication rare chez l'adulte drépanocytaire. Elle se caractérise par une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dont la fréquence est estimée entre 20% et 40%.

Cette HTAP serait responsable de la mort subite de patient drépanocytaire, notamment dans les milieux sportifs.

Les patients drépanocytaires ont une adaptation cardiaque constante, du fait de leur anémie chronique. Cette adaptation se caractérise par une dilatation du ventricule gauche qui évolue rarement vers une insuffisance cardiaque mais qui fragilise le myocarde.

Les complications ischémiques sont peu fréquentes malgré les prédispositions à la falciformation et aux thromboses des patients drépanocytaires.

Les myocardopathies par surcharge de fer (conséquence de l'hémolyse chronique et des transfusions) sont rares et souvent asymptomatiques chez les patients drépanocytaires.

#### **h) Atteinte pulmonaire**

C'est une atteinte progressive du parenchyme pulmonaire dont la conséquence est une insuffisance respiratoire. Les phénomènes vaso-occlusif locaux et les infections pulmonaires à répétition des patients drépanocytaires seraient à l'origine de foyer de nécrose alvéolaire conduisant à l'apparition d'une fibrose.

Ces anomalies histologiques sont le plus souvent asymptomatiques mais leur importance semble corrélée à la fréquence des STA et des crises d'asthme chez les enfants drépanocytaires.

#### **i) atteinte dermatologique :**

Les ulcères de jambe sont les plus fréquents. Le mode de survenue peut être spontané ou plutôt annoncé par des prodromes à types de : douleur ou de dysesthésies. Il est parfois favorisé par un traumatisme minime, un grattage, une piqûre d'insecte ou par des injections intraveineuses locales. L'infection secondaire de l'ulcère est quasi constante, le plus souvent à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, plus rarement à germes anaérobies.

**j) Atteinte neurologique :**

La vasculopathie cérébrale et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent les principales complications neurologiques de la drépanocytose. Ils engagent à court terme le pronostic vital et à long terme le pronostic fonctionnel, requérant ainsi un traitement d'urgence.

Les AVC sont de trois types : l'infarctus, l'hémorragie et l'embolie graisseuse. La mortalité globale est inférieure à 10% mais les séquelles motrices, mentales et comitiales sont fréquentes. Il existe des infarctus silencieux repérés par la pratique de plus en plus fréquente de l'IRM. On retrouve chez ces sujets une proportion notable de vitesse anormale du flux cérébral mesuré avec le doppler transcranien. Les récurrences sont très fréquentes (46 à 90 %) et maximales dans les deux à trois ans, surtout lorsque le premier AVC est survenu avant 20 ans.



**Identité :**

Rayane né le 15-03-2011 originaire et habitant Tanger premier d'une fratrie de deux

**Antecedents :**

Familiaux :

Absence de notion de consanguinité chez les parents

Absence de cas similaire dans la famille

Personnels :

Vacciné selon le programme national d'immunisation

Absence d'antécédents pathologique notable

**Histoire de la maladie :**

Le début remonte au mois de juin 2011, soit à l'âge de 3 mois par la constatation de la mère d'une pâleur cutanéomuqueuse isolée, Différentes consultations et bilans ont été réalisés au niveau de Tanger dont une électrophorèse de l'hémoglobine a l'âge de 9 mois (28-12-2011) qui a objectivé les résultats suivants :

- Hb A1 < 0,3 %
- Hb A2 : 1,5 %
- Hb F : 19,2 %
- Hb S 42,8 %

▪ Hb X : 36,5 % (non identifiable par les techniques classique indiquant une identification moléculaire)

L'enfant a été ensuite mis sous un régime transfusionnel en raison de la sévérité de l'anémie puis adressé au service d'hématologie et oncologie de Rabat pour complément de bilan et prise en charge

Une nouvelle électrophorèse de l'Hémoglobine a la date **22/3/2012 (Age : 1 ans)**

- Hb A1 : 3,3 % / 8,1% (Alcalin / Acide)
- Hb A2 : 0,0 % (par HPLC / 2,7% à pH alcalin)
- Hb F : 14,9 % / 23,8 % (Alcalin / Acide)
- Hb S : 40,2 % / 31,8 % (Alcalin / Acide)
- Hb X : 41,6 % / 36,3 % (identification impossible par les électrophorèses à pH alcalin et acide indiquant une étude génétique)

Une enquête familiale a été réalisée et a objectivé les données suivantes :

**Electrophorèse de l'Hémoglobine de la mère : date 22/3/2012**

- Hb A1 : 58,6 % / 55,8% (Alcalin / Acide)
- Hb A2 : 3,7 % (par HPLC / 3,3% à pH alcalin)
- Hb F : 9,3 % /
- Hb S : 38,1 % / 34,9 % (Alcalin / Acide)

**Electrophorèse de l'Hémoglobine du père a la date 22/3/2012 :**

- Hb A1 : 58,5 % / 55,6% (Alcalin / Acide)

- Hb A2 : 2,9 % (par HPLC / 0,0 % à pH alcalin)
- Hb F : 5,4 % /
- Hb X : 41,5 % / 39,0 % (Variant de l'Hb non identifié. Indication d'une étude génétique)

**9 mois plus tard :**

**Electrophorèse de l'Hémoglobine de Rayane: Date 11/12/2012 (Age: 21 mois)**

- Hb A1 ; 60,1 % (probable transfusion récente)
- Hb A2 : 3,0 %
- Hb F : 5,6 %
- Hb S : 17,6 %
- Hb X: 13.7 % (Hémoglobine anormale non identifié, ni S, ni C, ni E.

Une étude **PCR** a permis l'identification de l'Hb X qui correspond à l'Hb O-Arab, il s'agit alors d'une **hétérozygotie S/O arab (laboratoire Cerba-France)**

L'enfant a été mis sous régime transfusionnel et chélation de fer puis suivi en consultation au rythme d'une consultation chaque trois mois

**1 an plus tard :**

Le **15/4/2014**, l'enfant s'est présenté avec une splénomégalie a 6 cm une NFS a alors été demandée objectivant une Hb 11,8 g/dl ; VGM 76 ; TCMH 27 ; GB 12.680 ; PNN 59% ; Lymphocytes 31% ; Plaq 377.000

Urée 0,20 g/l ; SGOT 37 UI/l ; SGPT 35 UI/l ; GGT 22 UI/l

Ferritinémie 2817 ng/ml

**20/6/2014** : le Bilan de la sœur Iness née le 7/2/2013 a montré

NFS : Hb 11,8 g/dl ; VGM 63 ; TCMH 23 ; GB 12.730 ; PNN 29,7 % ; lymphocytes 59 % ; Plaq 409.000

**Electrophorèse de l'Hémoglobine chez la sœur :**

- Hb A1 ; 58,8 %
- Hb A2 : 3,4 %
- Hb F : 2,6 %
- Hb X: 35.2 % (Hémoglobine anormale non identifié. C'est un variant de la chaîne béta dont le comportement évoque un O-Arab. )

**Actuellement** l'enfant Rayan est **âgé de 5 ans**, il reçoit à Tanger transfusion mensuelle sous chélation de fer et présente une splénomégalie importante cliniquement. Il se comporte comme un **syndrome drépanocytaire majeur**

Finalement, le diagnostic a été confirmé au laboratoire de référence des hémoglobinopathies en France (Marseille) en Mai 2015.

Ainsi, il a été conseillé aux parents et aux médecins de Tanger de prendre en charge l'enfant Rayane comme étant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur ( S / O Arab) et de ne le transfuser que si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 6 -7 g/dl.

**Tableau III : Récapitulatif des Electrophorèses de l'Hémoglobine de l'enfant Rayane**

Date et Age	28/12/2011 (Age: 9 mois)	22/3/2012 (Age : 1 ans)	11/12/2012 (Age: 21 mois)	9/4/2013 (Age : 2 ans 1 mois)
Laboratoire	Laboratoire Cerba (Electrophorèse capillaire. Chromatographie)		Laboratoire de la Gendarmerie, Rabat. Electrophorèse capillaire	Laboratoire Cerba (Electrophorèse capillaire. Chromatographie)
<b>Hb A1</b>	< 0,3 %	8,1% <b>Transfusé, il y a 3 mois, en décembre 2011</b>	60,1 % <b>probable transfusion récente</b>	36,5 %
<b>Hb A2</b>	1,5 %	2,7 %	3,0 %	2,9 %
<b>Hb F</b>	19,2 %	23,8 %	5,6 %	11,8 %
<b>Hb S</b>	<b>42,8 %</b>	<b>31,8 %</b>	<b>17,6 %</b>	<b>24,9 %</b>
<b>Hb ?</b>	<b>36,5 % O-Arab probable</b>	<b>36,3 %</b>	<b>13.7 % O-Arab (PCR séquençage)</b>	<b>23,9 %</b>

**Tableau IV : Electrophorèses de l'Hémoglobine des parents et de la sœur**

	<b>Père né le 1/1/1981</b>	<b>Mère née le 26/8/1983</b>	<b>Sœur née le 7/2/2013</b>
Date et Age	22/3/2012 (Age : 31 ans)	22/3/2012 (Age : 29 ans)	20/6/2014 (Age: 16 mois)
	Laboratoire de la Gendarmerie, Rabat. Electrophorèse capillaire		Laboratoire Cerba. Electrophorèse capillaire. Chromatographie
<b>Hb A1</b>	55,6%	55,8%	58,8 %
<b>Hb A2</b>	2,9 %	3,7 %	3,4 %
<b>Hb F</b>	5,4 % /	9,3 %	2,6 %
<b>Hb S</b>	0 %	<b>34,9 %</b>	0 %
<b>Hb ?</b>	<b>39,0 %</b>	0 %	<b>35.2 % O-Arab probable</b>



Les progrès récents ont pu déterminer avec précision la structure de la molécule de l'Hb, les mécanismes moléculaires de sa fonction ainsi que l'organisation des gènes gouvernant sa biosynthèse. Ces progrès font de l'Hb la protéine humaine la mieux connue et des hémoglobinopathies, un modèle à l'étude de toutes les maladies héréditaires

Dans le présent travail, nous avons rapporté l'observation d'un enfant atteint de la double hétérozygotie S/O Arab

La dénomination Hb O a été introduite pour la première fois en Indonésie en 1958 pour désigner une Hb anormale migrant comme Hb E et Hb C à pH alcalin mais s'en différenciant à pH acide [9]. Elle correspond à une substitution de l'acide glutamique par une lysine à la 121<sup>e</sup> position de la chaîne b-globine [29].

En 1960, Ramont et al. rapportent une double hétérozygotie S/O Arab dans une famille palestinienne [10].

Depuis, plusieurs cas ont été découverts dans le monde, essentiellement dans le bassin méditerranéen, en Bulgarie, puis en Egypte, en Grèce et en Turquie [78].

Le Maroc est une région de prédilection des mutations de l'Hb de part sa situation géographique, les origines ethniques de sa population et les mariages consanguins. Cependant, quelques études ont permis de constater la rareté de ce variant au Maroc. En 1984, Morlé et al. ont rapporté une Hb O Arab hétérozygote associée à une bêta thalassémie chez une famille d'origine marocaine [79]. En 2003, Benkirane et al. ont évalué sur un échantillon de sang de cordon de 1025 nouveau-nés, la prévalence des hémoglobinoses au Maroc.

Cinquante anomalies ont été observées, soit 5 % dont un seul cas d'Hb O Arab [80]. En 2012, un nouveau cas homozygote a été rapporté [81].

Cela peut s'expliquer par la rareté de ce mutant bêta, mais également par la possibilité de confusion de Hb O Arab avec Hb C plus fréquente dans notre région [80].

En effet, à l'électrophorèse à pH alcalin sur gel d'agarose ou acétate de cellulose, l'Hb O comigre avec l'Hb E et surtout l'Hb C qui est assez fréquente au Maroc [6] d'où la nécessité de réaliser une électrophorèse à pH acide, où l'Hb O Arab se détache en fine bande entre l'Hb A et l'Hb S, alors que l'Hb C a une migration plus cathodique que l'Hb S et l'Hb E comigre avec l'Hb A.

Le tableau clinique est variable selon le génotype hétérozygote, homozygote ou hétérozygote composite.

L'Hb O arab à l'état hétérozygote est asymptomatique.

La forme homozygote est responsable d'une anémie hémolytique modérée et bien tolérée.

L'association Hb O arab / Hb C est rare et quasi asymptomatique [11, 12]. Par contre, la Bêta thalassémie et la drépanocytose sont responsables d'un tableau clinique plus sévère. En effet, l'association Hb O arab / Bêta thalassémie entraîne un tableau de thalassémie intermédiaire. La splénomégalie persistante, la microcytose et la présence de cellules cibles évoque fortement une association avec une Bêta thalassémie.

L'association S/O Arab est responsable d'un syndrome drépanocytaire majeur identique à la drépanocytose homozygote [13- 15], tel le cas de notre patient. En effet, l'Hb O Arabe stabilise la polymérisation intracellulaire de l'HbS et conduit à une falciformation irréversible des globules rouges [29], s'exprimant ainsi par un tableau clinique plus sévère.

La confirmation du diagnostic repose sur l'utilisation de techniques plus performantes de séparation des différentes fractions de l'Hb, avec quantification et phénotypage.

Le diagnostic de certitude chez notre patient a été posé par l'étude moléculaire des gènes de globine qui a mis en évidence une mutation [Beta121(GH4) Glu>Lys] au niveau du gène codant pour l'acide aminé 121 de la chaîne bêta où un glutamate a été remplacé par une lysine.

Cette mutation porte sur un site externe de la molécule entre l'hélice G et H (GH4). Elle a été décrite par Baglioni et Lehmann en 1962 [30].

Une autre Hb O dénommée Hb O Indonesia, décrite par Lie-Injouhang-Eng en 1958 en Indonésie, est un variant de la chaîne alpha caractérisé par le remplacement de l'acide glutamique par la valine en position 116 (Lys alpha116 (GH4)) [9]. Ces deux mutations ne modifient ni la stabilité, ni les propriétés fonctionnelles du tétramère. Aussi, à l'état hétérozygote l'Hb O Arab se comporte comme une HbA [14].

D'autres Hb anormales sont caractérisées par une mutation intéressant le même acide aminé en position 121. Tel est le cas de l'Hb D Punjab (alpha 2 Béta 2 121 Glu ▶ Gln) [5].

Cette substitution en position 121 semble jouer un rôle important dans les liaisons moléculaires avec l'Hb S. En effet, la perte du résidu glutamique, en position 121, polarisé négativement, favorise la gélification de l'Hb S en tampon phosphate, en diminuant la concentration minimale de l'Hb nécessaire à la formation d'un gel. Par ailleurs, le même résidu glutamique substitué en position 6 par la lysine (au cours de l'Hb C) entraîne une gélification de l'Hb S mais à degré moindre. Ceci pourrait expliquer la sévérité des tableaux cliniques des associations Hb O arab / Hb S et de l'Hb D Punjab / Hb S comparativement à celle des Hb C / Hb S [14].

L'origine de cette mutation a été longtemps controversée. Vella et al. Considèrent l'Hb O Arab comme un marqueur anthropologique des populations non arabes de l'Egypte présémétique, c'est-à-dire des populations d'origine africaines [82]. Ce mutant aurait été apporté dans différents pays lors des migrations de populations à l'époque de l'Empire Ottoman.

**Tableau V : étude comparative des syndromes drépanocytaires majeurs [14] (CMG : concentration minimum de gélification de l'Hb S en tampon phosphate)**

Phénot.	Sévérité	Fréq.	Hb (g/dl)	Frottis	% Hb F	Clinique	CMG g/dl 0.05/KPO
SO	+++	+	7-10	Faux + cibles+	<10	Asplénie Nécrose > 15 ans OMA +	24
SS	+++	+++	7-9	Faux+ cibles+	<10	Asplénie Nécrose > 15 ans OMA +	18.3
SC	++	++	10-12	Faux + cibles+	<5	Rate+ Nécrose > 15 ans	26.6

L'association Hb O arab / Hb S se manifeste par un tableau clinique et hématologique proche de celui de la drépanocytose homozygote et de l'association Hb S / Hb D Punjab. Le début, généralement précoce, dès la petite enfance, est marqué par la triade classique de l'hémolyse chronique : anémie, ictère et splénomégalie. L'anémie est généralement modérée en dehors des crises d'hémolyse (Hb = 7 - 10 g/dl). L'évolution est souvent émaillée de complications de type drépanocytaire. Les complications ostéoarticulaires sont les plus fréquentes à type de crises vaso-occlusives, d'arthrites séptiques et

d'ostéoporose. Les pneumonies, les ulcères de jambes et les lithiases vésiculaires sont aussi rapportées [14]

Dans une cohorte de 13 patients afro-américains avec Hb S / O Arab, l'âge moyen des patients était de 15 ans, tous les patients présentaient anémie hémolytique compensée avec une concentration moyenne d'Hb de 8,7 g / dL qui est supérieure à celle observée au cours de l'homozygotie Hb SS [15], à l'inverse de notre malade qui a présenté des crises hémolytiques sévères ayant nécessité des transfusions à répétition. Chacun des patients ont eu des événements cliniques drépanocytaires majeurs ; accidents vasculaires cérébraux, crises vaso-occlusives, septicémie calculs biliaires, néphropathie. L'évolution était marquée par la survenue de quatre décès dans l'enfance, septicémie à pneumocoque (5 ans), méningite (10 ans), syndrome thoracique aigu (14 ans) et défaillance multiviscérale à l'âge de 35 ans.

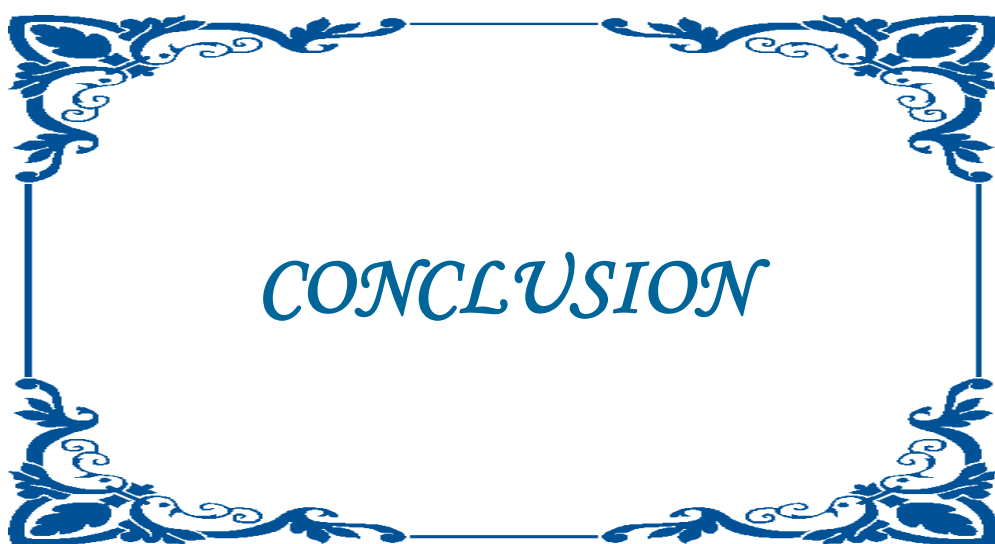
Dans une série tunisienne de 3 patients [14], le tableau clinique et hématologique était aussi sévère que la drépanocytose homozygote, avec la survenue de complications grave ; ostéonécrose de la tête fémorale chez deux patient (8 et 15 ans), ostéoporose importante chez les trois patients, témoignant du degré de sévérité de l'association Hb S / Hb O arab.

Le recul actuel dans notre observation est de 5 ans, le patient est transfusé mensuellement et sous chélation du Fer, présente une splénomégalie importante. Cliniquement il se comporte comme un syndrome drépanocytaire majeur. L'attitude actuelle est de transfuser au minimum, c'est-à-dire dans les cas d'hémoglobine inférieur à 6-7 g/dl ; et éventuellement proposer une splénectomie.

L'enquête familiale dans notre observation, n'a pas révélé de consanguinité chez les parents. En revanche elle a objectivé la présence d'une Hb S hétérozygote chez la mère, Hb O arabe hétérozygote chez le père et chez la sœur. Les deux descendants de cette famille sont porteurs d'une hémoglobinopathie : l'un présente Hb O arab/Hb S, l'autre Hb O arab hétérozygote.

Ceci indique l'intérêt du conseil génétique qui a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple et de proposer à celui-ci les différentes solutions de prévention.

La transmission des principales hémoglobinopathies se fait selon un mode autosomique récessif. Le but du dépistage est d'identifier les couples dont les deux membres sont porteurs et qui présentent un risque de donner naissance à un enfant malade, afin de proposer un conseil génétique qui précisera les risques en fonction de l'anomalie dépistée.



Les hémoglobinopathies sont relativement fréquentes au Maroc à cause sa situation géographique, des origines ethniques et la fréquence élevée des mariages consanguins.

L'Hb O Arab est un mutant rare de l'Hb dont la distribution géographique est mal précisée. A l'état hétérozygote, elle est asymptomatique. Homozygote, elle est assez bien tolérée, mais la forme hétérozygote composite Hb S/ Hb O Arabe est très sévère, quoique très rare.

La présente étude souligne la difficulté de son diagnostic, qui fait appel à l'exploration phénotypique et l'analyse génotypique, ainsi que l'importance de la détection des couples à risque pour le conseil.

Une évaluation à l'échelle nationale de la prévalence de cette pathologie est indispensable pour une meilleure prise en charge des malades et une cartographie précise des hémoglobinopathies au Maroc.



## **RESUME**

**Titre** : Syndrome drépanocytaire S / O Arab : à propos d'un cas avec revue de la littérature

**Auteur** : Youssef Lamzaf

**Mots clés** : enfant, O Arab, hémoglobinopathies, syndrome drépanocytaire

Les hémoglobinopathies sont définies par la présence d'anomalies qualitatives générant des hémoglobines anormales ou variants de l'hémoglobine et/ou quantitatives à l'origine d'alpha ou bêta-thalassémie.

L'hémoglobinose O Arab est une anomalie génétique due à la synthèse d'une hémoglobine anormale qui remplace l'hémoglobine A normale. A l'état hétérozygote, elle est asymptomatique. La forme homozygote est assez bien tolérée mais les formes hétérozygotes composites sont plus sévères, particulièrement l'association S/O Arab.

L'objectif de notre travail, est de mettre le point, à travers l'étude d'un cas atteint d'une double hétérozygotie Hb S/Hb O arab, sur les caractéristiques cliniques et biologiques de ce mutant rarement rapporté dans la littérature, la démarche diagnostique requise pour son exploration ainsi que l'intérêt du conseil génétique comme moyen de prévention.

Le tableau clinique et hématologique est celui d'une drépanocytose homozygote. Le diagnostic a été suggéré par l'utilisation d'une technique d'électrophorèse à pH alcalin et confirmé par l'électrophorèse à pH acide, l'électrophorèse capillaire et la chromatographie liquide haute performance. Le diagnostic de certitude a été apporté par l'étude moléculaire des gènes de la globine.

Les résultats concordent avec les données de la littérature.

Le présent travail confirme, la rareté de ce type d'hémoglobinopathie et souligne l'intérêt indéniable du conseil génétique et d'une évaluation à l'échelle nationale.

## **ABSTRACT**

**Title:** Sickle cell syndrome S/O Arab: about one case with review of the literature

**Author:** Youssef Lamzaf

**Keys words:** child, hemoglobinopathie, sickle cell syndrome, O Arab

Hemoglobinopathies are defined by the presence of qualitative abnormalities generating abnormal hemoglobins or hemoglobin variants and / or quantitative origin of alpha or beta-thalassemia

The Hb O Arab is a genetic defect due to the synthesis of an abnormal hemoglobin which replaces the normal hemoglobin A. Heterozygous form is asymptomatic. The homozygous form is fairly well tolerated but compound heterozygotes are more severe forms, especially the S / O Arab association.

The objective of this study, is to bring about the double heterozygosity S / O Arab, to introduce step diagnoses requested for its exploration and its monitoring, and especially to underline interest in this context of genetic counseling. This is a study of case of hemoglobinopathie S/O Arab.

The clinical and hematologic table is that of a homozygous sickle cell disease. The diagnosis was suggested by the use of an electrophoresis technique with alkaline pH and confirmed by pH acid electrophoresis, capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography. The diagnosis was made by molecular study of globin genes.

The results are consistent with literature data.

This work confirms the rarity of this type of hemoglobinopathies and stresses the undeniable value of genetic counseling and national evaluation.

## ملخص

العنوان: متلازمة فقر الدم المنجلي O/S عربي بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات

من طرف: يوسف لمزف

الكلمات الأساسية: طفل-0 عربي-متلازمة فقر الدم المنجلي-الإضطرابات اليمورية

يتم تعريف الاضطرابات اليمورية بوجود تشوهات نوعية أو/و كمية تنتج عنها متغيرات اليمور الشاذة

الهيموغلوبين O العربي هو خلل جيني يسبب إنتاج هيموغلوبين شاذ يحل محل الهيموغلوبين طبيعي A

الشكل المتخالف A/O غير ظاهر، لشكل O/O المتماثل جيد التحمل ولكن الشكل O/S هو الاكثر خطورة العمل الحالي، دراسة عرضية لحالة طفل مع تباير مزدوج O/S العربي

الاعراض السريرية والدموية مشابهة لمرض فقر الدم المنجلي S/S

اعتمد للتشخيص على أدوات تحليلية تجمع بين تقنيات الإلكتروفوريز، لكروماتوغرافي والبيولوجيا الجزيئية لجينات الغلوبين

النتائج تتفق مع المعطيات الأدبية

هذا العمل يؤكد ندرة هذا النوع من الاضطرابات اليمورية ويبرز الأهمية البالغة للاستشارة الوراثية وتقييمه على المستوى الوطني



*BIBLIOGRAPHIE*

- [1] Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2005; 2: 220–239.
- [2] Drépanocytose et autres hémoglobinopathies.OMS 2011; Aide mémoire N° 308.
- [3] Ghani R, Manji M.A, Nikhat A. Hemoglobinopathies among five major ethnic groups in Karachi, Pakistan. Department of Biochemistry, University of Karachi, Karachi; Pathology Laboratories 2002; 33(4): 855-861.
- [4] <http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/menu.html>
- [5] Gulbis B, Cotton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. EMC-Hématologie 2004: 106–114.
- [6] Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 1997 ; 337 : 762-9.
- [7] Pembrey ME, Wood WG, Weatherall DJ, Perrine RP. Fetal hemoglobin production and the sickle gene in the oases of Eastern Saudi Arabia. Br J Haematol 1978 ; 49 : 415-29.
- [8] Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995 ; 332: 1317-22.
- [9] Luan Eng LI, Sadono. Haemoglobin O(Buginese X) in Sulawesi. Br Med J 1958;1:1461—2.

- [10] Ramont B, Fisher S, Remez D, Schneerson R, Kahane D, Ager JA, et al. Haemoglobin O in an Arab family. *Br Med J* 1960; 2:1262—4.
- [11] Milner PF, Miller C, Grey R, Seakins M, DeJong WW, Went LN. Hemoglobin O Arab in four Negro families and its interaction with hemoglobin S and hemoglobin C. *N Engl J Med* 1970;283:1417.
- [12] Maeda K, Kini RK, Saeed SM, Rucknagel DL. Hemoglobin SO Arab and hemoglobin CO Arab diseases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5:127.
- [13] Rachmilewitz EA, Tamari H, Liff F, Ueda Y, Nagel RL. The interaction of hemoglobin O Arab with Hb S and b+ thalassemia among Israeli Arabs. *Hum Genet* 1985;70:119.
- [14] Hafsia R, Meddabb B, Ayari M, Hafsia A, Boussen M. Association hémoglobine O Arab/hémoglobine S : à propos de 3 cas. *Tunis Med* 1991;69(3):171—5.
- [15] Sherri A. Zimmerman, Erin E. O’Branski, Wendell F. Rosse, and Russell E. Ware. Hemoglobin S/OARAB: Thirteen New Cases and Review of the Literature . *American Journal of Hematology* 60:279–284 (1999)
- [16] Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. *EMC Hématologie* 2005; 2(3) :145-157.
- [17] Edward J. Benz. Jr. Hémoglobine et hémoglobinopathie. *CECIL traité de Médecine Interne*. 136, 868-873.

- [18] Stephen H.Embury. Drépanocytose et hémoglobinopathie associée. CECIL Traité de Médecine Interne. 137, 882- 892
- [19] Siguret V, Andreux J-P. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype .Annales de Biologie Clinique 1997 ; 55(2):103-12.
- [20] Guemira F, Hajji F, Sellami M. Un cas d'hémoglobine D Punjab en Tunisie. Caractérisation et étude structurale. Archives de l'Institut Pasteur de Tunis 1987 ; 64(3) :341-349.
- [21] Girot R. La bêta-thalassémie. Encyclopédie Orphanet 2003;1 11.
- [22] MARKUS SCHMUGGEA, OLIVER SPEERA, AYSE HULYA OZASAHINB, GABRIELLE MARTINE La drépanocytose en Suisse : Physiopathologie, clinique 2008,8 (33) : 582- 586.
- [23] FRENETTES PS, ATWEH G F. Sickle cell disease: old discoveries, new conceptsand future promise. J Clin Invest 2007, 117 : 850-8.
- [24] JULES-VALENTIN KPALE- PALYME La maladie drépanocytaire chez l'enfant : Epidémiologie présentations cliniques et perspectives thérapeutiques. Thèse 1995
- [25] CARLO BRUGNARA, LUCIA DE FRANCESCHI Essais cliniques de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques de la drépanocytose Hématologie, vol. 12, n°4, Juillet- aout 2006

- [26] CARTON JP, ELION J. Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease :effect of hydroxyurea. *Transfus Clin Biol* 2008,15 : 39 -50
- [27] LAPOUMEROU LIE C, BENKERROU M, ODIEVRE MH, DUCROCQ R, BRUN M, ELION J. Decreased plasma endothelin -1 levels in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Haematologica* 2005, 90 :401-3
- [28] COSBY K, PARTOVI KS, CRAWFORD JH, PATEL RP, REITER CD, LARTYR S, ET AL. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003 ; 9: 1498-505
- [29] Schwab JG, Abelson HT, Fairhirst RM, Casella JF. Homozygous hemoglobin C. *N Engl J Med* 2004;351:1577.
- [30] Baglioni C, Lehmann H. Chemical heterogeneity of haemoglobin O. *Nature* 1962;196:229—32.
- [31] D.Bachir.La drepanocytose. *Revue Francaise des Laboratoires*. juin/juillet 2000, N° 324
- [32] PLATT O, THORINGTON B, BRAMBILLA D et al. Pain in sickle-cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 11-6.
- [33] SIDDIQUI A, AHMED S. Pulmonary manifestations of sickle-cell disease. *Postgrad Med J* 2003 ; 79 : 384-90.

- [34] VICHINSKY E, NEUMAYR L, EARLS A et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle-cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1855-65.
- [35] EMRE U, MILLER S, GUTIERZE M et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle-cell disease. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 901-4.
- [36] OHENE-FREMPONG K, WEINER S, SLEEPER L et al. Cerebrovascular accidents in sickle-cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-94.
- [37] ADEYOJU A, OLUJOHUNGBE A, MORRIS J et al. Priapism in sickle- cell disease: incidence, risk factors and complications. An international multicentre study. *BJU Int* 2002 ; 90 : 898-902.
- [38] MANTADAKIS E, EWALT D, CAVENDER J et al. Out-patient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle- cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000 ; 95 : 78-82.
- [39] GDABOE A, ATAKOUMA Y, KUSIAKU K et al. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 52-3.
- [40] EDMOND A, COLLIS R, DARVILL D et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle-cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 201-6.
- [41] RAO S, GOODEN S. Splenic sequestration in sickle-cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985 ; 7 : 298-301.

- [42] ALMEIDA A, ROBERTS I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 2005 ; 129 : 482-90.
- [43] Robert Girot, Pierre Bégué, Frédéric Galacteros. La drépanocytose ; Edition 2003; P13- 17
- [44] Pierre Bégué. La maladie drépanocytaire. Edition 1984
- [45] Henri Wajcman. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose Revue du praticien 2004 ; 54 :1543-7
- [46] Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J. The isoelectric focusing of human hemoglobins and it's applications to screenig to the Characterization of seventy variants, and to study of modified fractions of normal Hemoglobins. Blood 1978; 51:971-82
- [47] Labie D. Analyse génotypique au cours des hémoglobinopathies. Revue française des laboratoires, avril/mai 1995, n 275
- [48] Serrie A, Langlade A. Les analgésiques périphériques: utilisations en pratique quotidienne. In: Serrie A, Thurel C, eds, La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitements. Paris : Arnette ,1994 :65-80
- [49] D. Bachir,M. Bonnet Gajdos ,F. Galacteros. La transfusion dans la drépanocytose. La presse médicale 1990, volume 19 (35) : 1627-1631  
Bibliographie-webographie 92

- [50] Ohene- Frempong K, Indications for red cells transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38: 5-13
- [51] A. Habibi, B. Godeau, F. Galacteros. Drépanocytose et réanimation Elsevier Masson. *Réanimation* 16 (2007) 310–317
- [52] Robert Girot, Pierre Begué, Frédéric Galacteros. La drépanocytose ; l'infection chez l'adulte .Edition 2003 ; P 121
- [53] P. Begue, Castello-Herbreteau. La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent, prise en charge en 2001. *Bull Soc Pathol exot* 2001, volume 94 (2) :85-89
- [54] A.D G badoe, N.Kambatibe, B. Bakonde, J. K. Assimadi, K. Kessie Attitude thérapeutiques chez le drepanocytaire en phase critique et intercritique au Togo . *Medecine d'Afrique noire* 1998, volume 45 (3) :154-160
- [55] Diagne I , N.D.R Diagne –Gueye , H.Signate –Sy ,B. Camara Ph. Lopes –Shall , A. Diack-Mbaye et al. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de L'hôpital d'enfants Albert Robert de Dakar. *Médecine tropical* 2003 ; 63 : 53-520 Bibliographie-webographie 93
- [56] Streinberg MH , Barton F , Castro O ,Ramirez G, Bellvue R , Terrin M, Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle Cell Anemia. Hydroxyurea is associated with reduced mortality in adult with sickle cell anemia .*Blood* 2000; 96: 485

- [57] Cokies VP, Smith RD, Belestin-Cokies BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT et al Hydroxyurea induces fetal haemoglobin by the nitric oxide dependant activation of the soluble activation of the guanylate cyclase. *J Clin Invest* 2003, volume 111(2):231-239
- [58] Bernaudin F. Résultats et indications actuelles de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose. *Pathol Biol* 1999 ; 47 : 59-64
- [59] Pawliuk R et al Correction of SCD in transgenic mouse models by gene therapy. *Science* 2001 ; 294 : 2368-71
- [60] Peter, B; Stathopoulos. Taking the good out of the bad: lentiviral-based gene therapy of the hemoglobinopathies. *Biotechnology Advances* 2003,21. 513 – 526.
- [61] Georges JB, De Ceulaer K. Actualités des manifestations rhumatologiques des hémoglobinopathies. *Revue de Rhumatologie et Maladies Ostéoarticulaires* 2003; 70:157-61
- [62] Saborio P, Scheinman JI. Sick cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 187-192
- [63] David HG, Bridgman SA, Davies SC, Hine AL, Emery RJ. The shoulder in sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:538-45.
- [64] Hernigou P, Allain J, Bachir D, Galacteros F. Abnormalities of the adult shoulder due to sickle cell osteonecroses during childhood. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:27-32.

- [65] Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P, Kuentz M, Vernant JP. Bone marrow transplantation in sickle cell disease; effect on osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* ; 79-A, 1726-30
- [66] Ph. Collet. Manifestations ostéoarticulaires des anémies. *Encyclopédie médicochirurgicale*.14-027-A-10 Bibliographie-webographie 87
- [67] Sklar AH, Campbell H, Caruana RJ, Lightfoot BO, Gaier JG, Milner P. A population study of renal function in sickle cell anemia *Int J Artif Organs* 1990 ; 13 : 231-236
- [68] Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. In : Greenberg A ed. *Textbook on kidney diseases*. San Diego : Academic Press, 1998 : 309-313
- [69] Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000 ; 63 : 205-211
- [70] Dawkins FW, Kim KS, Squires RS, Chisholm R, Kark JÁ, Perlin E. Cancer incidence rate and mortality rate in sickle cell disease patients at Howard University hospital:1986-1995. *Am J Hematol* 1997; 55 : 18-192 Bibliographie-webographie 89
- [71] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease .Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-44

- [72] Vichinsky E, Neumayr L, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D et al. For the National Acute chest Syndrome Study Groupe. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65
- [73] Vichinsky EP, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A et al. Pulmonary fat embolism: A distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994; 83 : 3107-3112  
Bibliographie-webographie 90
- [74] Melman A, Serels S . Priapism. *Int J Impot Res* 2000; S 133-9
- [75] Condon PL , Serjeant GR. Ocular finding in homozygous sickle cell anemia in Jamaica .*Am J Ophtalmologie* 1972; 73: 533-43
- [76] Balkaran B ,cha G , Morris JS Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1992; 120: 350- 6
- [77] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-294
- [78] Hafsia R, Gouider E, Benmoussa S, Bensaleh N, ElborjiW, Hafsia A. L'hémoglobine O Arab : étude à propos de 20 cas. *Tunis Med* 2007;8:637—40.

- [79] Morlé F, Morlé L, Baklouti F, Dorléac E, Baudonnet C, Delaunay J, et al. The Hb F composition in a Moroccan family with beta zero-thalassaemia and Hb O-Arab. *Scand J Haematol* 1984;33:281—7.
- [80] Benkirane Agoumi N, Sebar A. Les hémoglobinopathies au Maroc. *Arch Pediatr* 2003;10:648—57.
- [81] S. Elmachtani Idrissi a, N. El Omrib, R. El Jaoudic, A. Damia, S. Bouhsaina, Z. Ouzzifa, Y. Sekkachb, F. Mekouarb, D. Ghafirb, S. Tellal a, L. Chabraouid. Hémoglobinopathie O Arab homozygote dans une famille marocaine. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2012) 27, 268—271
- [82] Vella F, Beale D, Lehmann H. Hemoglobine O Arab in Sudanese. *Nature* 1966;209:308—9.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 184

سنة : 2016

## متلازمة فقر الدم المنجلي O/S عربي

بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد: يوسف لمزف

المزاد في: 29 أكتوبر 1991 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: طفل - الاضطرابات اليمورية - O عربي - متلازمة فقر الدم المنجلي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: محمد الخطاب

أستاذ في طب الأطفال

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي