



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة الشاذلي بن جديد - الطارف
UNIVERSITÉ CHADLI BENDJEDID D'EL-TARF



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de BIOLOGIE

Rapport de stage présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de Licence

Spécialité : Toxicologie

THEME

Contribution à l'étude des cas de syndrome
drépanocytaire majeur au niveau de la région d'El-Tarf

Par :

GHERBI Nourhane et GHERBI Amal

Sous la Direction de : Mounia AMOURA

MCB ; Univ. C. Bendjedid-El Tarf

Devant le jury

Président(e) : A. ROUBI

MCB ; Univ. C. Bendjedid-El Tarf

Examineur (ice) : A. BOUKACHABIA

MCB ; Univ. C. Bendjedid-El Tarf

Soutenu le : 06 Juin 2017

Année Universitaire : 2016- 2017

Remerciement

Tout d'abord nous remercions le dieu notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous adressons le grand remercie à notre Promotrice Dr. AMOURA M. toutes nous reconnaissances et notre haute considération pour les orientations, suggestions et conseils qu'elle nous a apportée avec beaucoup de patience et pédagogie.

Nous tenons également à remercie Mesdames les membres de jury pour l'honneur qu'elles nous ont fais en acceptant de diriger à notre soutenance, tout particulièrement :

Dr. ROUIBI A. enseignante-chercheur à l'Université Chadli BENDJEDID, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude Dr. BOUKACHABIA A. pour ses encouragements son enseignement de qualité et pour avoir bien voulu accepter d'examiner et de juger ce travail.

Nous remercions vivement l'ensemble des employés de l'Hôpital d'El Traf ; plus particulièrement les personnels du service d'hématologie pour ses aides très fructueuses. Leurs orientations et leurs enseignements de valeur nous ont beaucoup aidés à mener cette étude.

Sans oublié, ceux qui nous ont beaucoup appris au cours de ce stage, pour leurs gentillesse et surtout pour les moments inoubliables.

Dédicace

Je dédie ce mémoire,

*Avant tout à mes chères parents « **Kamel et Hakima** » qui ont été pour moi un soutien tout le long de mes études. « Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation, je vous aime beaucoup ».*

*A mon frère **Yacine**, mes chères sœurs **Zineb, Nesrine et Amel**.*

A toute ma famille.

A mes copines d'étude.

A toutes les étudiantes de la promotion « TOXICOLOGIE 2016/2017 ».

Je vous aime et je ne vous oublierai jamais

Nourhane

Dédicace

Je dédie ce travail,

*A mes parents « **Kamel** et **Hakima** » ; Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Je vous dédie ce Mémoire en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheurs.*

*A mon frère et mes sœurs « **Yacine**, **Zineb**, **Nesrine** et **Nourhane** » ils sont toujours à coté de moi.*

*Pour tout mes **oncles** et mes **tantes**.*

*Pour mes **cousines** et mes **cousins**.*

*Enfin a toute la famille **Gherbi** et **Aloui** et à tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé à la réalisation de cette étude une reconnaissance et un hommage très considérable.*

Amel

I. INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques de transmission mendélienne, induites par la synthèse d'hémoglobine anormale. Il en existe deux groupes : *les hémoglobinopathies structurales* où l'anomalie hémoglobinique est due à l'apparition d'une hémoglobine anormale : par exemple la drépanocytose (TSHILOLO et *al.*, 2008) et *les hémoglobinopathies quantitatives* où l'anomalie hémoglobinique est due à l'inhibition de certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine : par exemple les thalassémies (TSHILOLO et *al.*, 2008).

Il y a plus de cent ans (1901), qu'un médecin de Chicago (USA), Herrick, a décrit l'hématie en forme de faucille qui a donné son nom à la drépanocytose (DRYFUS et *al.*, 1992). C'est la maladie drépanocytaire, qui regroupe la drépanocytose homozygote SS, la double hétérozygotie SC et la β thalasso-drépanocytose. Elle occasionne 3 grands types de manifestations : crises vaso-occlusives, hémolyse chronique avec anémie, et susceptibilité accrue aux infections (AYEROUÉ et *al.*, 2009).

Dans le monde cette affection est fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie Saoudite et de pays méditerranéens (ELION & CROQR, 1990). Chaque année, environ 500 000 enfants naissent dans le monde, dont 200 000 en Afrique où la moitié des enfants meurent avant l'âge de 5 ans (AYEROUÉ et *al.*, 2009).

Les syndromes drépanocytaires majeurs constituent l'hémoglobinopathie présentent un problème majeur de santé publique en Afrique noire où la prévalence du trait drépanocytaire est très élevée : 15 à 30 % en Afrique centrale et de l'ouest (SIMPORE et *al.*, 2002).

Le présent travail s'intéresse à étudier les prévalences des cas drépanocytaire majeurs au niveau de la région d'El Tarf au cours des années 2015/2017.

SOMMAIRE

Liste des Figures	i
Liste des Tableaux.....	ii
Résumés.....	iii
Abstract	iii
ملخص	iii

I.INTRODUCTION.....	1
----------------------------	----------

CHAPITRE I. SYNTHÈSES BIBLIOGRAPHIQUES

I.DEFINITION	2
II.LES DIFFÉRENTS SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS	2
III.RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	3
3.1. Notions sur l'hémoglobine	3
3.1.1. Les hémoglobines humaines normales	3
IV. GÉNÉTIQUES	4
4.1. Le mode de transmission	4
4.2. Base moléculaire de l'anomalie	4
V. PHYSIOPATHOLOGIE	5
5.1. Au niveau moléculaire	5
5.2. Au niveau cellulaire	5
5.3. Au niveau vasculaire	5
VI.CLINIQUE	6
6.1. Histoire Naturelle	6
6.2. Manifestation cliniques	6
6.2.1. Tableau clinique	6
6.2.2. Circonstances de la découverte	6
6.2.3. Examen clinique	7
VII. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	8
7.1. BIOLOGIE	8
7.1.1. Hémogramme	8
7.1.2.Frottis sanguin	8
7.1.3.Test de falciformation et de solubilité	8
7.1.4. Electrophorèse de l'HB	8
7.1.5. Étude de la résistance osmotique des hématies drépanocytaires	9
7.1.6. Durée de vie des globules rouges drépanocytaires	9
7.1.7. Ponction de moelle	9
7.1.8. Enquête familiale	9
7.2. BIOCHIMIE	9

7.3. RADIOLOGIE	9
7.4. DIAGNOSTIC PRENATAL	10
VIII. COMPLICATIONS	10
8.1. Cardiaques	10
8.2. Pulmonaires	10
8.3. Rénales	11
8.4. Hépatiques et des voies biliaires	11
8.5. Spléniques	11
8.6. Ophtalmiques	11
8.7. Du système nerveux central	12
8.8. Osteo-articulaires	12
8.9. Ulcère de la jambe	12
IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	12
9.1. Traitement symptomatique	13
9.1.1. Mesures générales	13
9.1.2. Traitement de la crise algique non compliquée	15
9.1.3. Traitement des complications	16
9.1.4. Modalités et indication des transfusions sanguines	18
9.2. Traitement de fond	20
9.2.1. L'hydréa	20
9.2.2. La greffe de moelle osseuse allogénique	20
9.2.3. Thérapie génique	20
9.2.4. Traitement préventif	20

CHAPITRE II. MATERIELS & METHODES

I. Présentation du lieu de travail	21
II. Diagnostic biologique de la drépanocytose	21
2.1. FNS (Formule numérique sanguine)	21
2.2. Le test de EMMEL ou Test De Falciformation	22
2.3. L'électrophorèse de l'hémoglobine	23
III. Etude clinique	27

CHAPITRE III. RESULTATS & DISCUSSION

1. Etude clinique	28
1.1. Les différents cas drépanocytaires majeurs	28
1.2. Etude démographique	29
1.2.1. Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe	29
1.2.2. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge	30
1.2.3. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'origine	32
2. Etude physiopathologique	32
2.1. Répartition des cas des drépanocytoses selon le type des Complications chroniques	32

CHAPITRE IV. DISCUSSION GENERALE

IV. DISCUSSION GENERALE	34
-------------------------------	----

CHPITRE V. CONCLUSION

V. CONCLUSION	36
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	37

Liste des tableaux

No	Titre	Page
1	Normes de la numération des globules rouges et d'hémoglobine.	22
2	Les différents cas d'hémoglobine.	24
3	Répartition des différents cas drépanocytoses au cours des années (2015/2017) au niveau de service d'hématologie de la wilaya d'El Traf.	28
4	Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe, au cours des années (2015/2017) au niveau de service d'hématologie de la wilaya d'El Traf.	30
5	Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.	31

Liste des figures

No	Titre	Page
1	Comparaison de l'hémoglobine A et S.	2
2	Hémoglobine normale chez l'adulte.	3
3	Répartition générale des cas des drépanocytoses de service hématologie dans la wilaya d'El Traf au cours des trois années (2015/2017).	29
4	Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.	30
5	Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.	31
6	Répartition des cas des drépanocytoses selon l'origine, durant les 03 années (2015/2017) au sein du service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.	32
7	Répartition des cas des drépanocytoses selon le type des Complications chroniques durant les années (2015/2017).	33

RÉSUMÉ

Ce travail présente une étude préliminaire de la drépanocytose majeure au niveau de la région d'El-Tarf. Au service d'Hématologie de l'EPH d'El-Tarf, nous avons étudié une totalité de 243 cas ayant été identifiés et examinés durant les trois années 2015, 2016 et 2017, sur les quels des analyses cliniques (épidémiologiques), géographiques et physiopathologiques ont été effectuées.

Les résultats obtenus montrent une dominance de la drépanocytose homozygote (S/S) par rapport aux autres formes drépanocytaires majeures (S/ β -thalassémie et hémoglobinopathie S/C). Le taux élevé de la drépanocytose homozygote (50,61 %) a été enregistré chez les femmes comparativement aux hommes. La tranche d'âge la plus touchée par les différentes formes drépanocytaires majeures est située entre 20 et 40 ans. Le secteur sanitaire d'El-Tarf indique une prévalence très élevée de la drépanocytose (59 %) par rapport aux secteurs d'El Kala, Bouhadjar et Drean. Par ailleurs, l'étude physiopathologique a confirmé que les complications hépatobiliaires sont les plus fréquentes des complications chroniques drépanocytaires enregistrées au sein de l'EPH d'El-Tarf, ce qui pourrait être expliqué par le taux hémolytique chez les patients examinés.

Mots clés: Syndrome drépanocytaire majeur, drépanocytose homozygote (S/S), complications hépatobiliaires, EPH d'El-Tarf.

ABSTRACT

This work presents a preliminary study of the major sickle cell anemia in the El-Tarf region. At the Hematology service of the EPH El-Tarf, we have studied a totality of 243 cases that were identified and examined during the three years 2015, 2016 and 2017, on which clinical (epidemiological), geographical and pathophysiological analyses were performed.

The results obtained show a dominance of homozygous sickle cell disease (S/S) compared to the other major sickle cell forms (S/ β -thalassemia and S/C hemoglobinopathy). The high rate of homozygous sickle cell anemia (50.61%) was recorded in women compared to men. The age range most affected by the different major sickle cell forms lies between 20 and 40 years. The health sector in El-Tarf indicates a very high prevalence of sickle cell anemia (59%) compared to the sectors of El Kala, Bouhadjar and Drea. Moreover, the pathophysiological study has confirmed that hepatobiliary complications are the most common sickle cell chronic complications registered in EPH El-Tarf, which may be explained by the hemolytic rate in the examined patients.

Key words: Major sickle cell syndrome, homozygous sickle cell disease (S/S), hepatobiliary complications, El-Tarf EPH.

المخلص

يعرض هذا العمل دراسة أولية على مستوى ولاية الطارف فيما يخص انتشار مرض فقر الدم المنجلي. و توزيعه وفقا للسن و الجنس. حيث أننا و بشكل عام حددنا 243 حالة تم فحصها خلال السنوات الثلاث 2015 و 2016 و 2017 بقسم أمراض الدم في مستشفى الطارف .

النتائج التي حصلنا عليها تبين هيمنة فقر الدم المنجلي المتماثل مقارنة مع أشكال أخرى من فقر الدم المنجلي وسجلت أعلى نسبة (50.61%) لدى النساء مقارنة بالرجال . الفئة العمرية الأكثر تضررا من حالات فقر الدم المنجلي مختلفة ما بين 20 إلى 40 عاما، قطاع الصحة الطارف لديه انتشار عالي (59%) مقارنة مع القطاعات الأخرى القالة، بوحجار و الذرعان. وأكدت الدراسة الفيزيولوجية المرضية أن المضاعفات الكبدية الصفراوية هي نوع المضاعفات المزمنة الأكثر شيوعا بالمقارنة مع غيرها من المضاعفات المسجلة في مستشفى الطارف .

الكلمات المفتاحية

متلازمة فقر الدم المنجلي، مرض فقر الدم المنجلي، المضاعفات الكبدية الصفراوية و مستشفى الطارف .

II. MATERIEL ET METHODES**I. Présentation de lieu de travail**

L'étude a été effectuée au niveau du service d'hématologie de la wilaya d'el Tarf. Elle s'est basée sur le diagnostic biologique et les complications chroniques survenues chez les patients drépanocytaires suivis de façon régulières durant 3 ans du 2015 au 2017 ; dont L'objectif est de limiter les différents cas des drépanocytoses fréquentes dans notre région et leur répartition selon l'âge, le sexe et l'origine.

Le service des maladies du sang est constitué de 3 salles :

- Une salle d'attente.
- Une salle de consultation (salle du médecin).
- Un laboratoire.

II. Diagnostic biologique de la drépanocytose

Les analyses biologiques qui sont nécessaires pour le diagnostic des cas drépanocytaires sont :

1. FNS (Formule numérique sanguine)

C'est un examen du sang qui permet de compter les cellules du sang et de mesurer leur proportion dans le plasma. Ces cellules sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Pour avoir un FNS on suit les étapes suivantes :

- Prélèvement le sang (tub à anticoagulant) EDTA.
- Introduction de l'échantillon au coultre pour calculer les différents éléments sanguins.
- Comparer les résultats avec les normes figurés dans le tableau qui suit.

Tableau 1. Normes de la numération des globules rouges et d'hémoglobine (HAMMERMAN et *al.*, 1996).

Age et sexe	Globules rouges	Hémoglobine
Nouveau né	5,8 millions /ml	18 à 20g/100ml
Enfant de 1an	4,5 millions /ml	11 g/100 ml
Homme de plus de 15 ans	5,2 millions /ml	16 g/100 ml
Femme de plus de 15 ans	4,8 millions /ml	14 g/100 ml
Femme enceinte (8 à 12 semaines)	4,3 millions /ml	11g/100 ml

2. Le test de EMMEL ou Test De Falciformation

L'examen du frottis sanguin peut être négatif, il est alors possible de déclencher au laboratoire la falciformation, soit en rajoutant du métabisulfite au sang du malade soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène.

On observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique en "faucille" (FRANÇOISE, 2000).

2.1. Matériel et réactif

- Lame et lamelle en verre.
- Boite de pétri.
- Pipette pasteur.
- Solution de métabisulfite de sodium à 2% préparée avant chaque utilisation
 - Métabisulfite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$) 0,50g.
 - Eau distillée 250ml.

2.2. Technique : on suit les étapes suivantes :

- déposer une petite goutte de sang capillaire (prélevé sur EDTA) au centre de la lame.
- ajouter une goutte de métabisulfite de sodium, d'un volume égal.
- mélanger soigneusement avec le coin d'une lamelle.
- couvrir avec lamelle en s'assurant qu'il ne se forme aucune bulle.

- placer la lame sur 2 bâtonnets dans une boîte de pétri, dont le fond est garni de papier filtre humide, pour éviter la dessiccation de la préparation.

- attendre 15 mn.

- examiner la lame au microscope :

* Si le résultat est négatif répéter la lecture après encore 15 mn, puis 1 heure et à 2 heures plus tard.

2.3. Résultats

1) Si le test est négatif, les hématies gardent leur forme ronde.

2) Si le test est positif, les hématies prennent progressivement une forme de faucille aux extrémités pointues souvent dentelée.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones de préparation car la Falciformation ne s'effectue pas de façon homogène.

Il ne faut pas confondre les hématies falciformes avec des hématies crénelées (échinocytes) qui n'ont pas les extrémités pointues.

3. L'électrophorèse de l'hémoglobine

Elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales.

Elle permet également de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes, ainsi que la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie) (FRANÇOISE, 2000).

Le sang veineux est prélevé sur anticoagulant, principalement EDTA qui permet d'effectuer sur le même tube la NFS.

Le sang est ensuite lavé en eau physiologique et les hématies sont lysées. Cet hémolysât permet l'étude de l'hémoglobine.

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet d'obtenir une séparation des différentes hémoglobines selon leur charge électrique et leur poids moléculaire.

Elle peut être pratiquée :

- sur acétate de cellulose en milieu alcalin, pH 8,6 = technique la plus utilisée.
- sur agarose en milieu acide, pH 6,2 qui permet de confirmer certaines hémoglobines anormales, en particulier en séparant les HbS, HbD, HbC et HbE.

Le diagnostic de drépanocytose est confirmé par la présence majoritaire d'hémoglobine S. Chez le sujet hétérozygote le taux de S est inférieur à 30%.

L'hémoglobine normale adulte est composée d'hémoglobine A en grande majorité avec un taux d'hémoglobine A₂ inférieur à 3,5%.

Le sujet drépanocytaire ne possède pas d'hémoglobine A, mais il existe un taux variable d'hémoglobine F (chez le sujet normal, l'hémoglobine F ou hémoglobine fœtale, est présente en grande quantité à la naissance et le taux diminue progressivement pour disparaître vers l'âge de un an).

Chez certains malades, lorsque deux mutations sont associées on parle de double hétérozygote (exemple SC) présenté dans le tableau suivant :

Tableau 2. Les différents cas d'hémoglobine.

	Normal Nouveau né	Normal Adulte	Hétérozygote	Drépanocytose homozygote	Double hétérozygote
Hémoglobine	A F >80% A ₂	A A ₂ < 3,50 %	A S =35 à 45% A ₂ < 3,50 %	S >90% F =2 à 20% A ₂ < 3,5%	S C

3.1. Technique de l'électrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose**Réactifs :****1/Tampon A (solution mère)**

Acide borique H ₃ BO ₄	15.50 g	1.12 M
Trishydroxyméthylaminométhane	54.50 g	0.227 M
EDTA (complexons III)	2.9 g	0.00385 M
H ₂ O distillée	2000 ml	
Ajouter ensuite KCN	1.36 g	
Conservation 15 jours à 4°C.		

2/Tampon B (solution mère)

Acide borique H ₃ BO ₄	19.28 g	0.155 M
Soude en pastilles	3.784 g	0.047 M
H ₂ O distillée	2000 ml	
Ajouter ensuite KCN	1.36 g	
Conservation 15 jours à 4°C		

3/Solution mère de tolidine

Tolidine	1 g
Alcool éthylique absolu	100 ml
Conservation 15 jours à 4°C	

4/Solution fille de tolidine

Solution mère de tolidine	5ml
Acide acétique glacial	1ml

5/Réactif décolorant

Alcool méthylique	800ml
Acide acétique	200ml
Eau permutée ou eau distillée	1000 ml

6/Amido Schwartz

Solution à 0.5 g p 100 dans le réactif décolorant n°2.

7/Solution de transparation

Méthanol	75 ml
Acide acétique	20 ml
Diacétone alcool	5 ml

3.2. Matériel

-cuve pour électrophorèse	-semi-micro-applicateur
-portoir	-bandes d'acétate de cellulose (17cm × 2,5cm)

3.3. Électrophorèse

Mettre dans la cuve 350 ml de tampon B dilué 5 fois. Mettre les bandes d'acétate de cellulose dans le tampon 5 fois, pendant 30 min. Sécher les bandes entre 2 couches de papier filtre, les numéroter. Les tendre sur le portoir, dans la cuve en mettant en contacte les bords supérieur et inférieur avec le tampon contenu dans chaque compartiment de la cuve. Faire 2 dépôts de 10 µl d'hémolysât par bande, à 3 cm du pôle négatif. Faire migrer 2 heures à 200 volts à 0,50 mA par bande à température du laboratoire (environ 20°C). Faire une bande pour chaque coloration (amido Schwarz) et tolidine.

3.4. Coloration

- Coloration à l'amido Schwartz :

Prolonger les bandes dans le colorant filtré extemporanément, pendant 5mn décolorer dans le réactif décolorant n° 5 jusqu'à ce que le fond soit blanc.

-Coloration à la tolidine :

Déposer la solution fille de tolidine (mélange N°4) sur les bandes.

Rejeter l'excès, rincer rapidement à l'eau distillée. Verser de la solution H₂O₂ à 110 volumes diluée 20 fois.

rincer rapidement et abondamment à l'eau robinet.

faire immédiatement un schéma de la bande +++.

Cette coloration est en effet instable.

3.5. Transparisation

Déshydrater par le méthanol pendant environ 2 mn, puis mettre la solution de transparence pendant environ 2mn. Placer les bandes sur un plaque de verre propre +++ et laisser sécher à température ordinaire pendant ou moins 2 heures. Une lecture des bandes peut ensuite être effectuée à l'aide d'un densitomètre.

III. Etude clinique

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant intéressé 243 patients souffrant de syndrome drépanocytaire majeur. Le suivi des patients est régulier, en consultation externe, chaque 03 mois, en dehors des complications aiguës:

- Bilan clinique et hématologique (FNS) chaque 03 mois.
- Bilan clinique, biologique et radiologique chaque an visant à déceler les complications chroniques.

La réparation des cas se fait selon l'âge et le sexe.

Une fiche d'enquête a été établie pour recueillir toutes les informations nécessaires des patients qui englobent :

- Le sexe.
- L'âge.
- La région.

I. DEFINITION

La drépanocytose est une maladie autosomique récessive due à une mutation unique, ponctuelle, du gène β situé sur le chromosome 11. Elle résulte de la mutation sur ce chromosome, du 6^{ème} codon de la chaîne β globine de l'hémoglobine entraînant la substitution d'un acide aminé par un autre, en l'occurrence d'un acide aminé glutamique par une valine. Cette mutation est responsable d'une anomalie de structure de l'hémoglobine (figure1) qui aboutit à la formation d'hémoglobine S (HbS), différente de l'hémoglobine normale (HbA) (GALACTEROS, 2000).

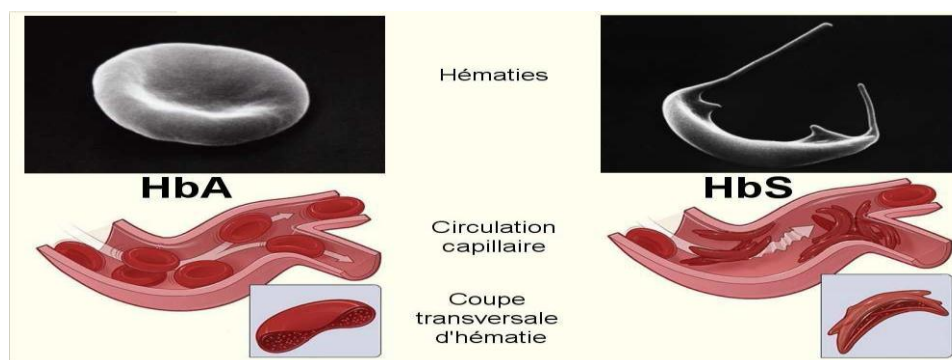


Figure 1. Comparaison de l'hémoglobine A et S (GALACTEROS, 2000).

II. LES DIFFÉRENTS SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS

L'état homozygote est la forme la plus fréquente de cette affection mais d'autres allèles des gènes β de l'Hb peuvent s'associer à l'HbS et induire un (SDM) : syndrome drépanocytaires majeurs. Les SDM comportent les formes suivantes :

- La drépanocytose homozygote S/S (forme la plus fréquente et la plus sévère).
- Les drépanocytoses hétérozygotes composites S/C, S/ β^0 thalassémie et S/ β^+ thalassémie.
- Plus rarement les drépanocytoses hétérozygotes composites SD Punjab, SO Arab, SA ntilles C, ou les hétérozygoties symptomatiques SA ntilles, etc.

En revanche, les sujets hétérozygotes dits AS sont asymptomatiques et ne présentent pas les complications de la maladie. Ils ne doivent pas être désignés comme drépanocytaires. Quelques très rare cas demandent une expertise biologique et clinique en centre de référence ou de compétence (ARNAL & GIROT, 2008).

III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

3.1. Notion sur l'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine complexe, pigment respiratoire du globule rouge auquel ce dernier doit sa coloration. Elle est constituée de 4 chaînes protéiques (chaînes de globines) associées à des groupements hème. Ces chaînes de globine sont identiques deux à deux et en fonction de leur association on distingue trois types d'hémoglobine humaine normale:

- l'hémoglobine A1 = $2\alpha + 2\beta$

- l'hémoglobine A2 = $2\alpha + 2\sigma$

- l'hémoglobine F = $2\alpha + 2\gamma$

Les gènes codant pour les chaînes α se situent sur le chromosome 16 et sont en double sur chaque chromosome alors que les gènes codant pour les chaînes non- α (β et γ) se situent sur le chromosome 11.

Toute modification qualitative ou quantitative sur l'une des chaînes α ou β donne lieu à des hémoglobines anormales (FATTORUSSO & RITTERO, 2001).

3.1.1. Les hémoglobines humaines normales

L'hémoglobine fœtale (HbF) est synthétisée dès la période embryonnaire. A la naissance elle représente 60-80 % de l'hémoglobine totale, puis elle diminue à partir du 5^{ème} mois et chez l'adulte il n'en subsiste qu'une faible proportion (jusqu'à 2%).

L'hémoglobine adulte normale ou hémoglobine A1 (HbA₁) représente 97% de l'hémoglobine totale chez l'adulte normal. Elle est synthétisée à la fin de la période fœtale et remplace progressivement l'HbF après la naissance. L'hémoglobine adulte normale mineure ou hémoglobine A₂ représente 1 à 3% de l'hémoglobine totale chez l'adulte (FATTORUSSO & RITTERO, 2001).

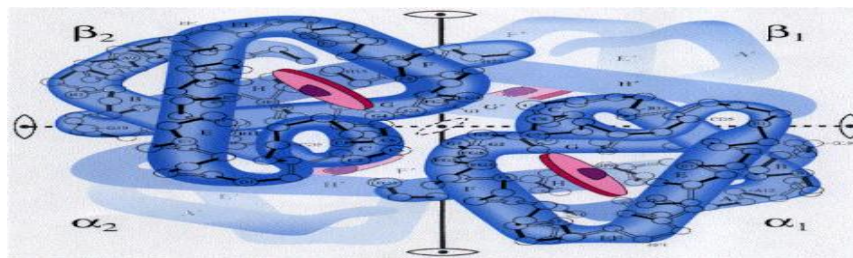


Figure 2. Hémoglobine normale chez l'adulte (FERRONE & ROTTER, 2004).

IV. GÉNÉTIQUES

Deux points essentiels doivent être bien connus : Le mode de transmission de l'anomalie et la base moléculaire de la maladie.

4.1. Le mode de transmission

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive.

Les taux de synthèse de chacune des hémoglobines sont contrôlés par une synthèse de gènes, les gènes α , β , γ sont situés sur les autosomes et suivent une ségrégation mendélienne.

Lorsque le gène anormal ou muté n'intéresse qu'un seul chromosome, la tare se manifeste sous forme hétérozygote : l'hématie renferme de l'HB anormale et au moins 50 % de l'HB-A, c'est le **trait drépanocytaire**. Lorsque le gène anormal agit en double dose, c'est –à-dire lorsque le couple d'allèle est muté du fait d'une anomalie identique (homozygote) ou d'anomalies différentes siégeant sur chaque allèle (double hétérozygote), l'hématie ne renferme que d'HB anormale, ces deux types d'anomalie représentent le **syndrome drépanocytaire majeur** (BERCHEL et *al.*, 1992).

4.2. Base moléculaire de l'anomalie

Anomalie moléculaire : la drépanocytose est due à une seule et une unique mutation appelée mutation β^s , substituant une thymine à une adénine au codon 6 du gène β de la globine (WAJCHANH et *al.*, 1992).

Ce changement modifie :

- La séquence normale CCT GAG GAG, en CCT GTG GAG et détruit le site de reconnaissance d'un certain nombre d'enzymes de restriction.
- La structure de l'HB qui devient une protéine mutée dans laquelle l'acide glutamique correspond au codon 6 muté, est remplacé par une valine au sein d'une chaîne β de la globine.

V. PHYSIOPATHOLOGIE

5.1. Au niveau moléculaire

Au niveau moléculaire, cette mutation aboutit à la formation de molécules d'hémoglobine S qui ont la caractéristique de se polymériser quand elles sont placées dans un milieu désoxygéné. La polymérisation a lieu *in vivo* dans certaines circonstances telles que l'hypoxie, l'acidose ou la fièvre. La formation de polymères d'HbS à l'intérieur des érythrocytes a de nombreuses conséquences (LIONNET et *al.*, 2009) :

- ❖ Réduction de la déformabilité globulaire.
- ❖ Augmentation de la rigidité des globules rouges favorisant leur accumulation dans la microcirculation.
- ❖ Augmentation de la viscosité sanguine.
- ❖ Rupture et fragmentation des érythrocytes.
- ❖ Augmentation de la déshydratation des globules rouges.

5.2. Au niveau cellulaire

Au niveau cellulaire, la polymérisation de l'hémoglobine S entraîne des altérations structurales de la membrane érythrocytaire conduisant à une déshydratation cellulaire, une moindre déformabilité des globules rouges, expliquant ainsi une diminution de leur durée de vie par hémolyse et la vaso-occlusion. D'autres facteurs entrent en jeu dans le processus vaso-occlusif et les phénomènes d'ischémie et de nécrose comme : l'hyperviscosité sanguine et les modifications de l'hémostase (LIONNET et *al.*, 2009).

5.3. Au niveau vasculaire

Au niveau vasculaire, la vaso-occlusion est surtout due à l'augmentation de l'adhésion endothéliale : ce serait le facteur essentiel du ralentissement de la vitesse sanguine dans la microcirculation laissant le temps à la désoxy-HbS de se polymériser.

Toutes ces modifications liées à la formation de l'hémoglobine S aboutissent à une anémie hémolytique, intra-vasculaire et intra-tissulaire, régénérative mais partiellement compensée en raison des capacités limitées de l'érythropoïèse (LIONNET et *al.*, 2009).

VI. CLINIQUE

6.1. Histoire Naturelle

Entre six mois et cinq ans : l'affection se révèle (en règle 6 – 8 mois) par une splénomégalie, une anémie, une dactylite ou une complication grave. Le profil de la maladie est très particulier, du fait de la grande fréquence des infections graves, parfois révélatrices de la maladie, et du risque vital de la séquestration splénique aigüe.

Entre 5 et 15 ans : les crises vaso-occlusives hyperalgiques répétées dominent, retentissant sur l'état affectif, les relations familiales et les progrès scolaires de l'enfant.

Entre 15 et 20 ans : les crises algiques se raréfient, les atteintes dégénératives se développent (DRYFUS et *al.*,1992).

6.2. Manifestation cliniques

6.2.1. Tableau clinique : La découverte de la maladie se fait à tout âge, le plus souvent avant l'âge de dix ans, entre six mois et dix-huit mois.

6.2.2. Circonstances de la découverte

➤ **Devant un tableau d'hémolyse chronique**

- Pâleur
- Ictère
- Splénomégalie

➤ **Lors d'un accident inaugural aigu**

○ **Crises vaso-occlusives :** elles surviennent irrégulièrement, de façon imprévisible, leurs durées et leurs intensités sont variables.

- La classique dactylite ou « syndrome mains-pieds » des enfants de 4 à 30 mois associe : Douleur.
- Impotence d'une ou des quatre extrémités.
- Signes inflammatoires locaux et généraux s'accompagnant de : fièvre, hyperleucocytose.

D'apparition brutales et durant une à deux semaines ; la dactylite correspond à une crise vaso-occlusive localisées aux os courts des mains et /ou des pieds. Le diagnostic différentiel est essentiellement celui du RAA et ostéomyélite.

- Les crises douloureuses abdominales : avec ballonnement abdominal d'allure pseudo-occlusif, mais la persistance des bruits intestinaux permet de différencier ses crises d'une urgence abdominale chirurgicale.

Les accidents vaso-occlusifs de la cavité abdominale ou au voisinage s'accompagnent fréquemment d'arrêt temporaire du transit par iléus réflexe et rétention urinaire.

○ **Crises de séquestration splénique aiguë** : la situation de loin la plus préoccupante en raison de son extrême urgence, sa survenue est liée à l'existence d'un tissu splénique fonctionnel, elle est à craindre chez les homozygotes de moins de cinq ans ; dans les autres formes elle peut apparaître également et plus tardivement.

Elle se manifeste par un collapsus, avec baisse de l'HK, trouble de la conscience, accroissement rapide et douloureux de la rate, ce hypersplénisme aigu succède, en règle ; à une infection.

La séquestration des érythrocytes de qui s'accroît peut entraîner la mort en quelques heures.

○ **Une complication infectieuse grave.**

➤ **Devant une cassure de la courbe de croissance.**

Lors d'une enquête familiale plus rarement après le **dépistage systématique** sur le sang du cordon ou en cas de parent hétérozygote connu (DRYFUS et *al.*, 1992).

6.2.3. Examen clinique : montre en absence de complication :

- Un état général conservé, un retard pondéral plus marqué que le retard statural, la dysmorphie craniofaciale est inconstante.
- La triade hémolytique est présente :
 - Pâleur
 - Ictère souvent au premier plan.
 - Splénomégalie modérée qui disparaît en règle après l'âge de dix ans la forme homozygote.
- Hépatomégalie est constante et modérée.
- L'examen cardio-vasculaire révèle un souffle systolique et cardiomégalie sur le téléthorax (DRYFUS et *al.*, 1992).

VII. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

7.1. BIOLOGIE

7.1.1. Hémogramme

- **Une anémie avec**
 - Globule rouges: 2 à 3,8 millions elts/mm³.
 - Un taux d'HB entre 7 à 9 g/L.
 - normochrome, normocytair, ou légèrement macrocytaire.
 - Très régénérative avec un taux de reticulocytes entre 200.000 -600.000 éléments/mm³.
- **Une hyperleucocytose** à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 30.000 elts/mm³ en l'absence d'infection.
- les plaquettes normales avec tendance à la **thrombocytopénie** en cas d'asplénie fonctionnelle (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.2. Frottis sanguin

- Poikilocytose avec présence d'hématies falciformées polychromatophiles et érythroblastoses sanguines (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.3. Test de falciformation et de solubilité

Ce test biologique consiste à mettre les hématies à étudier dans une atmosphère désoxygénée, qui provoque la gélification de l'HB-S intra érythrocytaire et la falciformation des hématies.

En pratique, la désoxygénation du milieu dans lequel sont placées les hématies est accélérée par le métabolisme du sodium.

- Ce test permet de reconnaître en quelques instants au laboratoire la présence d'HB-S dans l'hématie sans pouvoir distinguer les formes homozygotes des formes hétérozygotes (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.4. Electrophorèse de l'HB : confirme le diagnostic et met en évidence:

- l'HB-S est la composante majeure 75 à 95%.
- Taux d'HB-A₂ : 2 à 4%, normal ou légèrement augmenté alors que l'HB-A est

absent.

- la présence d'HB-F à des taux variables 0,5 à 20% (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.5. Étude de la résistance osmotique des hématies drépanocytaires

- Aux solutions hypotoniques montrent que celle-ci est augmentée de façon nette (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.6. Durée de vie des globules rouges drépanocytaires

Étudiée à l'aide des techniques isotopiques de marquage au chrome 51.

- La durée est raccourcie, elle a été estimée à une douzaine de jours(en moyenne 4 à 11 jours) (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.7. Ponction de moelle

- La moelle hématopoïétique des patients drépanocytaires homozygotes est riche, cette richesse porte essentiellement sur la lignée érythroblastique (LABIE & WAJCMAN, 1984).

7.1.8. Enquête familiale

- Consiste à faire une FNS, une électrophorèse d'hémoglobine chez les parents et la fratrie du malade (LABIE & WAJCMAN, 1984).

Dans le cas de S/S le père et la mère doivent être obligatoirement hétérozygote

HB-A \approx 60%, HB-S \approx 40%, HB-A₂ \leq 3, 3% .

7.2. BIOCHIMIE

- BRB libre > à 10mg par litre.
- Siderémie normale ou légèrement augmentée (ESSONO & NKOA, 2004).

7.3. RADIOLOGIE: les signes radiologiques osseux sont constants associent (GONSU et al., 2004) .

- Une transparence des os des membres, avec amincissement des compacts diaphysaires et métaphysaires souvent larges.

- Indiscret élargissement des os du métacarpe et des os des métatarses.
- Un épaissement des os de la voûte du crâne.
- Une ostéoporose parfois importante des os du rachis avec un aspect concave des plateaux, réalisant la classique **vertèbre en H** lorsqu'il existe une dépression centrale.

7.4. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal s'adresse au couple hétérozygote, ainsi qu'aux couples dont l'un est homozygote et l'autre est hétérozygote.

Ce diagnostic est possible dès la dixième semaine de gestation, il utilise la méthode de PCR, (polymérase chaîne réaction) qui est une méthode sensible, simple et rapide d'étude de l'ADN sur un échantillon de cellules fœtales obtenues par échantillonnage du tissu chorionique au premier trimestre de la grossesse.

Ou plus tardivement à partir d'un prélèvement de sang fœtal effectué à la dix-huitième semaine de gestation par :

Etude des chaînes de globine synthétisée in vitro par réticulocytes fœtaux.

Ou étude directe de l'HB des hématies fœtales par électro-focalisation ou par chromatographie sur résine échangeuse d'ions (GONSU et *al.*, 2004) .

VIII. COMPLICATIONS

8.1. Cardiaques

Une cardiomégalie globale et de gros troncs pulmonaires artériels sont fréquemment constatés sur la radiographie standard du thorax. A un stade plus évolué, peut s'installer une HTAP ou CMNO. Il faut connaître la possibilité des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et d'une supposée susceptibilité au RAA, Les valvuloplasties et les insuffisances myocardiques sont rares, ainsi, que les occlusions coronariennes sont exceptionnelles (DRYFUS et *al.*, 1992).

8.2. Pulmonaires

Un syndrome restrictif avec effet shunt (PaO_2 - $PaCO_2$) basse. Les pneumopathies bactériennes est fréquentes dans l'enfance (germes en cause : pneumocoque, hémophilus influenzae, mycoplasme). Les infarctus pulmonaires peuvent réaliser des opacités systématisées, passent souvent inaperçues (DRYFUS et *al.*, 1992).

8.3. Rénales

Plus l'altération de la médullaire rénal est grave, plus le pouvoir d'acidification des urines est constant, plus l'uricémie et la kaliémie s'élèvent. Les accidents de nécroses papillaires ne sont pas rares. Les hématuries qui s'en suivent sont parfois rebelles au traitement médical habituel. La fréquence des infections urinaires augmente avec l'âge du patient, les pyélonéphrites qui sont particulièrement fréquentes chez les femmes enceintes se compliquent volontiers de septicémie. Certains malades ont des infections urinaires à répétition, les abcès rénaux sont plus fréquents (DRYFUS *et al.*, 1992).

8.4. Hépatiques et des voies biliaires

L'hépatomégalie est fréquente, mais ce n'est que chez les patients les plus âgés qu'un certain degré de cytolyse et d'insuffisance hépatocellulaire se manifeste. L'aspect anatomopathologique comprend une dilatation des sinusoides par les globules rouges falciformés, des foyers de nécrose et de fibroses, au maximum une cirrhose. L'hémossidérose hépatique est fréquente. Des épisodes de choléstase avec bilirubinémie extrêmes et défaillances hépatiques ont été décrits.

Les facteurs déclenchant sont multiples : hépatite infectieuse, toxique, alcoolique, insuffisance cardiaque droite, lithiase choledocienne, septicémie. Une lithiase pigmentaire peut être observée dès l'âge de cinq ans. L'intervention chirurgicale est systématique ou limitée au cas compliqué (selon les auteurs) (DRYFUS *et al.*, 1992).

8.5. Spléniques

La splénomégalie congestive des premières années, succède une fibrose progressive par micro-infarctus répétés, aboutissant à une atrophie splénique complète vers l'âge de six ans. Toutefois, la splénomégalie peut persister et même s'accroître et donner des tableaux d'hypersplénisme et d'hémodilution extrêmes. La situation de loin la plus préoccupante en raison de son extrême urgence est la survenue d'un accident de séquestration splénique aigu (DRYFUS *et al.*, 1992).

8.6. Ophtalmiques

Il existe, le plus souvent chez les adultes, une rétinopathie au début très périphérique. On note des zones d'ischémie avasculaire, des taches pigmentaires, des bouquets de néo vaisseaux capillaires superficiels qui ont une tendance hémorragique pouvant entraîner un décollement rétinien et cécité dans les stades où la néovascularisation se produit. Un traitement préventif au L.A.S.E.R est nécessaire (DRYFUS *et al.*, 1992).

8.7. Du système nerveux central

Les thromboses cérébrales sont rares, mais de pronostic réservé Des épisodes d'amauroses et de surdités temporaires ou surviennent parfois, de très rares cas de paraplégie ont été décrits. L'efficacité thérapeutique dépend en partie de la rapidité avec laquelle un schéma transfusionnel adapté peut être appliqué (DRYFUS et *al.*, 1992).

8.8. Osteo-articulaires

En dehors des ostéomyélites ils surviennent des ostéonécroses aseptiques et des altérations de structure des os relativement caractéristiques ; l'ostéoporose vertébrale conduit à l'âge adulte à l'image radiologique de vertèbre en **H** très spécifique de la drépanocytose.

Les ostéonécroses aseptiques de la tête humérale et surtout fémorale constituent un sérieux problème orthopédique (DRYFUS et *al.*, 1992).

8.9. Ulcère de la jambe

Les excoriations même minimales se transforment, en particulier chez les sujets les plus âgés, en ulcère large et profond.

Traitement : pansement humide permanent jusqu'à consolidation (DRYFUS et *al.*, 1992).

IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement est essentiellement d'ordre symptomatique basé sur des mesures générales applicables à tous les malades, sur le traitement symptomatique des différentes complications incluant pour certaines d'entre elles les transfusions sanguines.

L'expression de la maladie diffère chez l'enfant et adulte :

-Chez l'enfant, la prévention, le traitement des complications infectieuses et de celles liées à l'anémie aiguë en constituent l'essentiel.

-Chez les grands enfants et adultes, le problème essentiel réside dans la prévention et la prise en charge des crises vaso-occlusives, et des atteintes tissulaires dégénératives parfois complexes (insuffisance myocardique, pulmonaire, rénale et hépatique,....).

Récemment un traitement de fond dans le but est soit d'augmenter le taux d'HB-F par la prescription d'HYDREA ou de guérir la maladie par la greffe de moelle osseuse allogénique, et en cours d'évaluation.

Enfin, le traitement préventif basé sur le conseil génétique et le diagnostic anténatal doivent être mis en œuvre systématiquement (GODEAU et *al.*, 2001).

9.1. Traitement symptomatique

9.1.1. Mesures générales : comportent plusieurs volets

A. Établir un dossier médical et une fiche médicale de suivi comportant le diagnostic exact, le group sanguin phénotypé, l'examen clinique du malade (poids, taille, débord splénique, flèche hépatique,...) et les données biologiques (hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal, Electrophorèse d'HB), lors de la première consultation et lors des consultations ultérieures (qui doit être systématique et régulière tous les trois mois). Les complications éventuelles avec leur traitement est notamment le nombre annuel des crises douloureuses, ainsi que les transfusions sanguines (GODEAU et *al.*, 2001).

B. Veuillez au respect strict du calendrier vaccinal

- Vaccin classique : DT-Coq, rougeole, BCG.
- Les autres vaccins nécessaires :
 - Antipneumocoque après dix-huit mois avec rappel tous les cinq ans.
 - Antihépatite B.
 - Si possibles vaccins antihémophilus à six mois.

C. Assurer la surveillance basée sur des bilans orientés en fonction de l'âge du malade. Jusqu'à l'âge de dix ans : surveillance cardiaque essentiellement avec une échocardiographie annuelle.

Au –delà de l'âge de dix ans : la surveillance sera ophtalmologique (surtout après quinze ans) annuelle, ostéoarticulaire basé sur la clinique, et rénale par un examen clinique des urines (Albuminurie) à chaque consultation et bilan rénal chaque année (GODEAU et *al.*, 2001).

D. Règles hygiéno-diététiques

- **Hygiène de vie** : bonne hygiène corporelle, brossage régulier des dents, alimentation équilibrée avec apport important des protéines et des vitamines (fruits).
- **Prévention des crises algiques** : certains facteurs déclenchant des crises sont accessibles à la prévention :

- L'exposition au changement rapide de température, les boissons glacées et alcoolisées sont à éviter.
- L'usage des narcoleptiques sera prudent, en raison du risque de trouble ventilatoire et crise segmentaire postural par sténose pendant le sommeil.
- L'activité sportive n'est pas formellement contre-indiquée mais les efforts violents et la station debout prolongée doivent être évités.
- La survenue d'une hypoxémie est possible lors de certains exercices physiques, au cours d'une anesthésie générale, lors d'un accouchement ou au décours d'une complication cardio-pulmonaire.
- Prévention des déshydratations et secondairement des acidoses : prise de boissons abondantes aux mieux 50ml/kg/jour chez l'enfant et 2 à 3 L chez l'adulte sous forme d'eau minérale.
- Prévention des coups de chaleur, traitement symptomatique de la fièvre et traitement rapide en cas de diarrhée ou de vomissements.

➤ **Prévention de l'infection**

La moitié au moins des accidents vaso-occlusifs étant précédés, voire déclenchés par une infection, et le risque d'infection grave étant considérable.

L'attitude préventive est la suivante :

- Vaccination complète.
- Pénicillothérapie orale continue ou parentérale.
- Prophylaxie du paludisme et de l'amibiase dans les zones endémiques et au retour de voyage en zones infestées.
- Rechercher et traiter les foyers infectieux latents dentaires, ORL, urinaire, intestinale, vésiculaire, cutanée et plus rarement gynécologique.

En cas d'infection déclarée, il faut traiter énergiquement et rapidement, en associant du paracétamol une antibiothérapie adaptée.

➤ **Prévention des carences**

Supplémentation en acide folique 5mg/jour une semaine sur deux.

Vitaminothérapie :

- Vitamine D jusqu'à l'âge de cinq ans.
- Vitamine E
- Vitamine A

Zinc : sulfate de zinc ; 50 mg/jour une semaine / mois.

Fer : en cas de carence démontrée.

9.1.2. Traitement de la crise algique non compliquée

A. crises douloureuses osseuses

*** la crise algique bénigne**

Qui est caractérisé par une douleur modérée, une fièvre < 38,5°C, des mesures sont à prendre au domicile du malade.

- Repos au chaud et au calme.
- Boissons abondantes.
- Prise d'antalgiques (Aspirine ou paracétamol).

***crises sévères hyperalgiques**

Caractérisées par des douleurs localisées ou généralisées intenses, une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C.

Premier temps

Hydratation par boissons abondantes ou perfusion de 70 à 100 ml/kg/jour associant sérum salé isotonique à 0,9% et sérum glucosé isotonique à 5%.

Traitement antalgique :

Association d'une antalgique simple : aspirine injectable (Aspégic*) ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Diclofenac*) et d'un sédatif anxiolytique (Tranxéne* 5mg ou Atarax* sirop chez l'enfant ou comprimé à 10 mg chez l'adulte) ;

Une association antalgique plus puissante peut être utilisée d'antalgic* comprimé et un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Deuxième temps

Si pas de réponse au bout d'une heure ou en cas de douleur très intense d'emblée avec agitation du malade.

Perfusion antalgique associant lidocaïne* 2% (10 ml) et Viscéralgine* forte.

Si échec utiliser la bupromorphine (Temgesic*) à la dose d'une ampoule à 03mg, toutes les six à huit heures.

Troisième temps

Si pas de réponse au bout de 12 à 24 heures, indication de la transfusion d'échange partiel.

9.1.3. Traitement des complications

A. AVC

- Transfusion d'échange partiel.
- Equilibration en hydro électrolytique stricte, apport calorique, oxygénothérapie et soins de nursing.
- Ultérieurement mise en place d'un programme d'échange transfusionnel.

B. Le syndrome thoracique aigu : nécessite l'association d'une oxygénothérapie, d'antalgiques et d'un traitement antibiotique (HAMLADJ, 1987).

C. Les infections

***les infections banales** (Rhino-pharyngite ; otite) qui sont les plus fréquentes doivent être traitées énergiquement, elles nécessitent une antibiothérapie soit à la bêtalactamine type amoxicilline soit érythromycine, une désinfection locale, un antipyrétique et des boissons abondantes (HAMLADJ, 1987).

***les infections sévères**

➤ **Une septicémie**

Doit être suspectée devant toute fièvre élevée, sans foyer évident, s'accompagnant d'une altération de l'état général, une hémoculture doit pratiquée et un traitement antibiotique associant une bêtalactamine est un aminoside mise en route sans attendre les résultats bactériologiques associés à une hydratation par voie parentérale.

➤ **Une méningite**

Doit être suspectée devant l'apparition brutale d'un syndrome infectieux sévère associé à un syndrome méningé avec ou sans trouble de la conscience, elle impose une ponction lombaire et la mise en route immédiate du même traitement que celui de la septicémie.

➤ **Une pneumopathie aiguë**

Elle nécessite une oxygénothérapie par sonde nasal (3l/minute), des boissons abondantes, une antibiothérapie (bêtalactamine ou érythromycine).

➤ **Une ostéomyélite aiguë**

Elle est due soit au staphylocoque soit à une salmonelle, d'où l'importance d'un traitement antibiotique à large spectre (en règle double antibiothérapie).

D. Aggravation brutale de l'anémie ou crises hématologiques

*en cas de crise de séquestration splénique aigu : l'urgence immédiate est de rétablir la volémie en perfusant des solutions d'électrolytes ou de macromolécules type plasmagel en attendant la mise en route d'une transfusion de sang total (HAMLADJ, 1987).

*dans les autres cas : tout abaissement du taux d'HB à un taux inférieur à 6 g/dl nécessite la mise en route d'une transfusion sanguine pour ramener le taux d'HB du malade à son taux de base qui se situe entre 7 et 10g/dl sans le dépasser.

E. Lithiase biliaire : une cholécystectomie ne sera indiquée qu'en cas de lithiase symptomatique (HAMLADJ, 1987).

F. hypersplénisme : dont la manifestation essentielle l'augmentation des besoins transfusionnels est l'indication d'une splénectomie après l'âge de cinq ans, qui sera associée à une cholécystectomie s'il existe une lithiase vésiculaire (HAMLADJ, 1987).

G. La rétinopathie proliférative : se manifeste par des aires de néo-vascularisation, nécessite un traitement précoce par photo coagulation au LASER (HAMLADJ, 1987).

H. Nécrose aseptique de la tête fémorale et humérale

Le traitement initial consistera essentiellement à éviter au patient de porter des objets lourds et une utilisation judicieuse des méthodes de réchauffement local et d'analgésiques pour lutter contre la douleur, ce traitement pourrait être prescrit jusqu'à 06 mois surtout pour les enfants.

Pour les patients plus âgés une technique chirurgicale orthopédique consistant en une décompression nucléaire de la tête pouvant entraîner une sédation immédiate de la douleur.

Pour les patients qui souffrent d'incapacités sévères professionnelles et sociales dues aux douleurs de hanche, un remplacement chirurgical total de l'articulation devrait être considéré (HAMLADJ, 1987).

I. Ulcère de jambe

Difficile à traiter un ulcère de jambe de moins de deux à trois centimètres de diamètre, a de plus fortes chances de guérison, et si un ulcère persiste plus de six mois en parlera alors d'ulcère chronique dans le traitement sera difficile.

Les soins de l'ulcère consistent en un repos au lit avec surélévation du membre atteint associée à des soins d'hygiène de l'ulcère et de la jambe avec necrectomie et débridement associé à l'application de produits antibiotiques locaux, avec application de pommades cicatrisantes. Une greffe de peau est à considérée en cas d'échec du traitement médical (HAMLADJ, 1987).

J. Atteinte rénale : le traitement relève de la prise en charge en milieu spécialisé et ceci en fonction du type d'atteinte objectivée (HAMLADJ, 1987).

9.1.4. Modalités et indication des transfusions sanguines

A.les modalités

A.1.La transfusion simple

Ne sera que ponctuelle, elle aura pour but de ramener le taux d'HB à sa valeur habituelle.

A.2.La transfusion d'échange partiel ou échange transfusionnel

A pour but essentiel de réduire le taux d'HB-S responsable des crises vaso-occlusives.

Elle associe une saignée et une transfusion ainsi elle va permettre de diluer les globules rouges pathologiques au-dessous d'un seuil critique correspondant à un taux d'HB-S < 40%.

Le volume à échanger dépend du taux d'HB-S que l'on veut obtenir, le volume final de la saignée est toujours supérieur à celle de la transfusion de concentré globulaire (GODEAU et *al.*, 2001).

Taux d'HB souhaité	Volume final de la saignée	Volume à transfusé
Inférieure à 40%	+ou- 40ml/kg	+ou- 30ml/kg
Inférieure à 25%	+ou- 60ml/kg	+ou- 45ml/kg

Volume à échangé en fonction du taux d'HBS souhaité

*la réalisation de l'échange se fait en deux temps

En premier temps : saigné de 10 à 15 ml/kg et perfusion simultanée lente par une autre voie veineuse de solutés isotoniques (GODEAU et *al.*, 2001).

Deuxième temps : transfusion de la quantité adaptée de culots globulaires et reprise de la saignée réglée au même débit que la transfusion.

La durée de l'échange est d'une heure et 30 m à deux heures, il doit être effectué sous surveillance stricte (pouls, tension artérielle, diurèse) avec mesures précise des volumes soustraits des volumes injectés.

La qualité de l'échange doit être vérifiée en mesurant le taux d'HBS final et le taux d'hématocrite qui doit être compris entre 35 et 40% (GODEAU et *al.*, 2001).

***Le programme d'échange transfusionnel**

A pour de maintenir en permanence un taux d'HBS < 40%, il comporte toutes les trois à quatre semaines, selon l'évolution du taux d'HBS, une saigné transfusionnelle réalisant par la même vois veineuse une saigné puis une transfusion de volume sensiblement équivalent de 10 à 15 ml/kg, cette technique a l'avantage de réduire la surcharge martiale (GODEAU et *al.*, 2001).

B. Les indications

1. la crise hématologique avec taux d'HB < 6g/dl nécessite une transfusion unique de 10 à 20ml/kg (GODEAU et *al.*, 2001).

2. Un accident vaso-occlusif grave est l'indication d'une transfusion d'échange partiel pour obtenir un taux d'HBS < 25% (GODEAU et *al.*, 2001).

3. Une crise douloureuse résistante au traitement antalgique relève d'une transfusion d'échange partiel pour obtenir un taux d'HB inférieure à 40% (GODEAU et *al.*, 2001).

4. Une intervention chirurgicale : toute anesthésie générale est une situation dangereuse pour le drépanocytaire, elle doit être précédée d'un échange transfusionnel, en cas de chirurgie d'urgence ne pouvant être précédée d'une transfusion d'échange partiel, une surveillance poste opératoire particulière doit être entreprise avec extubation réalisée lors du réveil réel du malade et non lors du réveil anesthésique (GODEAU et *al.*, 2001).

B.1.les indications d'un programme d'échange transfusionnel : pour maintenir un taux d'HBS < 40%.

***programme définitif :** en cas de défaillance viscérale grave : cardiomyopathie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale.

***programme temporaire :** dans les suites d'un accident neurologique, en cas d'ulcère de jambe, de retard staturo-pondéral, en cas de grossesses après le quatrième mois, pour obtenir un taux d'HB entre 9 et 11g/dl est un taux d'HBS entre 30 et 35% (GODEAU et *al.*, 2001).

9.2. Traitement de fond

9.2.1. L'hydréa : A pour b Ut d'augmenter le taux d'HB-F, et donc de diminuer le nombre et l'intensité des crises douloureuses ; il est indiqué lorsque leur nombre est supérieur à trois par ans ; il est prescrit à la dose de 20 ml/kg/jour 5 jours sur 7 , la réponse est évaluée au bout de deux mois , sur le doublement du taux d'HB-F, et / ou la diminution ou la disparition des crises douloureuses, il peut être également donné à doses plus faibles 5 à 12 mg/kg/jour pendant six mois (GODEAU et *al.*, 2001).

9.2.2. La greffe de moelle osseuse allogénique : a été introduit ces dernières années, les indications chez les malades moins de 15 ans sont :

- Des crises vaso-occlusives résistantes à l'hydréa est supérieur à trois par ans.
- Un accident vasculaire cérébral clinique ischémique prouvé à l'artériographie.
- Une ostéonécrose aseptique.
- Un syndrome thoracique aigu.

Les résultats : une guérison est obtenue dans 90% des cas, le risque de décès de 10%.

9.2.3. Thérapie génique : ce type de thérapie semble être un espoir futur réel, des études sérieuses sont mises en œuvre, mais il faut compter encore quelques années pour arriver à une application humaine effective (GODEAU et *al.*, 2001).

9.2.4. Traitement préventif : il repose sur un dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique et si possible diagnostic anténatal (GODEAU et *al.*, 2001).

III. RÉSULTATS

1. Etude clinique

L'étude a été réalisée sur un échantillon de personnes souffrant de syndrome drépanocytaire majeur, avec de formes diverses de complications ou de pathologies, au niveau du service d'hématologie de la wilaya d'el Tarf suivis de façon régulières durant 3 ans du 2015 au 2017.

La population étudiée est composée de 243 malades, en tenant compte les différentes cas drépanocytaires majeurs ainsi que les informations cherchés tel que l'âge le sexe et l'origine des malades.

1.1. Les différents cas drépanocytaires majeurs

Sur l'ensemble des cas examinés les résultats obtenus (tab. 3) ont pu révéler un pourcentage très élevé (79 %) des malades classés en drépanocytose homozygote (SS), au cours des années 2015, 2016 et 2017.

Tableau 3. Répartition des différents cas drépanocytoses au cours des années (2015/2017) au niveau de service d'hématologie de la wilaya d'El Traf.

Cas drépanocytaires majeurs	La drépanocytose Homozygotes (SS)	S β thalassémie	Hémoglobinopathie SC
Nombre des cas	192	37	14
Taux (%)	79,01	15,23	5,76

Les résultats du tableau 3 sont illustrés dans l'histogramme suivant :

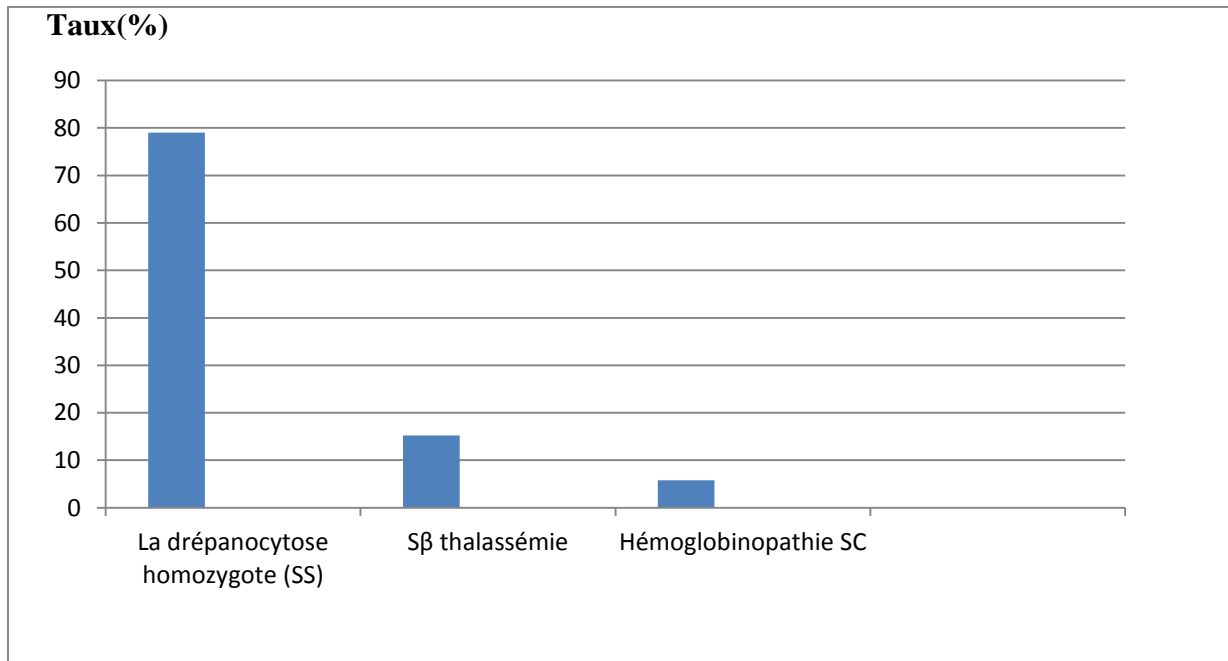


Figure3. Répartition générale des cas des drépanocytoses de service hématologie dans la wilaya d'El Traf au cours des trois années (2015/2017).

La figure 3 montre clairement la dominance de la drépanocytose homozygote (S/S) qui présente la prévalence la plus importante, suivie par S/β thalassémie et l'Hémoglobinopathie S/C.

1.2. Etude démographique

1.2.1. Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe

Les résultats démographiques trouvés durant notre stage sur un total de 243 patients examinés et atteint de la drépanocytose majeure ont montré un taux de 0,5 de sex-ratio, soit 158 femmes et 85 hommes.

Le tableau 4 illustrés par la figure 4 montrent la répartition globale des différents cas drépanocytose selon le sexe.

Tableau 4. Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe, au cours des années (2015/2017) au niveau de service d'hématologie de la wilaya d'El Traf.

Sexe	Hommes (%)	Femmes (%)
Cas de drépanocytaires majeure		
La drépanocytose homozygote (SS)	28,39	50,61
S β thalassémie	6,17	9,05
Hémoglobinopathie SC	0,41	5,34

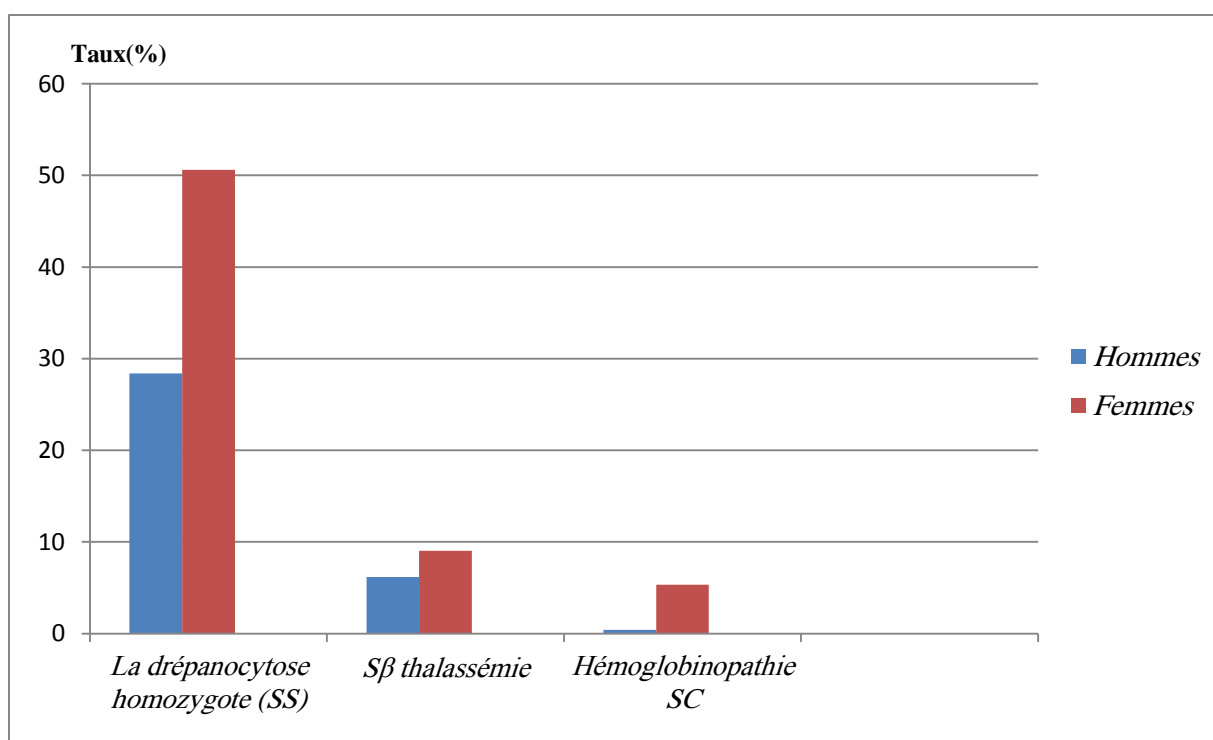


Figure 4. Répartition des cas des drépanocytoses selon le sexe, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.

1.2.2. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge

Le tableau 5 illustrés par la figure 5 agrémentent la répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge. L'âge moyen de notre cohorte est de 28 ans avec des extrêmes de [16 – 59 ans] Et 4 % de nos patients ont un âge supérieur à 50 ans.

D'après nous donnés, nous avons pu constater que l'âge le plus touché par Les différents cas drépanocytaires majeure est situé entre 20 à 40 ans. La drépanocytose homozygote (S/S) représente toujours la prévalence la plus élevée pour les différentes tranches d'âge comparée aux autres cas des drépanocytoses.

Tableau 5. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.

Tranche d'âge (ans)	0-20	20-40	40-60
Taux des cas des drépanocytoses			
La drépanocytose homozygote (SS)	12,82	55,55	11,11
Sβ thalassémie	2,88	9,87	2,46
Hémoglobinopathie SC	0,41	4,11	0,87

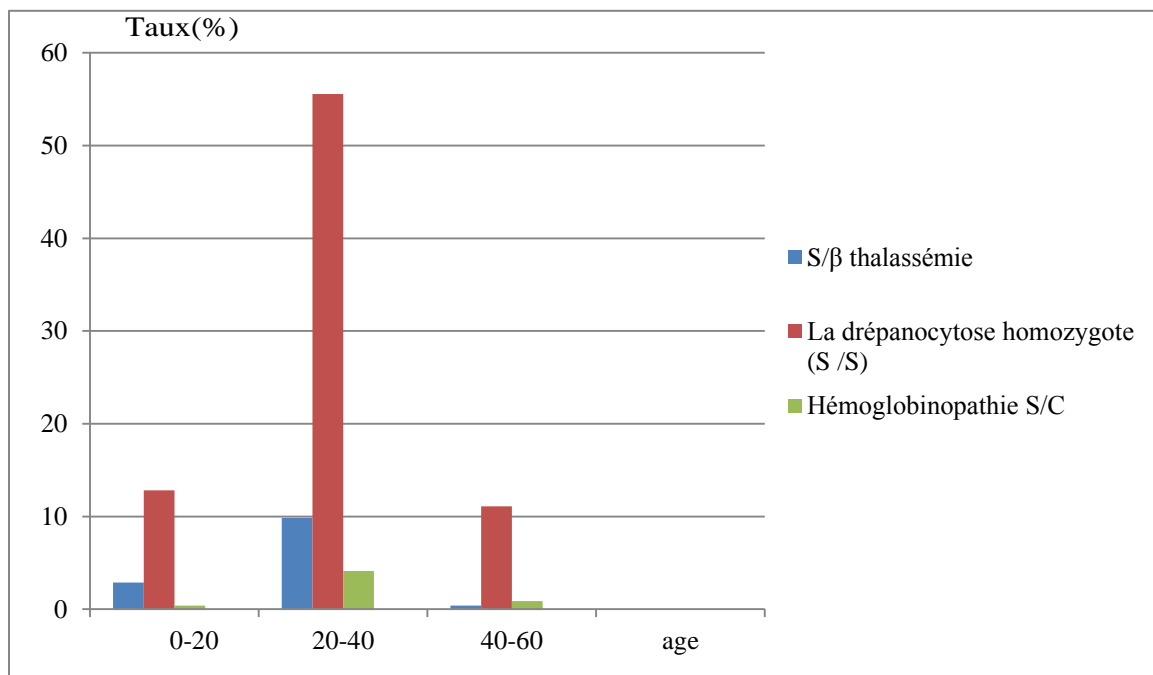


Figure 5. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'âge, durant les 03 années (2015/2017) au sein de service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.

1.2.3. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'origine

La prévalence de La drépanocytose est très élevée dans le secteur sanitaire d'el Tarf, suivie par El Kala, Bouhadjer, et enfin le Drean. **59%** de notre cohorte est originaire du secteur sanitaire d'E tarf.

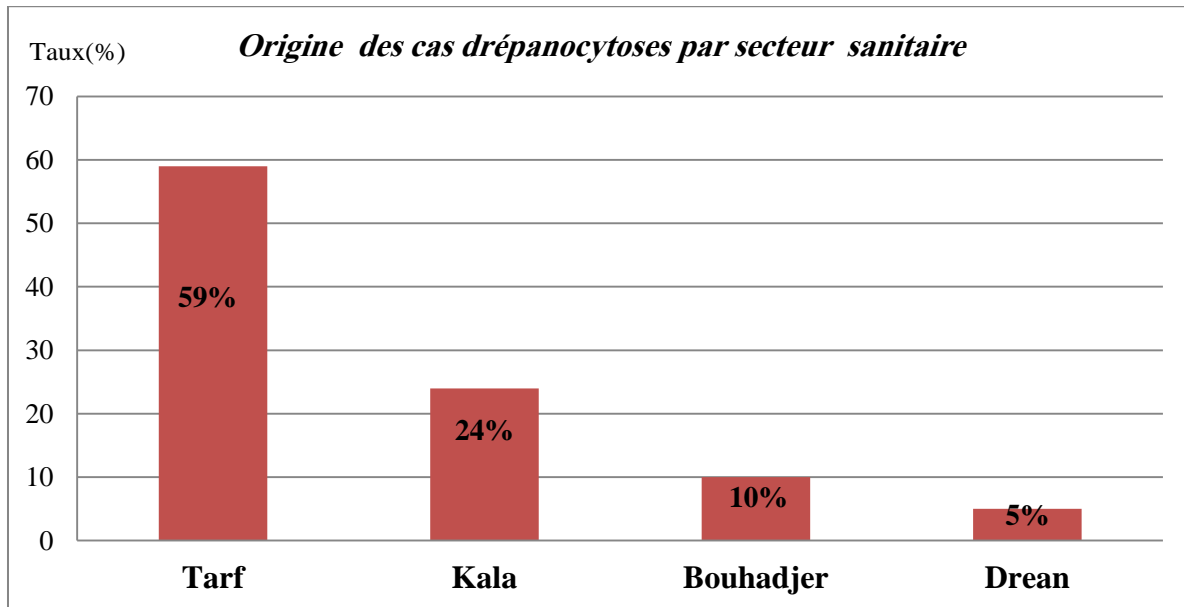


Figure 6. Répartition des cas des drépanocytoses selon l'origine, durant les 03 années (2015/2017) au sein du service d'Hématologie de la wilaya d'el Traf.

2. Etude physiopathologique

2.1. Répartition des cas des drépanocytoses selon le type des Complications chroniques

D'après les fiches de suivi nos patients et à des âges variables, nombreuses complications diversement associées sont survenues. La figure suivante montre la répartition et le pourcentage de chaque maladie en association avec les cas des drépanocytoses examinés au cours des années (2015/2017) au sein de l'hôpital d'El Tarf.

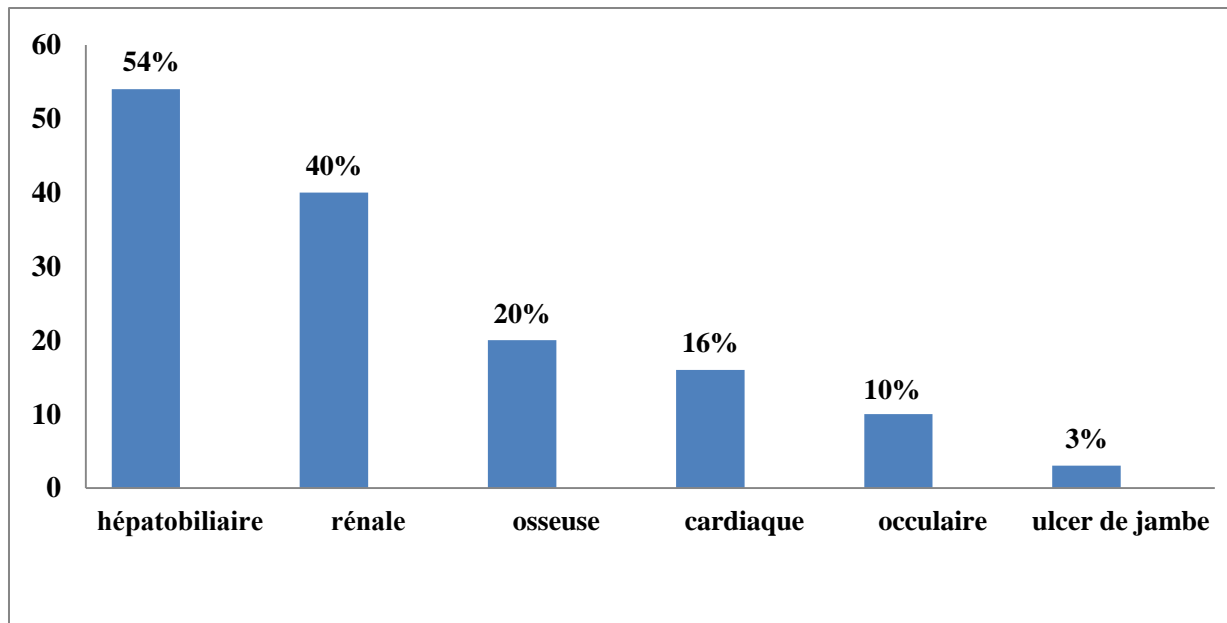


Figure 7. Répartition des cas des drépanocytoses selon le type des Complications chroniques durant les années (2015/2017).

A travers ces résultats obtenus, il semble que les complications hépatobiliaires représentent le type des pathologies chroniques le plus élevée (plus de 50 %), suivie par les complications rénales, suivie par les Complications osseuses, ensuite Complications cardiaques, les Complications oculaires, et enfin L'ulcère de jambe présentent seulement 3% des cas étudiés.

IV. DISCUSSION GENERALE

A partir des résultats obtenus, nous avons constaté que La drépanocytose homozygote (S/S) est la forme la plus répandue dans notre population d'étude.

Plusieurs études menées à l'échelle internationale ont montré que la drépanocytose est la maladie génétique la plus dominante dans le monde entier, elle touche presque plus de 5 millions de personnes (DHARMARAJAN, 2008).

En France par exemple, la drépanocytose homozygote atteint jusqu'à 250 naissances annuelles d'enfants et plus de 3000 patients drépanocytaires suivis en région parisienne. Aux Antilles et en Guyane il y a un nouveau-né sur 260 atteint de drépanocytose ; en Afrique Intertropicale, 1 nouveau-né sur 100 (PEDERSEN & SKJELBO, 2008).

Le taux élevé de drépanocytose homozygote a été enregistré chez les femmes comparées aux hommes (la drépanocytose homozygote reste toujours majoritaire). Nos résultats sont bien d'accord avec les travaux de DIALLO (2008).

Dans notre population d'étude, les personnes âgées entre 20 et 40 ans présentent une prévalence élevée des différents cas drépanocytaires.

On a colligé certaines particularités chez les patients, par rapport aux données de la littérature:

- importante fréquence de lithiase vésiculaire, ceci pourrait être lié au degré de l'hémolyse chez nos patients. D'après Robert Girot (2003), la lithiase biliaire est une complication fréquente de l'hémolyse chronique que provoque la drépanocytose pourtant, les hypothèses physiopathologiques, le pronostic est la prise en charge de cette complication restent encore controversés.

- la fréquence d'atteinte rénale, ceci est lié à un retard de diagnostic et de prise en charge précoce des néphropathies ainsi que de la protéinurie.

- la survenue de complications oculaires et de l'ulcère de jambe est peu fréquente (sous estimé) ceci pourrait être lié au nombre important des perdus de vue.

Par ailleurs, on constate les difficultés de prise en charge de certaines complications :

- ❖ surtout osseuses, qui chez la majorité de nos patients sont à l'origine d'handicapes (l'absence de chirurgie prothétique a la wilaya).
- ❖ La chélation de fer chez les insuffisants rénaux.
- ❖ irrégularité de la disponibilité de phénotype, et l'absence de filtre.
- ❖ le non faisabilité des bilans biologiques d'évaluation au secteur publique (cout élevé en privé).

CONCLUSION

Le syndrome drépanocytaire majeur est une affection fréquente et grave et pose un problème de santé publique. La prévalence du syndrome drépanocytaire majeur varie considérablement selon les régions et les groupes de population. Cette contribution sur l'étude des différents cas drépanocytaires majeurs de la population examinée au sein de l'EPH d'El Tarf durant notre stage a pu montrer que la forme la plus dominante (79 %) est la drépanocytose homozygote (S/S), elle représente environ 81 % de l'ensemble des hémoglobinopathies de la région d'étude ; la tranche d'âge la plus touchée est celle de 20 à 40 ans.

Le sex-ratio est de 0,5 présente une variation de la prévalence des cas de drépanocytose entre les 2 sexes, plus élevée chez les femmes que les hommes.

Les complications hépatobiliaires représentent le type des pathologies chroniques le plus élevée (plus de 50 %) en association avec les cas drépanocytoses de la population étudiée.

En perspectives et pour une meilleure prise en charge des patients drépanocytaires, il est nécessaire de créer des centres spécialisés dans la prise en charge de la drépanocytose, dans les régions endémiques tel la Wilaya d'El Tarf, en prenant en compte que l'analphabétisme, la malnutrition, la pauvreté ; et le mariage des proches sont les facteurs les plus importants qui sont impliqués dans l'augmentation des taux de drépanocytose dans notre région.

Références Bibliographiques

1. TSHILOLO L, KAFANDO E, SAWADOGO M, COTTON F, VERTONGEN F, FERSTER A, et al. (2008). Neonatal screening and clinical care programmes for sickle cell disorders in sub-Saharan Africa: lessons from pilot studies. *Public. Health.* 122(9): 933-41.
2. DRYFUS. B, JAMINA. B.G, FELIX. R, HENRL. R, VERNANT. J.P.(1992). *Hématologie de bernard* DRYFUS.
3. AYEROUE J, KAFANDO E, KAM L, GUE E, VERTONGEN F, FERSTER A. (2009). Hemoglobin sickle cell disease: *experience of the Yalgado Ouedraogo University Hospital of Ouagadougou, Burkina Faso.* *Arch. Pediatr.* 16(4) : 316-21.
4. ELION, DC. CROQR. (1991). Le diagnostic des hémoglobinopathies en 1990. *SEM MOP Paris* 30 Mai 1991.
5. SIMPORE J, PIGNATELLI S, BARLATI S, MUSUMECI S. (2002). Biological and clinical presentation of patients with hemoglobinopathies attending an urban hospital in Ouagadougou: confirmation of the modification of the balance between Hb S and Hb C in Burkina Faso. *Hemoglobin.* 2002 May; 26(2): 121-7.
6. GALACTEROS F. Drepanocytose. Encyclopedie Orphanet. (2000). Disponible sur <http://orpha.net/data/patho/FR/fr-drepanocy.pdf>
7. ARNAL C., GIROT R., Drepanocytose chez l'adulte. (2008). article encyclopédie medico-chirurgicale.
8. FATTORUSSO V., RITTER. O. (2001). Vademecum clinique. Du diagnostic au traitement (16ème édition). *Paris; Masson; 2001: 533-536.*
9. FERRONE, F., & ROTTER, AM. (2004). Crowding and the polymerization of sickle hemoglobin. *J. Mol. Recognit,* 17(5): 497-504.

10. WAJCHANH, LANTZ. B, GIROT. R. (1992). Les maladies des globules rouges ? Edition Flammarion.
11. F.LIONNET et al. Recommandations pratiques de prise en charge de la drepanocytose chez l'adulte. (2009). *La Revue de medecine interne*. 30 S (2009) S162-S223.
12. LABIE D, WAJCMAN H. Biologie de l'hémoglobine S. (1984). Epidémiologie et génétique. Physiopathologie. Biologie clinique. Diagnostic anténatal. In : La Maladie Drépanocytaire. *Editions Sandoz*. Paris, p14-63.
13. ESSONO M.E, NKOA T. (2004). Diagnostic et anomalies biologiques chez un drépanocytaire. *Clinics in Mother and Child Health* ; 1 (1) : P12-20
14. GONSU J.F, TCHELIEBOU J-M, NANFACK J.E. (2004). Imagerie médicale et drépanocytose. *Clinics in Mother and Child Health* ; 1 (1) : P61-64
15. GALACTEROSF, BENSRAD. Y. (1992). Les hémoglobinopathies dans l'hématologie
16. B. GODEAU, V. NOEL, A. HABIBI, A. SCHAEFFER, D. BACHIRI, F.GALACTEROS. (2001). La drépanocytose chez l'adulte : quels moyens pour l'interniste ? *Revue médicale*.
17. HAMLADJ. R. M. (1987). Cour de résidanat (drépanocytose).
18. HAMMER, R., COHEN, A., GINSBERG, G., et MAARAVI, Y. (1996). Laboratory reference values for the 70 year olds. *Isr.J. Med. Sci*, 32:611-20.
19. FRANÇOISE BALEDENT. (2000). *Biologiste, Hôpital de Saint-Denis, 93200 France. Développement et Santé, n°150, décembre 2000.*